

# KẾT QUẢ PHẪU THUẬT TÁI TẠO DÂY CHẙNG BÊN NGOÀI KHỚP CỔ CHÂN BẰNG MẢNH GHÉP GÂN CƠ CHÂN NGỔNG

Hoàng Văn Dung<sup>1,2</sup>, Vũ Nhất Định<sup>1</sup>, Lê Gia Vinh<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả phẫu thuật tái tạo dây chằng bên ngoài khớp cổ chân bằng mảnh ghép gân cơ chân ngổng tự thân. **Đối tượng và phương pháp:** 39 bệnh nhân đứt DCMST và DCMG được phẫu thuật tái tạo. Nghiên cứu mô tả lâm sàng cắt ngang tiến cứu. **Kết quả:** Độ tuổi là  $32.0 \pm 12.8$  tuổi, từ 19-58 tuổi. Hay gặp nhất là  $\leq 50$  tuổi là 34/39 (87.2%); 5/39 (12.8%) bệnh nhân  $\geq 50$  tuổi. Nguyên nhân: tai nạn giao thông (TNGT) 11/39 (28.2%). Tai nạn thể thao (TNTT) 18/39 (46.2%) và tai nạn sinh hoạt (TNSH) 7/39 (17.9%). Lý do đến viện: Đau khớp cổ chân 37/39 (94.9%) trường hợp, kèm theo dấu hiệu lỏng khớp, hạn chế vận động. Thời gian điều trị: Trước mổ  $3.1 \pm 2.4$  ngày, từ 1-11 ngày; sau mổ  $7.8 \pm 2.6$  ngày, từ 3 - 15 ngày; tổng ngày điều trị  $11.0 \pm 3.6$  ngày, từ 6- 19 ngày. 39/39 (100%); ngắn kéo trước; 38/39 (97.4%); há khớp rõ; 37/39 (94.9%); hồi chuyển xương sên 32/39 (82.1%); va đập xương sên 23/39 (59.0%); cứng khớp. Dấu hiệu ngắn kéo sau chỉ gặp 9/39 (23.1%). Điểm Karlsson trước mổ  $50.7 \pm 5.2$  điểm, trong đó trung bình 29/39 (74.4%), kém là 10/39 (25.6%). Kết quả XQ thường quy theo Van Dijk: 24/39 (61.5%) bình thường; 14/39 (35.9%) mọc gai xương; 1/39 thoái hóa khớp. Kết quả phẫu thuật: 39/39 (100%) được tái tạo cả hai DCMST và DCMG. Mảnh ghép gân cơ thon 32/39 (82.1%); gân cơ bán gân 7/39 (17.9%). Đường kính mảnh ghép  $5.3 \pm 0.6$  mm từ 4.5-6mm. Cổ định mảnh ghép bằng cách khoan đường hầm tại xương mác, xương sên và xương gót, cổ định bằng 2 vít sinh học. 100% được bất động sau phẫu thuật, 97.9% liền vết mổ thì đầu. 1 vỡ đường hầm xương sên, 1 đứt mảnh ghép trong mổ, 1 nhiễm khuẩn nông. **Kết luận:** Phẫu thuật tái tạo DCMST, DCMG đem lại kết quả làm vững khớp cổ chân, cải thiện rõ rệt các triệu chứng lâm sàng và có hiệu quả điều trị cao.

**Từ khóa:** Tái tạo dây chằng bên ngoài khớp cổ chân, tái tạo dây chằng mác sên, tái tạo dây chằng mác gót.

## SUMMARY

### EVALUATION OF TENOPLASTY ANTERIOR TALOFIBULAR AND CALNANEOFIBULAR LIGAMENT

**Objectives:** Evaluate the surgical outcome of lateral ankle ligaments reconstruction with gracilis tendon graft. **Subjects and methods:** 39 patients who suffered from ATFL or CFL tear and underwent

surgical reconstruction. Cross-sectional study with longitudinal follow-up. **Results:** The mean age was  $32.0 \pm 12.8$  years old which ranged from 19 to 58. The most common age group was  $\leq 50$  with 34/39 patients (87.2%) and there were only 5/39 patients older than 50. Traffic accident was the caused of injury in 11/39 cases (28.2%). Traumatic injury accounted for 18/39 cases (46.2%) while the number of cases caused by domestic accident was 7/39 (17.9%). Chief complaint: 37/39 (94.9%) of patients complained about joint pain. The pain symptoms may occur concomitantly with other symptoms such as joint laxity, restricted motility or joint fatigue. Pre-operative:  $3.1 \pm 2.4$  days (from 1 to 11 days), post-operative:  $7.8 \pm 2.6$  days (from 3 to 15 days), total treatment time:  $11.0 \pm 3.6$  days (from 6 to 19 days). 39/39 (100%) had the positive anterior drawer sign; 38/39 (97.4%) showed sign of joint opening; 37/39 (94.9%) had apparently positive talar tilt; 32/39 (82.1%) had talar impaction sign; 23/39 (59.0%) showed joint stiffness. The posterior drawer sign was only seen in 9/39 (23.1%). The Preoperative Karlsson scoring scale: pain  $10.1 \pm 2.4$  score; swelling  $4.1 \pm 3.4$  score; instability  $11.2 \pm 2.9$ ; instability  $3.8 \pm 1.5$ ; stair climbing  $5.0 \pm 0$ ; running  $5.0 \pm 0$ ; work activities  $8.6 \pm 2.3$ ; support  $2.6 \pm 1.2$ . The plain X ray results according to Van Dijk were as following: 24/39 (61.5%) were normal; 14/39 (35.9%) had osteophyte formation; 1/39 had joint degeneration; there was no case of G3 (joint space narrowing). 39/39 (100%) of patients had successfully reconstruction of the ATFL and the CFL. The gracilis tendon was used in 32/39 patients (82.1%) while the semitendinosus tendon was utilized in 7/39 (17.9%) patients. The mean graft diameter was  $5.3 \text{ mm} \pm 0.6 \text{ mm}$  (from 4.5 mm to 6mm). 100% of the patients have relief of joint pain symptom after surgery 38/39 (97.4%) of patients had good healing and slight swelling in the surgical site. 1/39 (2.6%) patient had large swelling without discharge. **Conclusion:** Lateral ankle ligaments reconstruction strengthens the ankles, improves the clinical symptoms and has a high therapeutic effect.

**Keyword:** Lateral ankle ligaments reconstruction, Tenoplasty anterior talofibular ligament, Tenoplasty calnaneofibular ligament.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương dây chằng khớp cổ chân (DCKCC) rất hay gặp hàng ngày. Đây là chấn thương thường gặp 25% trong tất cả các chấn thương thể thao (CTTT); 85% các chấn thương cổ chân. Trong các tổn thương DCKCC thì 80–85% là tổn thương dây chằng bên ngoài khớp cổ chân (DCBNKCC) bao gồm DCMST và DCMG. Tại Anh mỗi ngày có 8.200 trường hợp [1]. Trong đó khoảng 20% chuyển mất vững khớp cổ chân mãn tính, nếu điều trị không đúng có thể lên đến

<sup>1</sup>Học viện Quân Y

<sup>2</sup>Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Văn Dung

Email: dungbvtwtn@gmail.com

Ngày nhận bài: 1/7/2020

Ngày phản biện khoa học: 20/7/2020

Ngày duyệt bài: 31/7/2020

40% và là nguyên nhân dẫn tới thoái hóa khớp sau này[1]. Tại Việt Nam vấn đề này chưa được công bố [2]. Chức năng chính của các DCKCC là ngăn sự lật nghiêng và trượt ra trước của xương sên trong gọng chày mác (Talar till) nên khi các dây chằng bị dẫn hoặc đứt làm mất chức năng thì phải phẫu thuật để phục hồi sự vững chắc của khớp[3].

Các kỹ thuật làm vững khớp cổ chân không theo giải phẫu của dây là Lamberger và Kramer; Watson – Jones... đã được ứng dụng rộng rãi trong thời gian dài để điều trị cho nhiều bệnh nhân, đặc biệt là các vận động viên điền kinh. Tuy nhiên nhược điểm là không phục hồi đúng theo giải phẫu các dây chằng nên lâu dài là gây thoái hóa khớp.[4]

Phương pháp phục hồi hoặc tái tạo dây chằng gần đúng với giải phẫu được mô tả bởi Brostrom là khâu phục hồi lại về giải phẫu các dây chằng bị tổn thương. Tiếp theo đó một loạt các kỹ thuật mổ phục hồi sự vững chắc của khoang ngoài cổ chân bằng cách tái tạo các DCMST và DCMG theo đúng giải phẫu với chất liệu và kỹ thuật cố định giải phẫu ghép khá phong phú đã được công bố.

Do vậy, chúng tôi thực hiện đề tài nhằm: *Đánh giá kết quả phẫu thuật tái tạo DCBNKCC bằng mảnh ghép gân cơ chân ngỗng*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1 Đối tượng nghiên cứu.** Lựa chọn 39 bệnh nhân đứt DCMST, DCMG được tái tạo dây chằng tại Bộ môn – Trung tâm BM1 Bệnh viện 103, thời gian từ năm 2010 đến 2019.

*Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:* Tất cả các bệnh nhân trên 18 tuổi có tổn thương DCBNKCC được phẫu thuật tái tạo DCMST và DCMG.

*Tiêu chuẩn loại trừ:* Các bệnh nhân có tổn thương dây chằng bên ngoài khớp cổ chân không phẫu thuật do nhiều nguyên nhân khác nhau.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Mô tác cắt ngang tiến cứu, có theo dõi dọc.

### Các bước tiến hành

- Khai thác lý do khám bệnh, tiền sử, bệnh sử; Khám lâm sàng tìm những triệu chứng phù hợp để chẩn đoán: dấu hiệu ngăn kéo trước, há khớp, lỏng khớp, va đập xương sên, hồi chuyển xương sên...

- Chụp XQ thường quy, XQ kéo tạ; dấu hiệu gián tiếp là hình ảnh há khớp, hình ảnh xương sên trượt ra trước



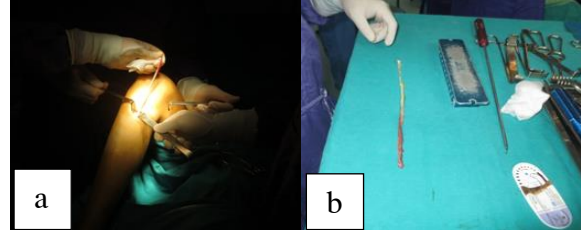
**Hình 1. Hình ảnh XQ kéo tạ**

Các bệnh nhân được chẩn đoán đứt DCMST, DCMG đều được chẩn đoán xác định dựa trên lâm sàng và cận lâm sàng rõ ràng.

Chuẩn bị phương tiện phẫu thuật: Dụng cụ phẫu thuật thông thường; đinh dẫn khoan có lỗ, mũi khoan đường hầm xương các cỡ từ 5 - 7mm. Dụng cụ lấy gân, dụng cụ làm gân tạo mảnh ghép; vít sinh học các cỡ cố định dây chằng là, chỉ không tiêu; Vật liệu ghép là gân cơ chân ngỗng.

### Tiến hành phẫu thuật

Thì 1: Lấy mảnh ghép gân là một trong hai gân: cơ thon hoặc cơ bán gân, làm sạch cơ khỏi gân, gập đôi, đo kích thước mảnh ghép, khâu 1 đầu tạo mảnh ghép.



**Hình 2. Lấy gân chân ngỗng tạo mảnh ghép (a Lấy gân; b Làm sạch mảnh ghép)**



**Hình 3. Rạch da mắt cá ngoài bộc lộ vùng mô và các thì khoan xương (a rạch da; b Khoan đường hầm xương sên; c Khoan đường hầm xương mác)**

Thì 2 (Hình 3a): Rạch da theo đường từ 1/3 dưới xuống đầu dưới xương mác vòng ra cổ xương sên, bộc lộ rõ đầu dưới xương mác, cổ xương sên, lõi củ ngoài xương gót. Kiểm tra dấu tích còn lại của DCMST và DCMG

Thì 3 (Hình 3b,c): Khoan đường hầm xương mác; vị trí giữa bờ trước đầu dưới xương mác; hướng khoan từ trước ra sau, từ dưới lên trên, kích thước phù hợp với mảnh ghép.



**Hình 4. Luồn và cố định mảnh ghép tái tạo dây chằng**

(a. luồn mảnh ghép qua đường hầm xương mác; b. bắt vít cố định)

Thì 4: Luồn mảnh ghép gân qua đường hầm xương mác, bắt chéo, cố định một đầu gân vào đường hầm xương sên, giữ bàn chân ở tư thế cơ năng, kéo căng dây chằng và bắt vít chẹn vào đường hầm xương gót.

Thì 5: Đóng vết mổ, nẹp bột bất động cổ chân + Chấn sóc tập luyện sau phẫu thuật; Kháng sinh; giảm đau, cắt chỉ sau 14 ngày, chụp X quang. Tập vận động chủ động và thụ động từ ngày thứ 2, thứ 3 sau mổ.

- + Theo dõi, đánh giá diễn biến sau phẫu thuật.
- + Khám lại sau phẫu thuật 1 tháng, 2 tháng và khám xa (trên 3 tháng)
- + Lập phiếu để theo dõi lâu dài.
- + Đánh giá kết quả xa dựa vào theo thang điểm Karlsson [3] và thang điểm chức năng Good- Jones- Livingstone[4]
- + Nhập và lưu trữ thông tin, hình ảnh trên máy tính. Sử lý số liệu bằng SPSS 20.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung

**Bảng 1. Các dấu hiệu lâm sàng trước mổ (n=39)**

Dấu hiệu lâm sàng	Dương tính		Âm tính	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Ngăn kéo trước	39	100	0	0
Ngăn kéo sau	9	23.1	30	76.9
Há khớp	38	97.4	1	2.6
Hồi chuyển xương sên	37	94.9	2	5.1
Va đập xương sên	32	82.1	7	17.9
Cứng khớp	23	59.0	16	41.0

Ngăn kéo trước 100%; dấu há khớp 97.4%; hồi chuyển xương sên 94.9%; va đập xương sên 82.1%; cứng khớp 59.0%. Dấu hiệu ngăn kéo sau 23.1%.

#### Điểm Karlsson trước mổ

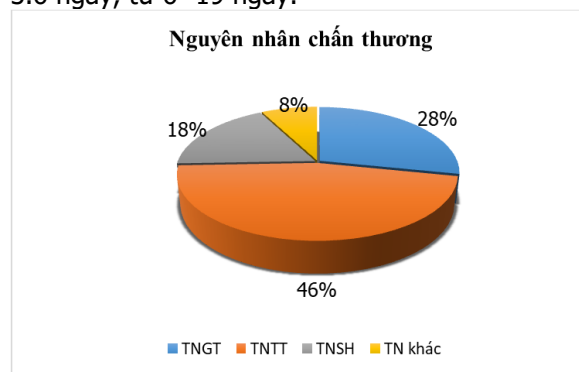
39 bệnh nhân phẫu thuật, khám kiểm tra 38 bệnh nhân sau cho kết quả.

**Tuổi, giới:** Độ tuổi là  $32.0 \pm 12.8$  tuổi từ 19-58 tuổi. Nhóm tuổi hay gặp nhất là  $\leq 50$  tuổi với số bệnh nhân là 34/39 (87.2%), có 5/39 (12.8%) bệnh nhân  $\geq 50$  tuổi.

Bệnh nhân nam 26/39 (66.7%), bệnh nữ 13/39 (33.3%). Tỷ lệ nam/nữ là 26/13; nam gấp 2 lần nữ. Thời gian chấn thương đến phẫu thuật  $11.7 \pm 16.3$  tháng, từ 1.5 – 84 tháng.

Lý do đến viện: Đau khớp cổ chân 37/39 (94.9%) trường hợp, kèm dấu hiệu lỏng khớp, hạn chế vận động...

**Thời gian điều trị:** Trước mổ  $3.1 \pm 2.4$  ngày, từ 1-11 ngày; điều trị sau mổ  $7.8 \pm 2.6$  ngày, từ 3 - 15 ngày; tổng ngày điều trị  $11.0 \pm 3.6$  ngày, từ 6- 19 ngày.



**Biểu đồ 1. Nguyên nhân chấn thương**

Nguyên nhân: TNGT 28.2% . TNTT 46.2% và TNSH 17.9%.

Cơ chế: 31/39 (79.5%) bị lật cổ chân; 8/39 (20.5%) không rõ cơ chế chấn thương.

Chân phải là 26/39 (66.7%), chân trái 13/39 (33.3%) bị đứt dây chằng. Chân phải gặp nhiều hơn chân trái vì là chân thuận của bệnh nhân.

Lý do đến viện: Đau 37/39 (94.9%) bệnh nhân nhập viện, phối hợp với các lý do khác như lỏng khớp, hạn chế vận động, mỏi khớp... vị trí đau chủ yếu mặt ngoài khớp.

#### 3.2 Đặc điểm lâm sàng

**Bảng 2.** Thang điểm Karlsson trước mổ (n=39)

Dấu hiệu lâm sàng	SL	Thấp nhất	Cao nhất	Giá trị TB	Độ lệch chuẩn
Đau	39	5	15	10.1	2.4
Sưng nề	39	0	10	4.1	3.4
Mất vững	39	10	2	11.2	2.9
Cứng khớp	39	2	5	3.8	1.5
Leo cầu thang	39	5	5	5.0	0.0
Chạy bộ	39	5	5	5.0	0.0
Làm việc TM	39	0	10	8.6	2.3
Sự hỗ trợ TM	39	2	5	2.6	1.2
Tổng điểm Karlsson	39	34	59	50.7	5.1

Điểm Karlsson trước mổ: đau  $10.1 \pm 2.4$  điểm; sưng nề  $4.1 \pm 3.4$  điểm; mất vững  $11.2 \pm 2.9$  điểm; cứng khớp  $3.8 \pm 1.5$  điểm; lên xuống cầu thang  $5.0 \pm 0$  điểm; chạy bộ  $5.0 \pm 0$  điểm; làm việc  $8.6 \pm 2.3$  điểm; sự hỗ trợ  $2.6 \pm 1.2$  điểm. Tổng điểm là  $50.7 \pm 5.2$  điểm, từ 34 - 59 điểm. Đối chiếu tiêu chuẩn đạt mức TB 74.4%; kém 25.6%.

**3.3. Đặc điểm XQ.** Kết quả XQ thường quy theo Van Dijk: 24/39 (61.5%) bình thường; 14/39 (35.9%) mọc gai xương; 1/39 thoái hóa khớp. không có trường hợp nào G3 (hẹp khe khớp)

**Kết quả XQ kéo tạ:** Độ nghiêng xương sên một góc là  $15.0 \pm 2.7^{\circ}$ , từ 10 - 22 độ. Độ trượt của xương sên là  $12.6 \text{ mm} \pm 2.0 \text{ mm}$ , từ 9 - 16mm.

### 3.4. Kết quả phẫu thuật

**3.4.1. Kết quả tái tạo dây chằng.** 100% được tái tạo cả hai DCMST và DCMG. Mảnh ghép gân cơ thon 82.1%; gân cơ bán gân với 17.9%. Đường kính mảnh ghép  $5.3 \pm 0.6 \text{ mm}$  từ 4.5-6mm.

Đường hầm khoan xương: Số đường hầm 3; kích thước đường hầm khoan xương mác: đường kính  $5.4 \pm 0.4 \text{ mm}$ , từ 5 - 7mm, chiều dài  $24.6 \pm 2.4 \text{ mm}$ , từ 20-30mm; đường hầm khoan xương sên: đường kính  $5.7 \pm 0.6 \text{ mm}$ , từ 5 - 7mm, chiều dài  $26.1 \pm 1.4 \text{ mm}$ ; từ 20 - 30 mm; Đường hầm xương gót: đường kính  $5.8 \pm 0.6 \text{ mm}$ , từ 5 - 7mm, dài  $26.1 \pm 2.3 \text{ mm}$ , từ 20- 30 mm.

Vít chèn sinh học cố định mảnh ghép: 97.4% sử dụng 2 vít để bắt vào xương sên và xương gót; 2.6% sử dụng 3 vít. Đường kính vít là từ 5-7mm, chiều dài từ 20-30mm. 100% trường hợp được bất động sau phẫu thuật từ 4 - 5 tuần.

**Bảng 3.** Điểm Karlsson sau phẫu thuật

Thành phần	N	Nhỏ nhất	Lớn nhất	TB	Độ lệch chuẩn
Đau	38	10	20	18.4	2.9
Sưng nề	38	10	10	10.0	0.0
Mất Vững	38	20	25	24.9	0.8
Cứng khớp	38	2	5	4.5	1.2
Lên xuống cầu thang	38	10	10	10.0	0.0
Chạy bộ	38	5	10	9.2	1.8
Làm việc và hoạt động	38	5	15	10.0	2.0
Sự hỗ trợ	38	2	5	3.5	1.5
Tổng điểm Karlsson	38	74	97	90.1	5.4

Biến chứng trong phẫu thuật: 01 vớ đường hầm xương sên, 01 đứt mảnh ghép.

**3.4.2. Kết quả gân.** 100% bệnh nhân cảm giác khớp, đỡ đau so với trước mổ. Khớp còn phù nề, tức chân về chiều hoặc sau vận động nhiều, hạn chế vận động nhẹ.

Sẹo mổ: Vị trí lấy gân 100% mềm mại, liền tốt và không hạn chế vận động, không thấy lỏng khớp gối; Vị trí cổ chân: 38/39 (97,4%) sẹo mổ liền tốt, phù nề nhẹ vùng mổ 1/39 (2.6%) còn nề nhiều, không chảy dịch. Hướng dẫn bệnh nhân tiếp tục tập phục hồi chức năng tại nhà, hạn khám lại định kỳ hoặc khi bất thường

**3.4.3. Kết quả xa.** Kết quả xa sau phẫu thuật 3 tháng: 38 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đánh giá kết quả xa sau phẫu thuật tái tạo DCMST, DCMG bằng mảnh ghép gân cơ chân ngỗng dùng vít chèn sinh học. Một bệnh nhân ở xa chúng tôi không khám kiểm tra kết quả xa được.

Thời gian theo dõi  $46,9 \pm 30,9$  tháng, từ 3 - 112 tháng. Các bệnh nhân đều hợp tác và tuân thủ phác đồ trong khám, theo dõi, tập luyện theo hướng dẫn

**Trên lâm sàng:** lỏng khớp 100% cảm nhận được độ vững của khớp cổ chân được cải thiện so với trước mổ; Đau sau mổ: 15/38 (39.5%) có biểu hiện đau nhẹ trong đó 12/38 (31.6%) đau nhẹ tại sẹo mổ; 3/38 (7.9%) đau toàn bộ khớp và không phải dùng thuốc giảm đau; Sưng nề sau mổ: 7/38 (18.4%) có phù nề nhẹ tại mặt ngoài khớp cổ chân vào thời điểm chiều tối hoặc sau vận động nhiều.

Điểm Karlsson sau phẫu thuật

Điểm Karlsson sau mổ là  $90.1 \pm 5.4$  điểm: 11/38/39 (28.9%) kết quả rất tốt với số điểm  $\geq 95$  điểm; 25/38/39 (65.8%) kết quả tốt với số điểm trong khoảng 80-94 điểm; 2/38/39 (5.3%) có kết quả trung bình với số điểm 50-79 điểm.

Số điểm Karlsson trước mổ và kết quả xa cho thấy có sự cải thiện rõ rệt với số điểm từ  $50.7 \pm 5.2$  lên  $90.3 \pm 5.2$  điểm với  $P < 0.05$ . Sự cải thiện về điểm số giữa trước mổ và thời điểm đánh giá kết quả xa rất lớn là 39.5 điểm.

Kết quả XQ: Kết quả XQ thường quy 21/38 (55.3%) có kết quả bình thường; 13/38 (34.2%) mọc gai xương; 4/38 (10.5%) hẹp nhẹ khe khớp. Trường hợp hẹp nhẹ khe khớp do: 1 donhiêm khuẩn sau mổ, 1 do vỡ đường hầm xương sên, 2 do cao tuổi.

+ Kết quả XQ kéo tạ: góc chày – sên là  $4.4^0 \pm 1.3^0$  từ  $2^0 - 7^0$ ; độ trượt của xương sên là  $4.9 \pm 1.0$  mm, từ 3 - 7mm. Như vậy cho thấy độ vững của khớp cải thiện rất tốt.

Biến chứng: Nhiễm khuẩn 01 trường hợp phải tháo vít sau 5 tháng

Kết quả theo Good- Jones- Livingstone: Rất tốt 26.3%; Tốt 71.1%, TB 5.3%.

#### IV. BÀN LUẬN

**Tuổi và giới:** Độ tuổi trong nghiên cứu là  $32.0 \pm 12.8$  tuổi, từ 19- 58 tuổi. Nhóm tuổi hay gặp nhất là  $\leq 50$  tuổi với số bệnh nhân là 34/39 (87.2%), có 5/39 (12.8%) bệnh nhân  $\geq 50$  tuổi. So với các nghiên cứu khác không có sự khác biệt.

**Nguyên nhân:** TNGT 11/39 (28.2%). TNTT có 18/39 (46.2%) và TNSH 7/39 (17.9%). Kết quả tương tự với các tác giả khác về nguyên nhân chủ yếu do chấn thương thể thao là phù hợp với nghiên cứu này. Một số tác giả lại tập trung vào nhóm đối tượng là vận động viên thì nguyên nhân trong tập luyện thi đấu thể thao là chủ yếu như

**Triệu chứng thực thể trước phẫu thuật:** Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả 39/39 (100%) có ngăn kéo trước; 38/39 (97.4%) có dấu há khớp rõ; 37/39 (94.9%) có hội chuyển xương sên rõ; 32/39 (82.1%) có va đập xương sên; 23/39 (59.0%) có cứng khớp. Dấu hiệu ngăn kéo sau chỉ gặp 9/39 (23.1%). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả: Nghiên cứu 310 phẫu thuật của C. Mabit và cộng sự cho kết quả 100% có dấu hiệu lỏng khớp, 70% sưng nề, viêm khớp.

**Điểm Karlsson trước mổ:** Trước mổ điểm đạt mức trung bình 29/39 (74.4%), điểm kém là 10/39 (25.6%). Điểm trung bình trước mổ theo Lawrence M và cộng sự là 58,3 +/- 8,96 điểm. Của Cheng – Yen – Chen và cộng sự.

**Triệu chứng XQ thường quy trước mổ:** Kết quả XQ thường quy theo Van Dijk: 24/39 (61.5%) bình thường; 14/39 (35.9%) mọc gai xương; 1/39 thoái hóa khớp. không có trường hợp nào G3 (hẹp khe khớp)

**Kết quả XQ kéo tạ:** Độ nghiêng xương sên một góc là  $15.0^0 \pm 2.7^0$ , từ  $10^0 - 22^0$ . Độ trượt của xương sên là  $12.6 \text{ mm} \pm 2.0 \text{ mm}$ , từ 9 - 16mm. Nghiên cứu của FawzyHamido và cộng sự [5] với 16 chân cho độ nghiêng xương sên  $\geq 10^0$  hoặc nghiêng hơn bên đối diện  $5^0$ ; độ trượt của xương sên từ 0.5-1.5cm (5-15mm).

**Kết quả tái tạo dây chằng.** 39/39 (100%) được tái tạo cả hai dây chằng mác sên trước và mác gót. Mảnh ghép gân cơ thon 32/39 (82.1%); gân cơ bán gân với 7/39 (17.9%). Đường kính mảnh ghép  $5.3 \text{ mm} \pm 0.6 \text{ mm}$  từ 4.5-6mm. Cố định mảnh ghép bằng cách khoan đường hầm tại xương mác, xương sên và xương gót. Cố định mảnh ghép bằng vít chèn sinh học. trong các nghiên cứu của các tác giả: Vũ Nhật Định[6] Mabit [4], Cheng Yen Chen [7], Kumar... sử dụng phương pháp khâu bao khớp, Mảnh ghép là màng xương mác, mảnh ghép dùng gân cơ mác dài 1 phần hoặc toàn bộ đầu ngoại vi hoặc đầu trung tâm, mảnh ghép gân gót.

**Kết quả gân:** Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả 97.8 liền vết mổ thì đầu, chỉ có 1 trường hợp nhiễm khuẩn vết mổ. 1 trường hợp vỡ đường hầm xương sên

**Kết quả xa:** Trong nghiên cứu của chúng tôi đánh giá kết quả phục hồi theo thang điểm Karlsson[3], đánh giá kết quả XQ theo Van Dijk , kết quả điều trị theo thang điểm Good- Jones- Livingstone[4].

Điểm Karlsson sau mổ  $90.3 \pm 5.2$  điểm, so với điểm trước mổ tăng 39.5 điểm. Tác giả Mabit và cộng sự [4] thì điểm Karlsson của 310 bệnh nhân phẫu thuật theo 4 phương pháp khác nhau có kết quả sau mổ 13 năm (thời gian đánh giá sau mổ từ 5-23 năm) đạt 90 điểm trong đó có 87% cho kết quả Rất tốt và tốt. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả 94.7% đạt rất tốt và tốt.

Theo thang điểm Good- Jones- Livingstone thì 82-85% rất tốt và tốt tùy theo từng nhóm nghiên cứu theo từng phương pháp phẫu thuật. Kết quả của chúng tôi là Rất tốt 10/38 (26.3%); Tốt 27/38 (71.1%), Trung bình 2/38 (5.3%). Các tác giả khác: Mabit [4], Cheng Yen Chen[7], Kumar [8] cho kết quả nghiên cứu là 80-90%, kết quả tốt và rất tốt.

#### V. KẾT LUẬN

Thời gian điều trị: Trước mổ  $3.1 \pm 2.4$  ngày; sau mổ  $7.8 \pm 2.6$  ngày; tổng ngày điều trị 11.0

± 3.6; ngăn kéo trước 39/39 (100%); há khớp 38/39 (97.4%); hồi chuyển xương sên 37/39 (94.9%); va đập xương sên 32/39 (82.1%); cứng khớp 23/39 (59.0%); ngăn kéo sau 9/39 (23.1%). Điểm Karlsson trước mổ trung bình 74.4%; kém là 25.6%. Kết quả XQ thường quy theo Van Dijk: bình thường 61.5%; mọc gai xương 35.9%.

Kết quả phẫu thuật: 39/39 (100%) được tái tạo cả DCMST và DCMG. Mảnh ghép gân cơ thon 32/39 (82.1%); gân cơ bán gân 7/39 (17.9%). Đường kính mảnh ghép 5.3 ± 0.6mm. Cố định mảnh ghép bằng đường hầm tại xương mác, xương sên và xương gót, cố định bằng 2 vít sinh học. 100% bất động sau phẫu thuật, 97.9% liền vết mổ thì đầu.

Kết quả xa: Điểm Karsson đạt 90.3±5.2 điểm, so với trước mổ tăng 39.5 điểm. Kết quả XQ kéo tạ: góc chày – sên là 4.4<sup>o</sup> ± 1.3<sup>o</sup>; độ trượt của xương sên là 4.9 ± 1.0 mm. Như vậy cho thấy độ vững của khớp cải thiện rõ rệt.

Biến chứng: Nhiễm khuẩn 01 trường hợp phải tháo vít sau 5 tháng

Phẫu thuật tái tạo DCMST, DCMG đem lại kết quả làm vững khớp cổ chân, cải thiện rõ rệt các triệu chứng lâm sàng và có hiệu quả điều trị cao.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. N. A. Ferran and N. Maffulli, "Epidemiology of

- Sprains of the Lateral Ankle Ligament Complex," *Foot Ankle Clin.*, vol. 11, no. 3, pp. 659–662, 2006.
2. A. P. Jones, S. Sidhom, and G. Sefton, "A Minimally Invasive Surgical Technique for Augmented Reconstruction of the Lateral Ankle Ligaments with Woven Polyester Tape," *J. Foot Ankle Surg.*, vol. 46, no. 6, pp. 416–423, 2007.
3. J. Karlsson, T. Bergsten, O. Lansinger, and L. Peterson, "Lateral instability of the ankle treated by the evans procedure. A long-term clinical and radiological follow-up," *J. Bone Jt. Surg. - Ser. B*, vol. 70, no. 3, pp. 476–480, 1988.
4. C. Mabit et al., "Chronic lateral ankle instability surgical repairs: The long term prospective," *Orthop. Traumatol. Surg. Res.*, vol. 96, no. 4, pp. 417–423, 2010.
5. F. Hamido, S. A. Ibrahim, T. Abo-El-Noor, A. R. Al-Misfer, H. Al Mutairi, and H. Salem, "Evaluation of the results of Watson Jones tenodesis in chronic lateral instability of the ankle," *Foot Ankle Surg.*, vol. 13, no. 2, pp. 56–62, 2007.
6. Vũ Nhật Định, "Tạo hình dây chằng bên ngoài khớp cổ chân bằng mảnh ghép màng xương mác," Kỷ yếu Hội nghị thường niên lần thứ IX Hội chấn thương chỉnh hình Việt Nam, 2010.
7. C. Y. Chen et al., "Surgical reconstruction for chronic lateral instability of the ankle," *Injury*, vol. 35, no. 8, pp. 809–813, 2004.
8. V. Kumar, I. Triantafyllopoulos, A. Panagopoulos, S. Fitzgerald, and L. van Niekerk, "Deficiencies of MRI in the diagnosis of chronic symptomatic lateral ankle ligament injuries," *Foot Ankle Surg.*, vol. 13, no. 4, pp. 171–176, 2007.

## MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ SFRP5, RBP4, IL-18 HUYẾT THANH VỚI TÌNH TRẠNG KHÁNG INSULIN, ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

Nguyễn Việt Dũng<sup>1</sup>, Đoàn Văn Đệ<sup>1</sup>,  
Ngô Thu Hằng<sup>2</sup>, Nguyễn Linh Toàn<sup>2</sup>

#### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Phân tích mối liên quan giữa nồng độ SFRP5, RBP4, IL-18 huyết thanh với tình trạng kháng insulin và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. **Phương pháp:** Gồm 184 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 được khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng. Nồng độ SFRP5, RBP4 và IL-18 huyết thanh được định lượng và phân tích mối liên quan với chỉ số kháng insulin và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo

đường típ 2. **Kết quả:** Nồng độ SFRP5 giảm và nồng độ IL-18, RBP4 tăng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có tăng BMI, tăng vòng bụng, có kháng insulin. Nồng độ SFRP5 huyết thanh có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với cân nặng, vòng bụng, BMI, chỉ số eo hông, Homa-IR và huyết áp tâm trương của bệnh nhân ĐTĐ típ 2. Nồng độ RBP4 huyết thanh có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với tuổi, cân nặng, vòng bụng, vòng mông, BMI, chỉ số eo hông. Nồng độ IL-18 huyết thanh có tương quan thuận mức độ yếu với vòng bụng và BMI, tương quan nghịch với chỉ số Homa-beta với p<0,05. **Kết luận:** Nồng độ SFRP5, RBP4, IL-18 huyết thanh có liên quan tới các yếu tố nguy cơ của bệnh đái tháo đường típ 2.

**Từ khóa:** Đái tháo đường típ 2, SFRP5, RBP4, IL-18.

#### SUMMARY

**CORRELATION BETWEEN SERUM SFRP5, RBP4 AND IL-18 LEVELS AND INSULIN**

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân y 103

<sup>2</sup>Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Việt Dũng

Email: bsdungthainguyen@gmail.com

Ngày nhận bài: 5/7/2020

Ngày phản biện khoa học: 22/7/2020

Ngày duyệt bài: 1/8/2020

## RESISTANCE AND CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS

**Objectives:** to analyze the relationship between serum SFRP5, RBP4 and IL-18 levels and insulin resistance and some clinical and subclinical characteristics in type 2 diabetes patients. **Methods:** 184 type 2 diabetic (T2D) patients were clinically examined, serum tested. Serum concentrations of SFRP5, RBP4, IL-18 were quantified and analyzed in relation to insulin resistance index and some clinical, paraclinical characteristics in patients with type 2 diabetes. **Results:** Decreased SFRP5 levels and increased levels of IL-18, RBP4 in T2D patients with increased BMI, increased waist circumference, and insulin resistance. Serum SFRP5 concentrations were significantly negatively correlated with weight, waist circumference, BMI, hip-waist ratio, Homa-IR, and diastolic blood pressure in T2D patients. Serum RBP4 concentrations were statistically positively correlated with age, weight, waist circumference, hips, BMI, hip-waist ratio. Serum IL-18 concentration was positively correlated with waist circumference and BMI, inversely correlated with Homa-beta with  $p < 0.05$ . **Conclusion:** Serum concentrations of SFRP5, RBP4, IL-18 are associated with risk factors for type 2 diabetes.

**Keywords:** Type 2 diabetes, SFRP5, RBP4, IL-18.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 là một trong những bệnh mãn tính phổ biến trên thế giới, hiện đang gia tăng nhanh chóng và trở thành một vấn đề sức khỏe cộng đồng đáng quan tâm, đặc biệt đối với các nước đang phát triển. Điều tra của Liên đoàn đái tháo đường quốc tế (IDF), năm 2017 có khoảng có 425 triệu người (tuổi 20-79) mắc bệnh ĐTĐ chiếm tỷ lệ 8,8% và 451 triệu người nếu mở rộng phạm vi tuổi từ 18-99 [1],[2].

Về chức năng nội tiết, khi mô mỡ gia tăng do béo phì nhất là lắng đọng mỡ ở nội tạng thường đi liền với đề kháng insulin, tăng glucose máu, rối loạn chuyển hoá lipid, tăng huyết áp, tình trạng tiền viêm, tiền tắc mạch gây ra nhiều nguy cơ bệnh tật đi cùng với tình trạng thừa cân, béo phì và ĐTĐ típ 2. Có thể nói mô mỡ là một cơ

quan nội tiết và chuyển hoá, nhiều cytokine do mô mỡ sản xuất ra như: secreted frizzled related protein 5 (SFRP5), interleukin 18 (IL-18), retinol binding protein 4 (RBP4), đã được chứng minh có mối liên quan đối với cơ chế gây rối loạn chuyển hoá của cơ thể, là các yếu tố nguy cơ của ĐTĐ típ 2, HCCH và bệnh tim mạch [3], [4], [5], [6]. Trong nước chưa có nghiên cứu nào về sự biến đổi và mối liên quan của SFRP 5, RBP4, IL-18 trong sinh bệnh học của ĐTĐ típ 2. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục đích mối liên quan giữa nồng độ SFRP5, RBP4, IL-18 máu với tình trạng kháng insulin và một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Các bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ típ 2 được theo dõi, điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Nội tiết Nghệ An, Ban Bảo vệ, chăm sóc sức khỏe cán bộ tỉnh Thái Nguyên và những người không bị ĐTĐ típ 2 đến khám, chữa bệnh tại hai địa điểm nêu trên. Nghiên cứu được tiến hành ở 184 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán của hiệp hội đái tháo đường Hoa kỳ 2018.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Các đối tượng nghiên cứu được khám lâm sàng, làm xét nghiệm cận lâm sàng và định lượng nồng độ SFRP5, RBP4, IL-18 huyết thanh bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch enzym kiểu Sandwich dựa trên phản ứng đặc hiệu giữa kháng thể được gắn ở đáy giếng với kháng nguyên cytokin (SFRP5, RBP4 và IL-18) có trong huyết thanh bệnh nhân.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân đái tháo đường típ 2 là  $58,33 \pm 7,30$ ; nam giới 130/184 = 70,3%. Thời gian mắc bệnh trung bình là  $4,04 \pm 3,90$  năm.

**Bảng 1.** Nồng độ SFRP5, RBP4 và IL-18 trung bình ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

Chỉ tiêu nghiên cứu ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm ĐTĐ típ 2		
	ĐTĐ TCBP	ĐTĐ KTCBP	so sánh
SFRP5 (ng/ml)	$3,75 \pm 3,60$	$7,17 \pm 9,10$	$p < 0,05$
RBP4 (ng/ml)	$13,16 \pm 11,2$	$7,31 \pm 3,2$	$p < 0,05$
IL-18 (pg/ml)	$356,6 \pm 363,4$	$249,9 \pm 158,1$	$p < 0,05$

**Nhận xét:** Nồng độ SFRP5 giảm rõ rệt ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ típ 2 TCBP, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Ngược lại, nồng độ RBP4 và IL-18 tăng rõ rệt ở nhóm ĐTĐ típ 2 TCBP, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 2.** Mối liên quan của nồng độ SFRP5, IL18 và RBP4 với vòng bụng

Chỉ tiêu nghiên cứu	Nhóm ĐTĐ típ 2	
	VB tăng (-)	VB tăng

( $\bar{X} \pm SD$ )	(-)	(+)
SFRP5 (ng/ml)	$6,4 \pm 8,5$	$3,9 \pm 3,7$
p	$< 0,05$	
RBP4 (ng/ml)	$8,4 \pm 4,3$	$13,2 \pm 11,9$

p	< 0,05
IL-18 (pg/ml)	275,5±278,4   359,6 ± 322
p	> 0,05

**Nhận xét:** Nồng độ SFRP5 thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở người có vòng bụng tăng với  $p < 0,05$ . Nồng độ RBP4 cao hơn ở người có vòng bụng tăng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Nồng độ IL-18 có xu hướng tăng ở người có vòng bụng tăng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.** Tương quan giữa nồng độ SFRP5 huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2.

Đặc điểm lâm sàng	Hệ số TQ	
	r	p
Tuổi	-0,078	>0,05
Cân nặng	-0,21	<0,01
Vòng bụng	-0,21	<0,01
Vòng hông	-0,18	<0,05
BMI	-0,26	<0,001
WHR	-0,19	<0,05
Homa-IR	-0,17	<0,05
Homa-beta	0,14	>0,05
Trị số huyết áp TT	-0,15	>0,05
Trị số huyết áp TTr	-0,23	<0,01

**Nhận xét:** Có mối tương quan nghịch mức độ nhẹ và có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ SFRP5 với cân nặng, vòng bụng, vòng hông, BMI, WHR, Homa-IR và huyết áp tâm trương ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2.

**Bảng 4.** Tương quan giữa nồng độ RBP4 huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2.

Đặc điểm lâm sàng	Hệ số TQ	
	r	p
Tuổi	0,17	<0,05
Cân nặng	0,18	<0,05
Vòng bụng	0,28	<0,001
Vòng hông	0,203	<0,01
BMI	0,33	<0,001
WHR	0,18	<0,05
Homa-IR	0,07	>0,05
Homa-beta	-0,13	>0,05
Trị số huyết áp TT	0,09	>0,05
Trị số huyết áp TTr	0,04	>0,05

**Nhận xét:** Có tương quan thuận mức độ vừa có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ RBP4 với chỉ số BMI, có tương quan thuận mức độ nhẹ có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ RBP4 với tuổi, cân nặng, vòng bụng, vòng hông, chỉ số WHR ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2.

**Bảng 5.** Tương quan giữa nồng độ IL-18 huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2.

Hệ số TQ	IL-18
----------	-------

Đặc điểm lâm sàng	r	p
Tuổi	0,05	>0,05
Cân nặng	0,14	>0,05
Vòng bụng	0,19	<0,05
Vòng hông	0,12	>0,05
BMI	0,17	<0,05
WHR	0,13	>0,05
Homa-IR	0,11	>0,05
Homa-beta	-0,17	<0,05
Trị số huyết áp TT	0,11	>0,05
Trị số huyết áp TTr	0,14	>0,05

**Nhận xét:** có tương quan thuận mức độ nhẹ có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ IL-18 với vòng bụng, BMI và tương quan nghịch với Homa-beta với  $p < 0,05$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Có sự tranh cãi tồn tại giữa các nghiên cứu khác nhau về tác động của SFRP5 đối với bệnh béo phì. Mức SFRP5 thấp hơn đã được phát hiện ở những người béo phì trái ngược với những người gầy, với các nghiên cứu rút ra mối tương quan giữa SFRP5 và các chỉ số béo phì như chỉ số khối cơ thể (BMI), tỷ lệ eo-hông (WHR), tỷ lệ mỡ cơ thể và các chỉ số lipid máu [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại bảng 3.18. cho biết ở cả 2 nhóm ĐTĐ típ 2 và nhóm chứng nồng độ SFRP5 thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở người có vòng bụng tăng với  $p < 0,05$ ; có mối tương quan nghịch mức độ nhẹ giữa nồng độ SFRP5 với cân nặng ( $r = -0,21, p < 0,01$ ), vòng bụng ( $r = -0,21, p < 0,01$ ), vòng hông ( $r = -0,18, p < 0,05$ ), chỉ số BMI ( $r = -0,26, p < 0,001$ ) và chỉ số eo/ hông (WHR) ( $r = -0,19, p < 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại cho thấy có tương quan thuận mức độ vừa có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ RBP4 với chỉ số BMI; có tương quan thuận mức độ nhẹ có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ RBP4 với tuổi, cân nặng, vòng bụng, chỉ số WHR ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2. Kết quả nghiên cứu ARIC, lại cho biết nồng độ RBP4 huyết thanh không tương quan với BMI nhưng có tương quan thuận mức độ nhẹ với vòng bụng và chỉ số WHR ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 [8]. Nghiên cứu của Young Min Cho và cộng sự cho biết khi chia nồng độ RBP4 huyết thanh theo phần tư, nồng độ RBP4 tăng lên thì giá trị trung bình vòng bụng tăng lên tương ứng với sự khác biệt  $p < 0,01$  và chỉ số BMI, khối lượng mỡ, tỉ lệ phần trăm mỡ trong cơ thể cũng tăng lên nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê [9]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nồng độ IL-18 huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có thừa cân béo phì cao hơn rõ rệt khi so với các bệnh nhân không thừa cân béo phì, nồng độ IL-18 cũng có tương

quan thuận với vòng bụng, BMI và tương quan nghịch với chức năng tế bào beta thông qua chỉ số Homa-beta. Như vậy IL-18 là yếu tố bất lợi cho bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

## V. KẾT LUẬN

Nồng độ SFRP5 giảm và nồng độ IL-18, RBP4 tăng ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có tăng BMI, tăng vòng bụng, có kháng insulin. Nồng độ SFRP5 huyết thanh có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với cân nặng, vòng bụng, BMI, chỉ số eo hông, Homa-IR và huyết áp tâm trương của bệnh nhân ĐTĐ týp 2. Nồng độ RBP4 huyết thanh có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với tuổi, cân nặng, vòng bụng, vòng hông, BMI, chỉ số eo hông. Nồng độ IL-18 huyết thanh có tương quan thuận mức độ yếu với vòng bụng và BMI, tương quan nghịch với chỉ số Homa-beta với  $p < 0,05$ .

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chò N.H.; Shaw, J.E.; Karuranga, S.; Huang, Y.; da Rocha Fernandes, J.D.; Ohlrogge, A.W.; Malanda, B (2018).** "IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045". Diabetes Res. Clin. Pract. 138, 271–281.

2. **International Diabetes Federation (2017),** Diabetes Atlas, 8th edition.
3. **Gauthier A, Dubois S, Bertrais S, Gallois Y, Aubé C, Gagnadoux F et al (2012)** "The leptin to adiponectin ratio is a marker of the number of metabolic syndrome criteria in French adults" J metabol syndro, (10), 2-6.
4. **JM Lee, SR Kim, SJ Yoo, OK Hong, HS Son and SA Chang (2009)** "The relationship between Adipokines, metabolic parameters and insulin resistance in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes", The journal of international medical research, (37), 1803-1812.
5. **M González, M del Mar Bibiloni, A Pons, I Llopart and J A Tur (2012)** "Inflammatory markers and metabolic syndrome among adolescent", European journal of clinical Nutrition, 1-5.
6. **Yu-Chen Sun, Lung-An Hsu, Pi-Yuch Chang, Tsu-Lan Uu, Er-Cheng Chan (2011),** "Serum adiponectin and leptin levels and their relations with inflammatory factors and metabolic syndrome" J Biomed Lab Sci, 23, (4), 140-145.
7. **Wenjing Hu, Ling Li, et al. (2013)** "Circulating Sfrp5 Is a Signature of Obesity-Related Metabolic Disorders and Is Regulated by Glucose and Liraglutide in Humans" Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 98, Issue 1, Pages 290–298.
8. **Vivian C. Luft, et al. and the ARIC Invertigators (2016)** "Retinol binding protein 4 and incident diabetes – the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC Study)" Rev Bras Epidemiol. 16 (2): 388-397.

# ĐÁNH GIÁ THỰC TRẠNG VÀ GIẢI PHÁP NÂNG CAO CHẤT LƯỢNG KHÁM CHỮA BỆNH TẠI TRẠM Y TẾ XÃ CỦA TỈNH SƠN LA

Lê Anh Tuấn\*, Hoàng Thị Thúy Hà\*, Vũ Văn Phương\*

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá thực trạng nguồn lực và hoạt động khám chữa bệnh của TYT xã và khả năng tiếp cận với các dịch vụ khám chữa bệnh tại TYT xã của tỉnh Sơn La năm 2019 – 2020. **Kết quả:** Cơ cấu mỗi TYT chỉ có trung bình 1 bác sĩ đa khoa, nhân lực chủ yếu là Y sỹ đa khoa còn các đối tượng khác phân bố rất ít chưa đạt chuẩn Quốc gia về nhân lực; Phần lớn các TYT đều chưa có đủ các phòng cơ bản. Khu vực 3 có ít xã nhất đạt tiêu chí đạt chuẩn quốc gia 33,3%; khu vực 1,2 có tỷ lệ đạt cao hơn từ 50% trở lên; Số lượng TTB ở các TYT của các vùng còn ít chỉ đạt mức dưới 50 - 70%; trạm y tế cơ bản được trang bị đủ cơ sở thuốc thông thường nhưng thiếu về chủng loại và số lượng. Tỷ lệ người dân đến khám tại TYT việc tiếp cận với các cơ sở y tế, tiếp cận với thông tin giáo dục

sức khỏe, hay điều trị nội trú và mua thuốc chữa bệnh của người dân. Đa số các hộ gia đình đồng tình với ý kiến về cơ sở vật chất, TTB và chất lượng nhân lực của TYT còn thiếu và yếu. **Kết luận:** Nghiên cứu cho thấy cần tập trung vào đầu tư TTB, CSHT cũng như nâng cao trình độ chuyên môn, bổ sung đủ cơ cấu cán bộ để TYT xã hoạt động tốt hơn. Người dân cần có ý thức trong việc đi khám bệnh tại cơ sở y tế khi bị ốm và nên trang bị BHYT cho cả gia đình.

**Từ khóa:** Trạm y tế xã, tỉnh Sơn La.

## SUMMARY

### ASSESSING THE CURRENT SITUATION OF MEDICAL EXAMINATION AND TREATMENT ACTIVITIES AT COMMUNE HEALTH STATIONS IN SON LA PROVINCE

**Objectives:** To assess the current situation of resources and medical examination and treatment activities of commune health stations and access to health care services at commune health stations in Son La Province in 2019-2020. **Results:** The structure of each health station has an average of only 1 general practitioner, the main workforce is general practitioner, while other subjects are distributed very

\*Trường Cao đẳng Y tế Sơn La

Chịu trách nhiệm chính: Lê Anh Tuấn

Email: leanhtuancdytsla@gmail.com

Ngày nhận bài 4/7/2020

Ngày phản biện khoa học: 25/7/2020

Ngày duyệt bài: 4/8/2020

little but do not meet the national standards on human resources; Most health stations do not have enough basic rooms. Region 3 has the least number of communes meeting the national standard 33.3%; area 1.2 has a rate of 50% or higher higher; The number of equipment at the medical stations of the regions is still low, only below 50-70%; Basic medical stations are equipped with a sufficient number of common drugs but lack in types and quantities. Percentage of people who come to the health center for access to health facilities, access to health education information, or inpatient treatment and purchase medicine for treatment. The majority of households concur with the idea that facilities and equipment and manpower quality of the stations are insufficient and weak. **Conclusion:** The study shows that it is necessary to focus on investing in equipment and infrastructure as well as improving professional qualifications, adding sufficient staff structure to commune health stations to operate better. People need to be aware of their health care when they are sick and should provide health insurance for the whole family.

**Keywords:** Commune health stations, Son La province.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, các quốc gia trên thế giới đã quan tâm đầu tư nhiều cho y tế. Cùng với việc sử dụng DVYT, sự tiếp cận và sử dụng dịch vụ KCB ngay cả ở các nước đang phát triển cũng cho thấy có sự khác biệt trong việc lựa chọn dịch vụ KCB.

Y tế cơ sở đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong hệ thống Y tế, là tuyến đầu tiên cung cấp các dịch vụ y tế cơ bản, chăm sóc sức khỏe ban đầu và là nơi người dân có thể dễ dàng tiếp cận dịch vụ KCB, nhất là đối với người nghèo, ở các huyện, xã vùng sâu vùng xa. Củng cố và phát triển mạng lưới YTCS là chủ trương nhất quán của Đảng, Nhà nước và Chính phủ là một trong những trọng tâm ưu tiên của ngành y tế.

Sơn La là một tỉnh miền núi nghèo, đời sống kinh tế, văn hoá còn gặp rất nhiều khó khăn, trình độ dân trí của người dân còn thấp. không đồng đều, hệ thống giao thông không thuận tiện, sự chăm sóc về Y tế và phúc lợi xã hội còn nhiều khó khăn thiếu thốn. Chất lượng KCB, chăm sóc và bảo vệ sức khoẻ nhân dân đã có nhiều chuyển biến tích cực. Tuy nhiên chưa thực sự đáp ứng yêu cầu thực tế, đặc biệt tại tuyến xã còn hạn chế do CSHT, TTB đã xuống cấp nghiêm trọng. Tỷ lệ bác sĩ công tác tại xã còn thấp. Cơ cấu cán bộ so với quy định thường không đạt.

Chính vì vậy, để từng bước nâng cao chất lượng KCB tại tuyến cơ sở, góp phần giảm tải cho các bệnh viện tuyến trên thì việc tiến hành nghiên cứu khảo sát thực trạng hoạt động khám chữa bệnh của các TYT, cũng như tìm hiểu sự tiếp cận và sử dụng dịch vụ KCB của người dân tại trạm y tế xã là hết sức cần thiết. Xuất phát từ

những lí do trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài "Đánh giá thực trạng và giải pháp nâng cao chất lượng khám, chữa bệnh tại trạm y tế xã tỉnh Sơn La" Với mục tiêu:

1- Đánh giá thực trạng nguồn lực và hoạt động KCB của TYT xã tỉnh Sơn La.

2- Đánh giá thực trạng tiếp cận và sử dụng dịch vụ KCB tại TYT xã của người dân tỉnh Sơn La.

3- Xác định một số yếu tố liên quan đến việc tiếp cận và sử dụng dịch vụ KCB tại TYT xã của người dân tỉnh Sơn La.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- Cán bộ y tế xã (trưởng trạm và nhân viên); Trạm y tế xã; Lãnh đạo y tế huyện.

- Hộ gia đình: Chủ hộ hoặc người nắm vững nhất các thông tin về sử dụng dịch vụ y tế của gia đình.

- Người bị ốm trong vòng 4 tuần trước ngày điều tra hoặc là người nắm rõ thông tin về tình hình sức khỏe của người ốm.

### 2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 6/2019 đến tháng 6/2020.

- Địa điểm nghiên cứu: Chọn ngẫu nhiên 7/12 huyện thành phố của tỉnh Sơn La; mỗi huyện chọn ngẫu nhiên 3 xã (1 xã vùng 1, 1 xã vùng 2 và 1 xã vùng 3)

**2.3. Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Kết hợp định tính và định lượng

**2.4. Phương pháp chọn mẫu và thu thập số liệu:** - Lựa chọn ngẫu nhiên 18 xã ở 3 khu vực 1,2,3 trên địa bàn 7 Huyện, thành phố của tỉnh Sơn La.

- Điều tra hộ gia đình: Công thức tính cỡ mẫu cho điều tra xác định tỷ lệ:

$$n = Z^2 \frac{p \cdot (1-p)}{(1-\frac{\alpha}{2}) \cdot (p \cdot \epsilon)^2}$$

Trong đó: n (cỡ mẫu tối thiểu); p (ước tính tỷ lệ % người ốm có đi KCB)

Để tăng độ chính xác do áp dụng phương pháp chọn mẫu cụm, cỡ mẫu nghiên cứu được tăng lên với hiệu lực thiết kế (Design Effect = DE = 2) n = 289 x 2 = 578 người

### 2.4.1. Phương pháp thu thập số liệu cho

**mục tiêu 1:** Điều tra về nhân lực, cơ sở vật chất, trang thiết bị; Khả năng cung ứng dịch vụ; Hoạt động CSSK; môi trường làm việc TYT xã. Phỏng vấn sâu LD TTYT huyện, lãnh TYT xã qua phiếu điều tra và phiếu phỏng vấn; thu thập, nghiên cứu các báo cáo sơ kết 6 tháng và tổng kết hàng năm hoạt động của TYT xã năm 2018-2019.

**2.4.2. Phương pháp thu thập số liệu cho mục tiêu 2,3:** Tổ chức phỏng vấn tại HGĐ về xếp loại kinh tế HGĐ, thu nhập và tình hình ốm của các thành viên HGĐ trong vòng 4 tuần trước điều tra qua cá mẫu phiếu điều tra.

**2.5. Chỉ tiêu nghiên cứu:**

**2.5.1. Trạm y tế xã:** Đặc điểm về nhân lực, CSHT, TTB, thuốc, vật tư y tế, hoạt động KCB,

các kỹ thuật, thủ thuật thực hiện được và các chương trình y tế sẵn có theo quy định chung....

**2.5.2. Hộ gia đình:** Đặc điểm về nhân khẩu, trình độ văn hóa, dân tộc, khu vực, mức thu nhập, BHYT, người ốm....

**2.6. Xử lý và phân tích số liệu:** Bảng phần mềm SPSS20.0

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN**

**3.1. Thực trạng nguồn lực và hoạt động khám chữa bệnh của trạm y tế xã**

**Bảng 1:** Thực trạng nguồn nhân lực

Số cán bộ Y tế	Vùng 1	Vùng 2	Vùng 3	Chung
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Bác sỹ đa khoa	1	1	1	1
CN Điều dưỡng	0,5±1,2	0,2±0,4	0,8±1,6	0,5±1,15
Y sỹ đa khoa	3,0±1,4	1,33±1,0	2,5±1,4	2,3±1,41
Y sỹ sản nhi	0,8±0,75	0,33±0,52	0,17±0,4	0,44±0,62
Y sỹ YHCT	0,17±0,41	0,33±0,52	0,33±0,52	0,28±0,46
Hộ sinh trung học	0,83±0,75	0,83±0,41	1,2±0,75	0,94±0,64
Y tá, KTV, Điều dưỡng TH	0,67±0,8	1,33±1,0	0,83±0,98	0,94±0,94
Dược sỹ trung học	0,17±0,48	0,5±0,55	0,5±0,8	0,39±0,61

**Nhận xét:** Cơ cấu mỗi Trạm YTX chỉ có trung bình 1 bác sỹ, nhân lực chủ yếu là Y sỹ đa khoa còn các đối tượng khác phân bố rất ít tại các TYT thậm chí không có. Không có CN YTCC trong cơ cấu nhân lực của cả ba khu vực. Giữa các khu vực không có nhiều sự khác nhau trong cơ cấu. Chất lượng cán bộ chưa đồng đều, còn thiếu cán bộ có trình độ đại học. Số cán bộ y tế không đảm bảo theo quy định, chủ yếu là Y sỹ đa khoa, còn thiếu chức danh như dược hoặc y sỹ y học cổ truyền, y sỹ sản nhi/nữ hộ sinh hoặc thiếu một số chuyên khoa lẻ.

**Về nguồn ngân sách cấp:** Tập trung vào chi cho lương của CBYT. Các nguồn thu, chi khác không có.

**Về phương tiện truyền thông:** Tỷ lệ TYT xã ở cả 3 vùng có các phương tiện truyền thông đều đạt > 60% trừ điện thoại cố định ở khu vực 3 chỉ chiếm 50,0%, trong đó tỷ lệ trạm y tế có máy vi tính chiếm 100%.

**Về nguồn nước:** Đa phần sử dụng nguồn nước ở bên ngoài (>40%) trong khi đó ở các vùng sử dụng thêm nguồn nước suối ngay tại trạm.

**Về các phòng cơ bản:** Phần lớn các TYT đều chưa có đủ các phòng cơ bản. Phòng xét nghiệm và phòng tiệt trùng là hai phòng có tỷ lệ thấp nhất (16,7%-44,4%). TYT xã về cơ bản được xây dựng theo tiêu chuẩn thiết kế TYT cơ sở và Tiêu chuẩn ngành hiện hành. Khu vực 3 có ít xã nhất đạt tiêu chí 33,3%; khu 1,2 có tỷ lệ đạt cao hơn từ 50% trở lên.

**Bảng 2.** Thực trạng số lượng trang thiết bị tại Trạm Y tế trong năm

Cơ sở vật chất	Vùng 1	Vùng 2	Vùng 3	Chung	Tổng
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
Các trang thiết bị khám điều trị chung	45±5,6	38,2±10,2	42,7±4,7	41,9±7,4	755
TTB y học cổ truyền	6,5±6,7	6,8±4,4	7,7±5,7	7±5,3	126
TTB chuyên khoa TMH - RHM- mắt	9,7±4,2	8,8±5,7	8,7±3,9	9,1±4,4	163
TTB dụng cụ xét nghiệm	1,7±2,4	2,3±2,1	2,5±2,2	2,2±2,1	39
TTB khám điều trị sản phụ khoa, đỡ đẻ	17±10,2	15,2±9,6	14,8±5,5	15,7±8,2	282
Dụng cụ tiệt khuẩn	2,7±2,7	3,2±2,5	3,3±3,1	3,1±2,6	55
Thiết bị thông dụng	11,5±2,9	12,2±2,6	10,8±2,7	11,5±2,6	207

**Nhận xét:** Về số lượng TTB ở các TYT của các vùng còn ít chỉ đạt mức dưới 50 - 70%.

Các trang thiết bị như cân người lớn, cân trẻ em, nhiệt kế, ống nghe, bộ đo huyết áp, nguồn ánh sáng, bộ dụng cụ tiêm truyền trên cơ bản đều được trang bị đầy đủ ở các TYT xã, và phần

lớn đều hoạt động được.

Tính sẵn sàng về thuốc cho dịch vụ chẩn đoán và điều trị tiểu đường/tăng huyết áp tại TYT thấp, ít thuốc. Các TYT đều được tập huấn về chẩn đoán và điều trị bệnh THA, các thuốc điều trị tăng huyết áp và các dụng cụ y tế phục

vu chẩn đoán theo dõi bệnh THA chưa có nhiều.

Tính sẵn sàng về năng lực cung cấp dịch vụ cấp cứu và tiểu phẫu: Số TYT được hướng dẫn chẩn đoán, xử trí cấp cứu và tiểu phẫu thuật chiếm tỉ lệ cao (77,8%). Số lượng trạm y tế xã

có cán bộ y tế được tập huấn giữa các vùng cũng đạt tỷ lệ cao, cao nhất là ở vùng 2 (83,3%).

**3.2. Thực trạng tiếp cận và sử dụng dịch vụ khám chữa bệnh tại TYT xã của người dân**

**Bảng 3. Đặc điểm HGD và thu nhập**

Thông tin	Nhóm thu nhập					Chung
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
Số HGD điều tra	234	234	234	234	234	1170
Số người	787	993	1091	1275	1545	5691
Số tiền	6.653,4	11.071,3	14.200	18.074	27.165	77.164
Thu nhập TB/hộ/năm	28.433	47,313	60,685	77.239	116,09	65,953
X%	8,62	14,35	18,40	23,42	35,20	
Thu nhập TB/người/năm	8,454	11,149	13,016	14,176	17,583	13,559

\*Số tiền đơn vị tính là 1.000 đồng

Số tiền thu nhập của nhóm HGD có thu nhập cao nhất- nhóm Q5 chiếm tỷ lệ 35,2% tổng số tiền của cả 5 nhóm HGD, số tiền thu nhập của nhóm HGD có thu nhập thấp nhất- nhóm Q1 chỉ chiếm 8,62% tổng số tiền của 5 nhóm HGD.

Thu nhập trung bình của HGD/năm tính chung là 65,953 triệu đồng/hộ/năm, thấp nhất ở nhóm Q1 là 28,433 triệu đồng/hộ/năm và cao nhất ở nhóm Q5 là 116,09 triệu đồng/hộ/năm. Thu nhập trung bình trên đầu người là 13,559 triệu đồng/người/năm.

**Tiếp cận thông tin về GDSK của HGD trong 4 tuần qua:** Kinh tế HGD có liên quan đến tiếp cận với thông tin giáo dục sức khỏe, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm thu nhập HGD với  $p < 0,001$ . Ở nhóm thu nhập giàu được tiếp cận với thông tin giáo dục sức khỏe nhiều hơn so với nhóm thu nhập thấp.

**Về nội dung tiếp cận:** có 98,0% số HGD tiếp cận về nội dung VSPD, 50,8% về KHHGD. Các nội dung, thông tin khác chiếm 0,9% được truyền tải từ loa phóng thanh chiếm tỷ lệ (50,2%), từ đài và ti vi là cao nhất (77,1%), từ cán bộ y tế (71,0%).

Tỷ lệ HGD có đến TYTX trong 4 tuần trước điều tra là 56,2%, không đến 3,8%.

Đánh giá của HGD về cơ sở hạ tầng TYTX: Có 2,1% HGD cho ý kiến nhận xét đánh giá là cơ sở hạ tầng của TYTX là quá xuống cấp, có 76,4% HGD cho là bình thường và có 21,5% HGD cho là tốt, sạch đẹp.

Đánh giá của HGD về trang thiết bị TYTX: Có 0,9% HGD cho ý kiến nhận xét đánh giá là TTB y tế của TYT xã là quá cũ, thiếu; 77,3% bình thường; Chỉ có 21,6% tốt, đủ và 0,2% HGD không biết không cho ý kiến.

Ý kiến của người dân về nâng cao chất lượng của TYT: 32,9% cần phải có bác sĩ; 78,4% cần TTB tốt hơn; 93,2% cần có nhiều thuốc tốt hơn; 45,5% cần có CSHT tốt hơn.

Ý kiến của các HGD về việc cần đầu tư cho TYT để nâng cao chất lượng KCB cần như sau: 65,3% đào tạo nâng cao trình độ cho CBYT; 78,1% cần được đầu tư TTB tốt hơn; 79% cần có nhiều thuốc tốt hơn; 32,4% cần có CSHT tốt hơn.

Tỷ lệ người dân đến khám tại TYT: 74,0%. Còn BV tuyến trên đạt từ 10,3 - 13,7%.

**3.3. Một số yếu tố liên quan đến tiếp cận các cơ sở y tế của người ốm**

**Bảng 4. Yếu tố liên quan đến tiếp cận trạm y tế của người ốm**

Cơ sở y tế	Đến TYT	Không đến TYT	X <sup>2</sup> , p	Cộng	
Có BHYT	n	220	62	X <sup>2</sup> = 38,8	282
	%	99,1	79,5		94,0
Không có BHYT	n	2	16	p<0,001	18
	%	0,9	20,5		6,0
Tổng cộng	n	222	78		300
	%	100	100		100

Người dân có thẻ BHYT khi ốm đến KCB tại Trạm y tế xã 99,1% Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . BHYT có liên quan đến tiếp cận với trạm y tế.

**Bảng 5. Một số yếu tố liên quan đến tiếp cận trạm y tế**

Các yếu tố liên quan	n = 645	OR hiệu chỉnh	Khoảng tin cậy 95%	p
1. Cơ sở hạ tầng	Quá xuống cấp*	1		
	Bình thường	8.7	4.1 – 18.3	0.000

	Tốt, sạch đẹp		8.1	3.6 – 18.1	0.000
2. Trang thiết bị	Quá cũ, thiếu*		1		
	Bình thường		3.8	2.0 – 7.4	0.000
	Tốt, đủ		3.2	0.18 – 55.5	0.427
3. Nhóm thu nhập	Nhóm Q1*		1		
	Nhóm Q2		0.8	0.6 – 1.2	0.822
	Nhóm Q3		0.95	0.66 – 1.4	0.959
	Nhóm Q4		0.5	0.36 – 0.77	0.001
	Nhóm Q5		0.53	0.36 – 0.78	0.001
4. BHYT	Không BHYT*		1		
	Có BHYT		1.35	0.55 – 3.33	0.504

Kết quả hồi quy đa biến đã được hiệu chỉnh với các biến: nhóm tuổi, giới, nghề nghiệp, trình độ học vấn, nhóm thu nhập, khả năng tiếp cận cán bộ y tế, giá dịch vụ y tế, tình trạng về cơ sở hạ tầng, tình trạng trang thiết bị y tế và thái độ phục vụ của cán bộ y tế. Kiểm định tính phù hợp của mô hình (Hosmer-Lemeshow test) cho thấy về tình trạng cơ sở hạ tầng, trang thiết bị y tế, kinh tế hộ gia đình những yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đến tiếp cận của người dân với TYT.

Cơ sở hạ tầng tốt, sạch đẹp khả năng tiếp cận của người dân với TYT gấp 08 lần (khoảng tin cậy 95% là 3.6 – 18.1) so với cơ sở hạ tầng quá xuống cấp. Trong điều kiện có trang thiết bị y tế tốt, đủ nguy cơ người dân tiếp cận với TYT là 3,2 lần so với trang thiết bị quá cũ và thiếu. Ở nhóm kinh tế HGĐ giàu nhất Q5 nguy cơ người dân không tiếp cận với TYT là 53% so với nhóm kinh tế HGĐ nghèo nhất Q1. Đa phần người dân dùng thẻ BHYT đi khám.

**Bảng 6.** Một số yếu tố liên quan đến sử dụng dịch vụ KCB-Điều trị nội trú của người ốm

Các yếu tố liên quan		n = 222	OR hiệu chỉnh	CI 95	p
1. Nhóm thu nhập	Nhóm Q1*		1		
	Nhóm Q2		6,09	1.62 – 22.91	0,008
	Nhóm Q3		12835	0.0 – 0.0	0,99
	Nhóm Q4		1,072	0.25 – 4.57	0,93
	Nhóm Q5		1,64	0.41 – 6.55	0,48
2. Vùng	Vùng 1*		1		
	Vùng 2		0,317	0,12 - 0,88	0,027
	Vùng 3		1,332	0,59 – 3,0	0,489

Ở nhóm kinh tế HGĐ giàu nhất Q5 nguy cơ người ốm không điều trị nội trú là ít hơn so với nhóm kinh tế HGĐ nghèo nhất Q1. Người dân sống ở vùng 2 sử dụng dịch vụ điều trị nội trú ít hơn người dân sống ở vùng 1 là 31%, CI 95% là (0,12 - 0,88).

**Về một số yếu tố liên quan đến sử dụng dịch vụ - Mua thuốc tại trạm của người ốm**

Kết quả hồi quy đa biến đã được hiệu chỉnh. Kiểm định tính phù hợp của mô hình (Hosmer-Lemeshow test) cho thấy mỗi liên quan có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,055$ , giữa sử dụng dịch vụ về mua thuốc theo đơn của người ốm với yếu tố kinh tế hộ gia đình, với yếu tố khu vực. Ở nhóm kinh tế HGĐ giàu nhất Q5 nguy cơ người ốm không mua thuốc theo đơn là 39,8% so với nhóm kinh tế HGĐ nghèo nhất Q1. Ở nhóm khu vực 2 không mua thuốc theo đơn nhiều hơn nhóm vùng 1 là 30%, khoảng tin cậy 95% là (0.19 – 0.77).

**IV. KẾT LUẬN**

**4.1. Thực trạng nguồn lực và hoạt động**

**khám chữa bệnh của trạm y tế xã**

**Nhân lực trình độ:** Trung bình 1 BSK/TYT, chủ yếu là Y sỹ đa khoa còn các đối tượng khác phân bố rất ít chưa đạt chuẩn Quốc gia về nhân lực.

**Các phòng chức năng:** Chưa có đủ các phòng cơ bản. Khu vực 3 có ít xã nhất đạt tiêu chí (33,3%); khu 1,2 có tỷ lệ đạt cao hơn từ 50 trở lên.

**Cơ sở hạ tầng, TTB:** Còn ít chỉ đạt mức dưới 50 - 70%.

**Thuốc:** Các TYT cơ bản đủ cơ sở thuốc thông thường nhưng thiếu về chủng loại và số lượng.

**4.2. Thực trạng tiếp cận và sử dụng dịch vụ khám chữa bệnh:**

- Kinh tế HGĐ có liên quan đến tiếp cận với thông tin GDSK, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm thu nhập HGĐ với  $p < 0,001$ . Nguồn từ đài và ti vi là cao nhất (77,1%), từ cán bộ y tế (71,0%).

- Tỷ lệ HGĐ có người đến khám ở TYT trong 4 tuần trước điều tra là 56,2%, không đến khám 43,8%.

- Ý kiến của các HGĐ về nâng cao chất lượng KCB tại các TYT như sau: 78,4% cần có TTB tốt hơn; 93,2% cần có nhiều thuốc tốt hơn; 45,5%

cần có CSHT tốt hơn; 32,9% HGĐ cho rằng các cơ sở y tế cần phải có bác sĩ; 65,3% cần đào tạo nâng cao trình độ cho CBYT; 78,1% cần được đầu tư TTB tốt hơn; 79% cần có nhiều thuốc tốt hơn; 32,4% cần có CSHT tốt hơn.

#### 4.3. Các yếu tố liên quan đến tiếp cận và sử dụng dịch vụ khám chữa bệnh

- Có 9,05% người ốm trong vòng 4 tuần. Người ốm có thẻ BHYT đến KCB tại Trạm y tế xã 99,1%; Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Tình trạng CSHT, TTB y tế, kinh tế HGĐ và khu vực sinh sống là những yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đến tiếp cận của người dân với TYT về điều trị nội trú, mua thuốc. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

### V. KHUYẾN NGHỊ

**5.1. Đề xuất với Bộ, sở Y tế:** Tiếp tục đầu tư củng cố y tế xã/phường để các TYT đạt chuẩn theo quy định. Áp dụng mô hình khám chữa bệnh theo Nguyên lý y học gia đình cho tuyến xã.

**5.2. Đề xuất với y tế tuyến trên:** Tăng cường các hoạt động như: chỉ đạo tuyến, giám sát hỗ trợ để nâng cao chất lượng dịch vụ y tế xã phường.

**5.3. Đối với trạm y tế xã/phường:** Xác định được nhu cầu chăm sóc sức khỏe của người dân địa phương, sự thay đổi của mô hình bệnh tật. Phát triển các dịch vụ nhằm đáp ứng nhu cầu chăm sóc sức khỏe của người dân từng địa phương.

**5.4. Đối với người dân:** Khi bị ốm không tự chữa bệnh tại nhà, tích cực tham gia mua thẻ Bảo hiểm y tế để đi khám chữa bệnh khi bị ốm và khi đi khám chữa bệnh cần mang theo thẻ

Bảo hiểm y tế và tránh tự vượt tuyến.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Ban chấp hành Trung ương (2017),** Nghị quyết về tăng cường công tác bảo vệ, chăm sóc và nâng cao sức khỏe nhân dân trong tình hình mới, Số 46-NQ/TW, Ban hành ngày 25/10/2017.
- 2. Bộ Y tế (2015),** Thông tư hướng dẫn chức năng, nhiệm vụ của trạm y tế xã, phường, thị trấn, Số: 33/2015/TT-BYT Ban hành ngày 27 tháng 10 năm 2015.
- 3. Bộ Y tế (2017),** Thông tư quy định gói dịch vụ y tế cơ bản cho tuyến Y tế cơ sở, Số: 39/2017/TT-BYT, Ban hành ngày 18 tháng 10 năm 2017.
- 4. Trần Đăng Khoa (2013),** Thực trạng và kết quả một số giải pháp tăng cường tiếp cận, sử dụng dịch vụ khám, chữa bệnh y tế công lập tại huyện Như Xuân, tỉnh Thanh Hóa năm 2009-2011, Luận án tiến sĩ y tế công cộng, Trường Đại học Y tế công cộng.
- 5. Nguyễn Khánh Phương (2006),** Giải pháp tài chính trong chăm sóc sức khỏe người dân nông thôn tại 04 huyện thuộc tỉnh Hải Dương và Bắc Giang năm 2006 - Luận án tiến sĩ YTCC, Trường Đại học YTCC.
- 6. Lê Anh Tuấn và cộng sự (2012),** Nghiên cứu thực trạng đội ngũ cán bộ y tế cơ sở tỉnh Sơn La năm 2010 và đề xuất một số giải pháp về đào tạo giai đoạn 2011-2015, Đề tài NCKH cấp tỉnh, Sở KHCN Sơn La.
- 7. Thủ tướng Chính phủ (2016),** Quyết định phê duyệt quy hoạch tổng thể hệ thống y tế Việt Nam giai đoạn đến năm 2010 và tầm nhìn đến năm 2020, Số: 2348/QĐ-TTg, Ban hành ngày 05 tháng 12 năm 2016.
- 8. Ủy ban nhân dân tỉnh Sơn La (2017),** Quyết định ban hành kế hoạch thực hiện Đề án Xây dựng và phát triển mạng lưới y tế cơ sở trong tình hình mới của tỉnh Sơn La, Số 1168/QĐ-UBND, ngày 10/5/2017.

## MỨC ĐỘ ẢNH HƯỞNG SAU LẤY THẦN KINH VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ PHẪU THUẬT CHUYỂN THẦN KINH

Nguyễn Văn Phú\*, Nguyễn Việt Tiến\*, Nguyễn Viết Ngọc\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá mức độ ảnh hưởng nơi thần kinh cho và tìm hiểu các yếu tố liên quan đến kết quả phục hồi gấp khuỷu, gập và xoay ngoài khớp vai. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu đối với 81 bệnh nhân (77 nam, 4 nữ), tuổi: 29,9, bị nhỏ, đứt các rễ C5, C6, ±C7 đám rối cánh tay do chấn thương, được chuyển thần kinh kép (lấy một phần thần kinh trụ chuyển cho thần kinh cơ nhị đầu, một

phần thần kinh giữa chuyển cho thần kinh cơ cánh tay), lấy thần kinh đầu dài cơ tam đầu chuyển cho nhánh trước thần kinh mũ, lấy thần kinh XI chuyển cho thần kinh trên vai, từ tháng 01/2012 đến 6/2017. Thời điểm phẫu thuật trung bình là 4,3 tháng (1- 12 tháng). Thời gian theo dõi sau mổ trung bình là 51,3 tháng (24- 89 tháng). **Kết quả:** So sánh sự thay đổi giữa các thời điểm, thấy lực nắm bàn tay, kẹp ngón tay cái, duỗi khuỷu, nâng vai, cảm giác phân biệt 2 điểm ở đầu ngón II, ngón V ở thời điểm kiểm tra cuối (> 24 tháng) có cải thiện tốt hơn trước mổ với  $p < 0,05$ . Đánh giá 4 yếu tố có liên quan đến kết quả phẫu thuật, gồm: tuổi, mức độ tổn thương, thời điểm phẫu thuật và sức cơ nơi thần kinh cho. **Kết luận:** Phương pháp chuyển thần kinh kép, thần kinh đầu dài cơ tam đầu cho nhánh trước thần kinh mũ, thần kinh XI cho thần kinh trên vai không để lại di chứng sau khi

\**Bệnh viện TỰ QUỠ 108*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Phú

Email: bsphu108@gmail.com

Ngày nhận bài: 9/7/2020

Ngày phản biện khoa học: 30/7/2020

Ngày duyệt bài: 5/8/2020

lấy thần kinh. Kết quả của phẫu thuật này bị ảnh hưởng bởi 4 yếu tố: tuổi, mức độ tổn thương, thời điểm phẫu thuật và sức cơ nơi cho thần kinh.

**Từ khóa:** Chuyển thần kinh; liệt cao đám rối cánh tay; phục hồi gấp khuỷu, giạng và xoay ngoài khớp vai.

## SUMMARY

### EVALUATING THE EFFICACY OF CHOOSING DONOR NERVES AND RELATED FACTORS TO THE OUTCOME OF NERVE TRANSFERS

**Purpose:** To analyze the effectiveness of selected donor nerves and related factors to the restoration of elbow flexion, shoulder abduction, and external rotation. **Materials and methods:** Prospective study was conducted on 81 patients (77 males, 4 females), with mean age of 29.9, who had traumatic nerve avulsions of upper brachial plexus. From January 2012 to June 2017, they subsequently went for double nerve transfer (including partial ulnar nerve and partial medial nerve to the biceps branch and brachialis branch of the musculocutaneous nerve respectively), the long head of the triceps branch to the anterior branch of the axillary nerve transfer, the accessory nerve to suprascapular nerve transfer. The average preoperative delay time is 4.3 months, and the average postoperative follow-up is 51.3 months. **Results:** Assessing the changes from time to time shows enhancements in handgrip force, thumb abduction, elbow extension, shoulder abduction, improved two-point discrimination on the 2nd, and the 5th fingertip ( $P < 0.05$ ). Operatively related factors are age, damage severity, time of surgery, and the strength of muscles innervated by donor nerves. **Conclusions:** Double nerve transfer surgeries, the long head of the triceps branch to the anterior branch of the axillary nerve transfer, and the accessory nerve to suprascapular nerve transfer leave no sequelae. The outcome is influenced by 4 factors: Age, damage severity, time of surgery, and the strength of muscles innervated by donor nerves.

**Key words:** Nerve transfer; upper brachial plexus injury; restoration elbow flexion, abduction and external rotation shoulder.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương liệt cao đám rối cánh tay (ĐRCT) chiếm tới 45% [1]. Khi bị tổn thương này, bệnh nhân (BN) mất giạng và xoay ngoài khớp vai, mất gấp khuỷu, do rễ TK C5, C6, ±C7 bị nhỏ tử tủy sống hoặc đứt sát lỗ ghép nên không thể điều trị bằng nối hay ghép thần kinh (TK) được. Do đó, phẫu thuật chuyển TK là phương pháp hữu hiệu điều trị tổn thương này [3], [4].

Năm 1994, Oberlin C.[8] đề xuất phương pháp chuyển bó sợi của TK trụ cho TK cơ nhị đầu để làm gấp khuỷu (Oberlin I). Sau đó, Mackinnon S.E.[7], Livernaux P.A. [6] chuyển thêm bó sợi của TK giữa cho TK cơ cánh tay, gọi là chuyển TK kép (Oberlin II). Năm 2003, Leechavengvongs S.[5] chuyển TK đầu dài cơ tam đầu cho nhánh trước TK mũ, TK XI cho TK

trên vai để phục hồi giạng và xoay ngoài khớp vai. Kết quả của các phương pháp này rất khả quan, đạt  $\geq M4$  từ 40% đến 100% [3],[6],[7]. Hầu hết các tác giả đều khẳng định, không để lại di chứng nào đáng kể sau khi lấy TK XI, TK đầu dài cơ tam đầu, một phần TK trụ, một phần TK giữa[2], [3]. Tham khảo y văn, thấy có ít nghiên cứu chuyên sâu tìm hiểu về những yếu tố có liên quan đến kết quả phẫu thuật chuyển TK.

Ở Việt Nam, rất ít cơ sở có kinh nghiệm phẫu thuật chuyển TK để điều trị tổn thương này. Từ năm 2010, chúng tôi bắt đầu phẫu thuật chuyển TK kép, năm 2012, chuyển TK đầu dài cơ tam đầu cho nhánh trước TK mũ và chuyển TK XI cho TK trên vai, đồng thời cũng chưa thấy các cơ sở khác thông báo về những ảnh hưởng sau lấy TK và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật. Do vậy, mục tiêu của bài báo này là: *Xác định mức độ ảnh hưởng nơi TK cho và tìm hiểu các yếu tố liên quan đến kết quả phẫu thuật chuyển TK.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng

+ **Tiêu chuẩn lựa chọn:** BN dưới 60 tuổi, bị nhỏ, đứt các rễ TK C5, C6, ±C7 do chấn thương, không còn khả năng nối, ghép. Từ khi chấn thương đến khi phẫu thuật < 12 tháng. Sức cơ thang, cơ tam đầu, gấp cổ tay, gấp các ngón tay  $\geq M4$ .

+ **Tiêu chuẩn loại trừ:** Tổn thương ĐRCT ở trẻ sơ sinh do chấn thương sản khoa. Có tổn thương phối hợp: hư khớp vai, khớp khuỷu, xơ hóa cơ nhị đầu, cơ cánh tay, cơ delta, cơ trên gai, dưới gai. Có bệnh lý tâm thần, không hợp tác điều trị.

+ **Được phẫu thuật:** chuyển TK kép (lấy 1 phần TK trụ chuyển cho TK cơ nhị đầu, lấy 1 phần TK giữa chuyển cho TK cơ cánh tay), lấy TK đầu dài cơ tam đầu chuyển cho nhánh trước TK mũ và lấy TK XI chuyển cho TK trên vai, tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 01/2012 đến tháng 6/ 2017.

**2.2. Phương pháp.** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả lâm sàng không đối chứng, theo dõi dọc, mô tả cắt ngang ở từng thời điểm: trước mổ, ngay sau mổ và mỗi 3 tháng sau mổ cho tới  $\geq 24$  tháng. Các chỉ tiêu nghiên cứu được xây dựng theo biểu mẫu thống nhất, xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

### Phương pháp đánh giá kết quả:

+Xác định mức độ ảnh hưởng sau khi lấy TK XI, TK đầu dài cơ tam đầu, một phần TK trụ, một phần TK giữa:

• Đo lực nâng vai, duỗi khuỷu, sức nắm bàn tay, kẹp ngón tay bằng lực kế cầm tay, đơn vị là kilogram (kg). Đo cảm giác phân biệt 2 điểm ở

mặt gan đốt 3 ngón II và ngón V bằng dụng cụ Touch-Test, đơn vị là milimet (mm), ở các thời điểm trước mổ, khi ra viện, sau mổ 3, 6, 9, 12, 18, ≥ 24 tháng.

• So sánh sự thay đổi giữa các thời điểm trước mổ, thời điểm ngay sau mổ (khi ra viện) và thời điểm kiểm tra cuối cùng ≥ 24 tháng của 6 chỉ số nói trên bằng phép kiểm định Fisher Exact's Test.

+Tìm hiểu mối liên quan của 4 yếu tố đến kết quả phẫu thuật chuyển TK:

• Tuổi: đánh giá mối tương quan giữa tuổi của BN với kết quả phục hồi gấp khuỷu, phục hồi giạng vai, phục hồi xoay ngoài khớp vai. Căn cứ vào hệ số tương quan (r) và giá trị p để xác định mối tương quan đó.

• Mức độ tổn thương: So sánh kết quả phục hồi giữa nhóm tổn thương C5, C6 và nhóm C5, C6, C7 bằng phép kiểm định Fisher Exact's Test.

• Thời điểm phẫu thuật: lấy mốc là 6 tháng, chia thành nhóm phẫu thuật trước 6 tháng và

nhóm từ 6 đến 12 tháng. So sánh kết quả phục hồi giữa 2 nhóm này bằng phép kiểm định Fisher Exact's Test.

• Sức cơ nơi TK cho: Lấy mốc là giá trị trung bình của mỗi chỉ số, chia thành 2 nhóm: nhóm < giá trị trung bình và nhóm ≥ giá trị trung bình. So sánh kết quả phục hồi giữa mỗi 2 nhóm đó bằng phép kiểm định Fisher Exact's Test.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Đặc điểm đối tượng**

- 81 BN (77 nam, 4 nữ); Tuổi: từ 15 đến 58, trung bình là 29,9 (± 9,9).

- Nguyên nhân chấn thương: tất cả là do tai nạn xe máy, chiếm 100%.

- Thời điểm phẫu thuật: trung bình là 4,3 ± 2,7 tháng.

- Mức độ tổn thương: 39BN (C5, C6) chiếm 48,1%; 42 BN (C5, C6, C7) chiếm 51,9%.

- Tất cả 81 BN được theo dõi sau mổ từ 24 đến 89 tháng, trung bình là 51,3±19,1 tháng.

**3.2. Mức độ ảnh hưởng nơi thần kinh cho (n = 81)**

**Bảng 3.1.** Sự thay đổi các chỉ số sức cơ, cảm giác sau khi lấy thần kinh

Chỉ số	TG	Trước mổ	Ngay sau mổ	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	18 tháng	≥ 24 tháng
Grip (kg)		14,5±7,2	8,4±4,5 (p<0,05)	13,9±5,8	16,8±6,3	19,0±6,3	20,8±6,6	22,2±6,6	23,5±6,6 (p<0,05)
Pinch (kg)		4,6±1,8	2,7±1,4 (p<0,05)	4,3±1,6	5,1±1,6	5,7±1,7	6,1±1,6	6,4±1,6	6,5±1,6 (p<0,05)
Duôi khuỷu (kg)		6,3±3,4	2,6±1,9 (p<0,05)	4,6±2,7	5,8±3,3	6,5±3,4	7,3±3,5	7,8±3,6	8,4±3,6 (p<0,05)
Nâng vai (kg)		33,7±4,9	19,7±5,2 (p<0,05)	28,9±5,1	32,4±5,2	34,5±5,3	35,0±5,2	35,8±5,4	36,2±5,4 (p<0,05)
Cảm giác ngón II(mm)		7,8±4,2	10,5±3,5 (p<0,05)	8,9±3,9	8,3±3,8	7,6±3,6	7,2±3,4	6,8±3,2	6,5±3,0 (p<0,05)
Cảm giác ngón V (mm)		6,0±2,3	8,8±2,6 (p<0,05)	7,2±2,7	6,7±2,6	6,3±2,3	5,8±2,0	5,8±2,1	5,5±1,9 (p<0,05)

**Nhận xét:** Bảng này cho thấy các chỉ số trên kém đi ở thời điểm ngay sau mổ, sau đó dần phục hồi trở lại và tốt hơn lên ở thời điểm kiểm tra cuối cùng (≥24 tháng), sự khác biệt của các chỉ số này giữa thời điểm trước mổ so với thời điểm ngay sau mổ, thời điểm ≥24 tháng có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

**3.3. Các yếu tố liên quan đến kết quả phẫu thuật chuyển thần kinh (n= 81)**

**Bảng 3.2.** Tuổi liên quan đến phục hồi gấp khuỷu, giạng và xoay ngoài khớp vai

	KQ gấp khuỷu	KQ giạng vai	KQ xoay ngoài khớp vai
Hệ số tương quan (r)	- 0,386	-0,208	-0,232
Giá trị p	< 0,001	>0,05	<0,05

**Nhận xét:** Bảng này cho thấy tuổi có sự tương quan nghịch với kết quả phục hồi gấp khuỷu, giạng vai và xoay ngoài khớp vai. Bệnh nhân càng trẻ tuổi thì cho kết quả phục hồi gấp khuỷu, giạng vai và xoay ngoài khớp vai càng tốt, ngược lại BN càng cao tuổi thì kết quả phục hồi càng kém.

**Bảng 3.3.** Mức độ tổn thương liên quan đến phục hồi gấp khuỷu, giạng và xoay ngoài khớp vai

MĐTT	Gấp khuỷu		Giạng vai				Xoay ngoài			
	Rất tốt	Tốt	Rất tốt	Tốt	T. Bình	Kém	Rất tốt	Tốt	T. Bình	Kém
C5, C6	33 (84,6%)	6 (15,4)	28 (71,8)	10 (25,6)	1 (2,6)	0 (0,0)	36 (92,3)	3 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
C5, C6, C7	22 (52,4%)	20 (47,6)	7 (16,7)	19 (45,2)	6 (14,3)	10 (23,8)	24 (57,1)	7 (16,7)	5 (11,9)	6 (14,3)
<b>Tổng</b>	<b>55 (67,9%)</b>	<b>26 (32,1)</b>	<b>35 (43,2)</b>	<b>29 (35,8)</b>	<b>7 (8,6)</b>	<b>10 (12,3)</b>	<b>60 (74,1)</b>	<b>10 (12,3)</b>	<b>5 (6,2)</b>	<b>6 (7,4)</b>

<b>Kiểm định</b>	<b>Fisher's Exact Test P&lt;0,01</b>	<b>Fisher's Exact Test P&lt;0,001</b>	<b>Fisher's Exact Test P&lt;0,001</b>
------------------	--------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

**Nhận xét:** bảng này cho thấy nhóm chỉ tổn thương C5, C6 phục hồi gấp khuỷu, giạng và xoay ngoài khớp vai tốt hơn nhóm C5, C6, C7, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p<0,01$  (phục hồi gấp khuỷu) và  $p<0,001$  (phục hồi giạng và xoay ngoài khớp vai).

**Bảng 3.4.** Thời điểm phẫu thuật liên quan đến phục hồi gấp khuỷu, giạng, xoay ngoài khớp vai

TĐPT	Gấp khuỷu		Giạng vai				Xoay ngoài			
	Rất tốt	Tốt	Rất tốt	Tốt	T.Bình	Kém	Rất tốt	Tốt	T.Bình	Kém
<6 tháng	44 (73,3%)	16(26,6)	31(51,7)	19 (31,7)	4 (6,7)	6 (10,0)	48(80,0)	5 (8,3)	3 (5,0)	4 (6,7)
≥ 6 tháng	11 (52,4%)	10(47,6)	4 (19,0)	10 (47,6)	3 (14,3)	4 (19,0)	12(57,1)	5 (23,8)	2 (9,5)	2 (9,5)
<b>Tổng</b>	<b>55 (67,9%)</b>	<b>26(32,1)</b>	<b>35(43,2)</b>	<b>29 (35,8)</b>	<b>7 (8,6)</b>	<b>10 (12,3)</b>	<b>60(74,1)</b>	<b>10(12,3)</b>	<b>5 (6,2)</b>	<b>6 (7,4)</b>
<b>Kiểm định</b>	<b>Fisher's Exact Test P&gt;0,05</b>		<b>Fisher's Exact Test P&lt;0,05</b>				<b>Fisher's Exact Test p&gt;0,05</b>			

**Nhận xét:** Bảng này cho thấy nhóm phẫu thuật trước 6 tháng phục hồi gấp khuỷu, giạng và xoay ngoài khớp vai tốt hơn nhóm sau 6 tháng, nhưng sự khác biệt này chỉ có ý nghĩa thống kê đối với phục hồi giạng vai ( $p<0,05$ ).

**Bảng 3.5.** Lực nắm bàn tay và LKNT liên quan đến phục hồi gấp khuỷu

Sức cơ (kg)	Gấp khuỷu	Rất tốt	Tốt	Kiểm định
	LNBT	< 14,5	15 (55,6%)	
	≥ 14,5	40 (74,1%)	14 (25,9%)	
KLNT	< 4,6	9 (45,0%)	11 (55,0%)	Fisher Exact's Test $p<0,05$
	≥ 4,6	46 (75,4%)	15 (24,6%)	
<b>Tổng</b>		<b>55 (67,9%)</b>	<b>26 (32,1%)</b>	

**Nhận xét:** Bảng này cho thấy nhóm Pinch  $\geq 4,6$  kg phục hồi gấp khuỷu tốt hơn nhóm  $<4,6$  kg, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với ( $p<0,05$ ).

**Bảng 3.6.** Lực nâng vai, duỗi khuỷu liên quan đến phục hồi giạng và xoay ngoài khớp vai

Sức cơ nơi TK cho		Giạng vai				Xoay ngoài			
		Rất tốt	Tốt	T.Bình	Kém	Rất tốt	Tốt	T.Bình	Kém
Nâng vai(kg)	<33,7	13(35,5%)	15(40,5)	3(8,1)	6(12,6)	23(62,2)	7(18,9)	2(5,4)	5(13,5)
	≥33,7	22(50,0%)	14(31,8)	4(9,1)	4 (9,1)	37(84,1)	3 (6,8)	3(6,8)	1 (2,3)
Kiểm định		Fisher's Exact Test. $p>0,05$				Fisher's Exact Test. $p<0,05$			
Duỗi khuỷu(kg)	< 6,3	10(21,3%)	22(46,8)	6(12,8)	9(19,1)	29(61,7)	8(17,0)	4(8,5)	6(12,8)
	≥ 6,3	25(73,5%)	7(20,6)	1 (2,9)	1 (2,9)	31(91,2)	2 (5,9)	1(2,9)	0 (0,0)
<b>Tổng</b>		<b>35 (43,2%)</b>	<b>29 (35,8)</b>	<b>7 (8,6)</b>	<b>10(12,3)</b>	<b>60 (74,1)</b>	<b>10(12,3)</b>	<b>5 (6,2)</b>	<b>6 (7,4)</b>
<b>Kiểm định</b>		<b>Fisher's Exact Test. <math>p&lt;0,001</math></b>				<b>Fisher's Exact Test. <math>p&lt;0,05</math></b>			

**Nhận xét:** Bảng này cho thấy nhóm có lực nâng vai  $\geq 33,7$  kg phục hồi xoay ngoài khớp vai và giạng vai tốt hơn nhóm  $< 33,7$  kg, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p<0,05$ ) chỉ đối với phục hồi xoay ngoài khớp vai. Nhóm có lực duỗi khuỷu  $\geq 6,3$  kg phục hồi giạng vai và xoay ngoài khớp vai tốt hơn nhóm  $<6,3$ kg, có ý nghĩa thống kê lần lượt với  $p<0,001$  và  $p<0,05$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Khái niệm chuyển TK có nghĩa là sử dụng TK cho có chức năng và giải phẫu bình thường, để nối với TK nhận nhằm mục đích tái phân bố TK ở cơ bị liệt. TK cho có thể là toàn bộ cả dây TK như TK XI, TK hoành, TK liên sườn hoặc chỉ là một phần như một hoặc vài bó sợi của TK trụ, TK giữa, một phần TK quay (TK đầu dài cơ tam đầu). Khi cắt TK cho để chuyển đến TK nhận đồng nghĩa với việc phải hy sinh một phần chức năng nguyên bản của nó, làm suy giảm một

phần vận động, cảm giác của vùng TK đó chi phối. Để đánh giá mức độ ảnh hưởng sau khi lấy đi TK XI, TK đầu dài cơ tam đầu, một phần TK trụ, TK giữa diễn ra như thế nào, chúng tôi tiến hành đo lực nâng vai, lực duỗi khuỷu, lực nắm bàn tay, lực kẹp ngón tay cái, đo cảm giác đầu mút ngón II (đại diện cho chức năng cảm giác của TK giữa), cảm giác đầu mút ngón V (đại diện cho chức năng cảm giác của TK trụ) tại thời điểm trước phẫu thuật, ngay sau phẫu thuật (khi ra viện) và các thời điểm sau mổ 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 18 tháng và  $\geq 24$

tháng thu được số liệu ở bảng 3.1. So sánh giữa thời điểm trước mổ và ngay sau mổ thấy lực nâng vai, duỗi khuỷu, nắm bàn tay, kẹp ngón tay cái giảm rõ rệt, cảm giác phân biệt 2 điểm ở ngón II và ngón V thì gia tăng về khoảng cách, có nghĩa là bị giảm cảm giác. Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  khi sử dụng phép kiểm định Fisher's Exact Test. Nhưng đến thời điểm theo dõi cuối cùng  $\geq 24$  tháng, thì sự thay đổi lại hoàn toàn ngược lại, các chỉ số đo lực đã tăng lên, vượt qua mức trước mổ đáng kể, cảm giác ở ngón II và ngón V cũng tốt hơn so với trước mổ thể hiện ở chỉ số đo cảm giác phân biệt 2 điểm thu hẹp lại. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $P < 0,05$ .

Đối với phương pháp phẫu thuật chuyển TK nói chung, có rất nhiều yếu tố liên quan, ảnh hưởng đến kết quả phục hồi [4], chẳng hạn như tuổi BN, mức độ tổn thương ĐRCT, thời gian từ khi chấn thương đến khi được phẫu thuật, sức cơ nơi cho TK, TK cho là TK nội đám rối hay ngoại đám rối, TK cho là vận động thuần túy hay là TK hỗn hợp bao gồm cả cảm giác, TK cho có số lượng sợi trục có tương đồng với TK nhận hay không. Yếu tố nữa là TK cho có nối được trực tiếp với TK nhận hay phải sử dụng đoạn ghép trung gian. Ngoài ra còn yếu tố hệ thống xương-khớp ở chi trên có bị tổn thương hay không và nếu bị tổn thương thì sau khi được can thiệp xử trí có phục hồi chức năng vận động thụ động hay bị hạn chế vận động hoặc cứng khớp. Cuối cùng là yếu tố điều trị lý liệu, phục hồi chức năng có được thực hiện đầy đủ ở các BN tổn thương đám rối trước và sau khi phẫu thuật hay không, yếu tố này cũng ảnh hưởng rất lớn đến kết quả điều trị. Trong nghiên cứu này, một số yếu tố là thuần nhất ở cả 81 BN như: TK cho, TK nhận, chuyển TK trực tiếp, các BN đều được điều trị phục hồi chức năng sau mổ theo một bài tập thống nhất. Do đó, chỉ tập trung tìm hiểu các yếu tố tuổi BN, mức độ tổn thương, thời điểm phẫu thuật, sức cơ nơi TK cho, xem có mối liên quan đến kết quả phục hồi chức năng gấp khuỷu, chức năng giạng và xoay ngoài khớp vai không. Chúng tôi lấy tuổi trung bình (29,9) làm mốc để chia làm 2 nhóm tuổi: nhóm  $< 30$  tuổi và nhóm  $\geq 30$  tuổi. Trong bảng 3.2, cho thấy nhóm tuổi dưới 30 thì phục hồi tốt hơn, nhưng sự khác biệt giữa 2 nhóm chỉ có ý nghĩa đối với phục hồi gấp khuỷu ( $p < 0,05$ ). Nghiên cứu của Lee [4] cũng thấy rằng nhóm dưới 39 tuổi cho kết quả phục hồi tốt hơn, đồng thời cũng cho thấy kết quả phục hồi tốt hơn ở nhóm được phẫu thuật trước 6 tháng. Bhandari [3] cho thấy, những trường hợp chỉ tổn thương rễ C5, C6 thì có kết

quả phục hồi gấp khuỷu, giạng vai và xoay ngoài tốt hơn trường hợp bị tổn thương cả rễ C7. Chúng tôi thấy rằng có mối liên quan chặt chẽ giữa mức độ tổn thương các rễ TK với kết quả phục hồi. Cụ thể là nhóm tổn thương rễ C5, C6 cho kết quả phục hồi gấp khuỷu, giạng vai và xoay ngoài khớp vai tốt hơn nhóm tổn thương rễ C5, C6, C7 một cách rõ rệt, được thể hiện trong bảng 3.3. Về thời điểm phẫu thuật, các tác giả đều thống nhất thời điểm xử trí phẫu thuật sớm nhất là sau khi chấn thương từ 3 đến 4 tuần và muộn nhất là 12 tháng [2], [5], [6]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành phẫu thuật tại thời điểm trong khoảng thời gian từ 1 tháng đến 12 tháng tính từ khi BN bị chấn thương. Và chúng tôi chia làm 2 nhóm: nhóm phẫu thuật trước 6 tháng và nhóm phẫu thuật sau 6 tháng thì thấy rằng nhóm phẫu thuật trước 6 tháng cho kết quả phục hồi tốt hơn, giống như nhận định của Lee [4]. Về yếu tố sức cơ nơi TK cho, nó phụ thuộc vào mức độ tổn thương, chỉ có sức nâng vai là ít phụ thuộc vì cơ thang được chi phối vận động bởi TK XI. Ở những BN chỉ bị tổn thương rễ TK C5, C6 thì có sức duỗi khuỷu, sức nắm bàn tay, sức kẹp ngón tay khỏe hơn trường hợp bị tổn thương C5, C6, C7 vì vậy nó có kết quả phục hồi giạng vai, gấp khuỷu đều đạt tốt hơn. Do vậy, chỉ số lực duỗi khuỷu, nâng vai như một dấu hiệu chỉ điểm giúp tiên lượng kết quả phục hồi giạng và xoay ngoài khớp vai trước mổ. Tương tự như vậy, lực nắm bàn tay và lực kẹp ngón tay cái cũng có ý nghĩa tiên lượng kết quả phục hồi gấp khuỷu tốt hay không từ khi trước mổ, điều đó giúp ta thông tin, giải thích đến BN được thỏa đáng hơn.

## V. KẾT LUẬN

- Mức độ ảnh hưởng nơi thần kinh cho: không để lại di chứng, mà còn tốt hơn trước mổ. Sau lấy thần kinh XI, thần kinh đầu dài cơ tam đầu, một phần thần kinh trụ, giữa ở thời điểm  $\geq 24$  tháng thấy lực nâng vai, duỗi khuỷu, nắm bàn tay, kẹp ngón tay cái, cảm giác ngón II và ngón V tốt hơn thời điểm trước mổ, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Các yếu tố liên quan đến kết quả phẫu thuật:

+ Tuổi có mối tương quan nghịch với kết quả phục hồi gấp khuỷu, giạng và xoay ngoài khớp vai.

+ Mức độ tổn thương có liên quan đến phục hồi gấp khuỷu ( $p < 0,01$ ), liên quan đến phục hồi giạng và xoay ngoài khớp vai ( $p < 0,001$ ).

+ Thời điểm phẫu thuật có liên quan đến phục hồi giạng vai với  $p < 0,05$

+ Sức cơ nơi thần kinh cho: Lực kẹp ngón tay cái có liên quan đến phục hồi gấp khuỷu

( $p < 0,05$ ). Lực duỗi khuỷu có liên quan đến phục hồi giàng vai ( $p < 0,001$ ) và xoay ngoài khớp vai ( $p < 0,05$ ). Lực nâng vai có liên quan đến phục hồi xoay ngoài khớp vai ( $p < 0,05$ ).

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Văn Đoàn, Nguyễn Văn Phú (2019), "Kết quả điều trị liệt không hoàn toàn đám rối cánh tay bằng phẫu thuật chuyển thần kinh", Tạp chí Y học Việt Nam. Tập 478, tháng 5, số 2, Tr.22-26.
2. Bertelli J.A., Ghizoni M.F. (2004), "Reconstruction of C5 and C6 Brachial Plexus Avulsion Injury by Multiple Nerve Transfers: Spinal Accessory to Suprascapular, Ulnar Fascicles to Biceps Branch, and Triceps Long or Lateral Head Branch to Axillary Nerve", Journal of Hand Surgery, 29(1), pp. 131-139.
3. Bhandari P.S., Sadhotra L.P., Bhargava P., et al. (2008), "Multiple nerve transfers for the reanimation of shoulder and elbow functions in irreparable C5, C6 and upper truncal lesions of the brachial plexus", Indian Journal of Neurotrauma, 5(2), pp. 95-104.
4. Lee J., Kircher M.F., Spinner R.J., et al. (2012), "Factors Affecting Outcome of Triceps Motor Branch Transfer for Isolated Axillary Nerve Injury", Journal of Hand Surgery, 37(11), pp. 2350-2356.
5. Leechavengvongs S., Witoonchart K., Uerpaiojkit C., et al. (2003), "Nerve Transfer to Deltoid Muscle Using the Nerve to the Long Head of the Triceps, Part II: A Report of 7 Cases", The Journal of Hand Surgery, 28A(4), pp. 633-638.
6. Liverneaux P.A., Diaz L.C., Beaulieu J., et al. (2006), "Preliminary Results of Double Nerve Transfer to Restore Elbow Flexion in Upper Type Brachial Plexus Palsies", Plastic and Reconstructive Surgery, 117(3), pp. 915-919.
7. Mackinnon S.E., Novak C.B., Myckatyn T.M., et al. (2005), "Results of Reinnervation of the Biceps and Brachialis Muscles with a Double Fascicular Transfer for Elbow Flexion", The Journal of Hand Surgery (European Volume), 30(5), pp. 978-985.
8. Oberlin C., Beal D., Leechavengvongs S., et al. (1994), "Nerve Transfer to Biceps Muscle Using a Part of Ulnar Nerve for C5-C6 Avulsion of the Brachial Plexus: Anatomical Study and Report of Four Cases", The Journal of Hand Surgery, 19A(2), pp. 232-237.

## KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN GIỮA CHỨC NĂNG TÂM TRƯỞNG THẤT TRÁI VỚI ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH Ở BỆNH NHÂN ĐAU THẮT NGỰC KHÔNG ỔN ĐỊNH

Tạ Quang Thành<sup>1,3</sup>, Nguyễn Quang Tuấn<sup>2</sup>, Hoàng Đình Anh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Tìm hiểu mối liên quan biến đổi chức năng tâm trương thất trái với mức độ tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định. **Đôi tượng và phương pháp:** Nghiên cứu trên 125 bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định được chụp động mạch vành qua da và 60 người khỏe mạnh. Tất cả đối tượng nghiên cứu đều được thu thập bệnh sử, khám lâm sàng, xét nghiệm và siêu âm tim đánh giá chức năng tâm trương thất trái như chỉ số thể tích nhĩ trái, bề dày vách liên thất và bề dày thành sau thất trái tâm trương, vận tốc tối đa ba lá tâm thu. Tỷ lệ suy chức năng tâm trương giai đoạn 2 nhiều nhất 43,2% và không có bệnh nhân suy chức năng tâm trương thất trái giai đoạn 3. Số nhánh động mạch vành tổn

thương nhiều 1 hoặc 2 nhánh chính chiếm 36,8%. Mức độ hẹp động mạch vành nặng trên 75% nhiều nhất chiếm tỷ lệ 68,0%. Tỷ lệ suy chức năng tâm trương thất trái nhiều nhất 63,6% ở nhóm có tổn thương 3 thân động mạch vành và cũng nhiều nhất 55,3% ở nhóm có hẹp động mạch vành mức độ nặng trên 75%. Nguy cơ tổn thương 3 thân động mạch vành ở nhóm có suy chức năng tâm trương tăng gấp 2,722 lần so với tổn thương 1 nhánh (CI 95%: 1,08 – 6,86);  $p = 0,032$ . **Kết luận:** Tỷ lệ suy chức năng tâm trương thất trái tăng dần theo số nhánh động mạch vành tổn thương. Bệnh nhân suy chức năng tâm trương thất trái nguy cơ tổn thương 3 thân động mạch vành tăng lên 2,722 lần so với tổn thương 1 nhánh.

**Từ khóa:** Đau thắt ngực không ổn định, chức năng tâm trương thất trái.

### SUMMARY

#### THE RELATIONSHIP BETWEEN LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION AND CHARACTERISTICS OF CORONARY ARTERY LESIONS IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA

**Objectives:** To study the changed of left ventricular diastolic function and the degree of coronary artery lesions in patients with unstable angina. **Subjects and methods:** This study included 125 patients with unstable angina and 60 people healthy. The participants were taken medical history, physical examination; tested and evaluated left ventricular diastolic function by echocardiography,

<sup>1</sup>Học viện Quân y

<sup>2</sup>Bệnh viện Bạch Mai

<sup>3</sup>Bệnh viện Bắc Thăng Long

Chịu trách nhiệm chính: Tạ Quang Thành

Email: dr.duongj9@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/7/2020

Ngày phản biện khoa học: 27/7/2020

Ngày duyệt bài: 4/8/2020

PCI. **Results:** The mean age of the study group was 63.71 ± 6.05, that wasn't significant difference compared to the control group (p > 0.05). The results of echocardiography had differences in some parameters of left ventricular diastolic function (left atrium volume index, IVSd, LPWd and tricuspid regurgitation velocity), p < 0.05. The percentage of LV diastolic dysfunction with grade 2 was highest (43.2%) and there was no patient with grade 3 diastolic dysfunction. The percentage of injured 1 or 2 vessels coronary was the highest (36.8%). The percentage of stenotic coronary arteries > 75 % was the highest (68.0%). The more severe the grades of left ventricular diastolic dysfunction, the more the coronary artery lesions. The percentage of left ventricular diastolic dysfunction in patients with injured 3 vessels coronary was the highest (63.6%). The percentage of left ventricular diastolic dysfunction in patients with stenotic coronary artery > 75% was the highest (55.3%). Risk for increased in injured 3 vessels coronary artery in patients with LV diastolic dysfunction was higher 2.722 - fold versus injured 1 vessel coronary artery (CI 95%: 1.08 – 6.86); p = 0.032. **Conclusions:** The higher the rate of left ventricular diastolic dysfunction, the more the coronary artery lesions. The patients with LV diastolic dysfunction had risk for injured 3 vessels coronary artery was higher 2.722 - fold versus injured 1 vessel coronary artery (CI 95%: 1.08 – 6.86); p = 0.032.

**Keywords:** Left ventricular diastolic function, unstable angina.

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Đau thắt ngực không ổn định là một trong những nguyên nhân gây suy tim do giảm lưu lượng vành, giãn bất thường của thất trái, tăng áp lực đổ đầy thất trái, phì đại thất trái, mất đồng bộ và tái cấu trúc điện học tim. Một dạng suy tim khá đặc trưng do bệnh tim thiếu máu cục bộ là tình trạng suy chức năng tâm trương thất trái [1].

Trong những năm gần đây nhiều nghiên cứu khẳng định có mối liên quan giữa số nhánh và mức độ hẹp động mạch vành ở bệnh nhân đau

thắt ngực không ổn định với một số đặc điểm về lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố nguy cơ. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu về mối liên quan giữa chức năng tâm trương thất trái với đặc điểm tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài "Khảo sát mối liên quan giữa chức năng tâm trương thất trái với đặc điểm tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định".

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Bao gồm 125 bệnh nhân được chẩn đoán đau thắt ngực không ổn định điều trị nội trú được chụp động mạch vành qua da và 60 người khỏe mạnh tại Bệnh viện Tim Hà Nội từ tháng 10/2016 đến tháng 2/2018.

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán:**
  - + Đau thắt ngực không ổn định theo khuyến cáo của hội tim mạch Việt Nam 2008.
  - + Suy chức năng tâm trương trên siêu âm Doppler tim theo Hội siêu âm tim Hoa Kỳ và Hội chẩn đoán hình ảnh tim mạch Châu Âu năm 2016 [2].

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Rung nhĩ, bệnh lý van tim, màng ngoài tim, suy tim nặng (NYHA IV), rối loạn dẫn truyền nhĩ thất, bệnh nhân kèm các bệnh nội khoa mạn tính.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**  
**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có so sánh đối chứng.

- 2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu**
- Hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng.
  - Cận lâm sàng cơ bản, Biomarkers tim mạch.
  - Chụp động mạch vành qua da.
  - Siêu âm tim theo mẫu nghiên cứu: TM mode, 2D, Doppler, Doppler mô cơ tim.

**2.3. Xử lý số liệu:** Theo phần mềm SPSS 16.0

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Bảng 1.** Đặc điểm lâm sàng chung của hai nhóm nghiên cứu.

Đặc điểm lâm sàng	Nhóm chứng (n = 60) X ± SD	Nhóm bệnh (n = 125) X ± SD	p
Tuổi	61,78 ± 7,78	63,71 ± 6,05	0,07
Huyết áp tâm thu (mmHg)	129,18 ± 12,63	136,84 ± 15,65	0,001
Huyết áp tâm trương (mmHg)	74,70 ± 9,91	77,06 ± 10,53	0,147
Tần số tim (chu kỳ/phút)	73,12 ± 11,50	73,34 ± 12,17	0,907

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của nhóm bệnh 63,71 ± 6,05 không khác biệt so với nhóm chứng với p = 0,07. Trị số huyết áp tâm thu nhóm bệnh 136,84 ± 15,65 mmHg tăng cao hơn so với nhóm chứng p = 0,001.

**Bảng 2.** So sánh kết quả siêu âm tim về các thông số đánh giá chức năng tâm trương.

Thông số.	Nhóm chứng (n = 60) X ± SD	Nhóm bệnh (n = 125) X ± SD	p
Chỉ số thể tích nhĩ trái (ml/m <sup>2</sup> )	32,30 ± 6,79	42,73 ± 12,56	<0,001

Dd (mm)	44,78 ± 2,57	45,32 ± 3,88	0,265
Vd (ml)	91,78 ± 11,83	95,07 ± 19,20	0,154
IVSd (mm)	8,03 ± 0,97	10,28 ± 1,50	< 0,001
LPWd (mm)	7,90 ± 0,68	10,41 ± 1,63	< 0,001
EF (%)	71,14 ± 3,46	66,41 ± 5,97	< 0,001
E van hai lá (cm/s).	71,99 ± 15,59	68,05 ± 14,99	0,101
DT (cm)	196,43 ± 30,16	191,06 ± 43,96	0,334
E / A.	1,11 ± 0,21	0,92 ± 0,75	0,056
Vận tốc hở van ba lá (m/s).	1,99 ± 0,23	2,07 ± 0,19	0,015
E' thành bên thất trái (cm/s).	9,78 ± 1,86	9,31 ± 2,08	0,147
E / E'.	7,53 ± 1,79	7,60 ± 2,12	0,807

**Nhận xét:** Kết quả siêu âm tim có sự khác biệt về một số thông số đánh giá chức năng tâm trương thất trái như chỉ số thể tích nhĩ trái, bề dày vách liên thất và thành sau thất trái tâm trương, vận tốc tối đa van ba lá;  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.** Tỷ lệ phân loại suy chức năng tâm trương của nhóm bệnh.

Giai đoạn suy chức năng tâm trương thất trái	Số BN (n = 125)		Tỷ lệ (%)
	Không suy	62	49,6
Suy giai đoạn 1	9	7,2	
Suy giai đoạn 2	54	43,2	
Suy giai đoạn 3	0	0,0	

**Nhận xét:** Bệnh nhân không suy chức năng tâm trương 62/125 chiếm tỷ lệ 49,6%. Suy chức năng tâm trương thất trái 63/125 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 50,4% (giai đoạn 1 chiếm tỷ lệ 7,2%; giai đoạn 2 chiếm tỷ lệ 43,2%; không có bệnh nhân suy chức năng tâm trương giai đoạn 3).

**Bảng 4.** Đặc điểm tỷ lệ số nhánh chính động mạch vành tổn thương của nhóm bệnh.

Số lượng và vị trí nhánh động mạch vành		Số bệnh nhân (n = 125)	Tỷ lệ (%)
Một nhánh	Động mạch vành phải.	16	12,8
	Động mạch vành trái.	27	21,6
	Động mạch mũ.	3	2,4
	<b>Tổng</b>	<b>46</b>	<b>36,8</b>
Hai nhánh	Động mạch vành phải + Động mạch vành trái.	21	16,8
	Động mạch vành phải + Động mạch mũ.	11	8,8
	Động mạch vành trái + Động mạch mũ.	14	11,2
	<b>Tổng</b>	<b>46</b>	<b>36,8</b>
<b>Ba nhánh</b>		<b>33</b>	<b>26,4</b>

**Nhận xét:** Số nhánh động mạch vành tổn thương nhiều nhất tổn thương một nhánh 46/125 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 36,8% (nhiều nhất động mạch vành trái 21,6%) và tổn thương hai nhánh 46/125 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 36,8% (nhiều nhất kết hợp giữa động mạch vành trái và động mạch vành phải 16,8%).

**Bảng 5.** Tỷ lệ suy chức năng tâm trương theo số nhánh tổn thương động mạch vành.

Số nhánh ĐMV	Tâm trương	Bình thường	Suy tâm trương		
			Giai đoạn 1	Giai đoạn 2	Tổng
Một nhánh.	n (tỷ lệ%)	28 (60,9)	3 (6,5)	15 (32,6)	<b>18 (39,1)</b>
Hai nhánh.	n (tỷ lệ%)	22 (47,8)	6 (13,1)	18 (39,1)	<b>24 (52,2)</b>
Ba nhánh.	n (tỷ lệ%)	12 (36,4)	0 (0,0)	21 (63,6)	<b>21 (63,6)</b>
<b>Tổng (n = 125)</b>		<b>62</b>	9	54	<b>63</b>

**Nhận xét:** Suy chức năng tâm trương ở nhóm tổn thương 3 thân động mạch vành có 21/33 bệnh nhân chiếm tỷ lệ cao nhất 63,6%. Suy chức năng tâm trương ở nhóm tổn thương 1 nhánh động mạch vành có 18/46 bệnh nhân chiếm tỷ lệ thấp nhất 39,1%.

**Bảng 6.** Liên quan suy chức năng tâm trương với số nhánh hẹp động mạch vành.

Số nhánh ĐMV hẹp	Không suy CNTT		Suy CNTT		OR	95% CI	p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %			
Một nhánh	28	60,9	18	39,1			
Hai nhánh	22	47,8	24	52,2	1,697	0,74 – 3,88	0,209
Ba nhánh	12	36,4	21	63,6	2,722	1,08 – 6,86	0,032

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân có suy chức năng tâm trương thất trái nguy cơ tổn thương ba thân động mạch vành cao hơn 2,722 lần so với tổn thương một nhánh động mạch vành (CI 95%: 1,08 – 6,86); p = 0,032.

**Bảng 7.** Đặc điểm tỷ lệ mức độ hẹp động mạch vành của nhóm bệnh.

		Số bệnh nhân (n = 125)	Tỷ lệ (%)
<b>Mức độ hẹp động mạch vành</b>	Hẹp nhẹ dưới 50 %.	15	12,0
	Hẹp vừa từ 50 % – 75 %.	25	20,0
	Hẹp nặng trên 75 %.	85	68,0

**Nhận xét:** Mức độ hẹp động mạch vành nặng trên 75% nhiều nhất có 85/125 bệnh nhân chiếm 68,0%, ít nhất hẹp nhẹ dưới 50% có 15/125 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 12,0%.

**Bảng 8.** Tỷ lệ chức năng tâm trương theo mức độ hẹp động mạch vành.

<b>Hẹp ĐMV</b>		<b>Tâm trương</b>	<b>Bình thường</b>	<b>Suy tâm trương</b>		
				Giai đoạn I	Giai đoạn II	<b>Tổng</b>
Nhẹ dưới 50%.	n (tỷ lệ%)		8 (53,3)	0 (0,0)	7 (46,7)	<b>7 (46,7)</b>
Từ 50% - 75%	n (tỷ lệ%)		16 (64,0)	1 (4,0)	8 (32,0)	<b>9 (36,0)</b>
Nặng trên 75%.	n (tỷ lệ%)		38 (44,7)	8 (9,4)	39 (45,9)	<b>47 (55,3)</b>
<b>Tổng (n = 125)</b>			<b>62</b>	9	54	<b>63</b>

**Nhận xét:** Suy chức năng tâm trương ở nhóm hẹp nặng trên 75% động mạch vành có 47/85 bệnh nhân chiếm tỷ lệ cao nhất 55,3%. Suy chức năng tâm trương ở nhóm hẹp vừa 50% - 75% động mạch vành có 9/25 bệnh nhân chiếm tỷ lệ thấp nhất 36,0%.

**Bảng 9.** Liên quan suy chức năng tâm trương với mức độ hẹp động mạch vành.

<b>Mức độ hẹp ĐMV</b>	<b>Không suy CNTT</b>		<b>Suy CNTT</b>		<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>Tỷ lệ %</b>	<b>n</b>	<b>Tỷ lệ %</b>			
Nhẹ < 50%	8	53,3	7	46,7			
Vừa 50-70%	16	64,0	9	36,0	0,643	0,18 – 2,36	0,505
Nặng > 75%	38	44,7	47	55,3	1,41	0,47 – 4,25	0,537

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân có suy chức năng tâm trương thất trái nguy cơ hẹp động mạch vành nặng > 75% cao gấp 1,41 lần so với mức độ hẹp nhẹ < 50% (CI 95%: 0,47 – 4,25); p = 0,537.

**IV. BÀN LUẬN**

Trung bình tuổi nhóm bệnh 63,71 ± 6,05 tuổi không khác biệt so với nhóm chứng p = 0,07 (Bảng 1), trong đó nhóm tuổi thường gặp nhất trên 65. Kết quả này cũng phù hợp sinh lý bệnh học trong đau thắt ngực không ổn định vì nhóm tuổi trên 65 có nhiều yếu tố nguy cơ cao hơn các nhóm tuổi khác về bệnh lý mạch vành (tuổi, tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa Lipid máu...). Kết quả cho thấy tuổi trung bình thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Có được kết quả này do trong nghiên cứu của Shah M.Azarisman chỉ lựa chọn những bệnh nhân có phân xuất tổng máu thất trái bảo tồn[3]. Đặc điểm lâm sàng về trị số huyết áp tâm thu của nhóm bệnh 136,84 ± 15,65mmHg tăng cao hơn so với nhóm chứng; p < 0,001 (Bảng 1). Kết quả này cũng phù hợp với cơ chế bệnh sinh của đau thắt ngực không ổn định với yếu tố nguy cơ tăng huyết áp, rối loạn chuyển hóa Lipid.

Kết quả siêu âm tim giữa hai nhóm nghiên cứu có sự khác biệt về một số chỉ số đánh giá chức năng tâm trương thất trái. Bề dày vách liên thất tâm trương 10,28 ± 1,50 mm và bề dày thành sau thất trái tâm trương 10,41 ± 1,63 mm của nhóm bệnh tăng cao hơn nhóm chứng với p

< 0,05 (Bảng 2). Kết quả này cũng phù hợp với sinh lý suy chức năng tâm trương thất trái có tình trạng tăng sinh, xơ hóa các sợi cơ tim dẫn đến tái cấu trúc thất trái, phì đại thất trái và dày các thành tim. Chỉ số thể tích nhĩ trái 42,73 ± 12,56 ml/m<sup>2</sup> và vận tốc tối đa qua van ba lá tâm thu 2,07 ± 0,19 m/s của nhóm bệnh tăng cao hơn nhóm chứng với p < 0,05 (Bảng 2). Nghiên cứu của Evgeny Belyavskiy năm 2019 về đánh giá chức năng tâm trương thất trái ở bệnh nhân suy tim có phân xuất tổng máu bảo tồn cho kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Chỉ số thể tích nhĩ trái 31 ± 5,9ml/m<sup>2</sup> và chỉ số E/E' vách liên thất 10,3 ± 2,2 mm tăng cao hơn so với nhóm chứng người khỏe mạnh p < 0,001[4].

Kết quả về tỷ lệ phân loại suy chức năng tâm trương thất trái có 62/125 bệnh nhân không suy chức năng tâm trương thất trái chiếm tỷ lệ 49,6%. Có 63/125 bệnh nhân suy chức năng tâm trương thất trái chiếm tỷ lệ 50,4%. Trong đó nhiều nhất suy chức năng tâm trương thất trái giai đoạn 2 có 54/125 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 43,2%; suy chức năng tâm trương thất trái giai đoạn 1 có 9/125 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 7,2%; không có bệnh nhân suy chức năng tâm trương giai đoạn 3 (Bảng 3). Nghiên cứu của Jaehuk Choi

năm 2017 về suy giảm chức năng tâm trương ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định được tái tưới máu động mạch vành cho kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả của tác giả cho thấy tỷ lệ suy chức năng tâm trương thất trái nhiều hơn nghiên cứu của chúng tôi do trung bình tuổi trong nghiên cứu của tác giả ( $65,13 \pm 11,12$  tuổi) cao hơn nghiên cứu của chúng tôi ( $63,71 \pm 6,05$  tuổi) và thời gian mắc bệnh tăng huyết áp của tác giả dài ( $6,37 \pm 7,07$  năm) nên ảnh hưởng nhiều đến chức năng tâm trương.

Kết quả chụp động mạch vành qua da trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu gặp tổn thương một nhánh hoặc hai nhánh động mạch vành chính có 46 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 36,8%. Trong các trường hợp tổn thương một nhánh động mạch vành chính chủ yếu động mạch vành trái có 27 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 21,6%. Trong các trường hợp tổn thương hai nhánh động mạch vành chính chủ yếu động mạch vành trái kết hợp động mạch vành phải có 21 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 16,8%. Tổn thương ba thân động mạch vành có 33 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 26,4% (Bảng 4). Nghiên cứu của Songsen Li năm 2019 về nồng độ Homocysteine và Hs - CRP và mối liên quan với bệnh động mạch vành trên 70 bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định cho kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Tổn thương 1 nhánh động mạch vành chiếm tỷ lệ 32,4%; tổn thương 2 nhánh chính động mạch vành chiếm tỷ lệ 31,2%; tổn thương cả 3 thân động mạch vành chiếm tỷ lệ 36,4% [7].

Theo số nhánh động mạch vành tổn thương, tỷ lệ suy chức năng tâm trương thất trái tăng dần theo số nhánh động mạch vành tổn thương. Khi 1 nhánh chính động mạch vành tổn thương có 18/46 bệnh nhân suy chức năng tâm trương thất trái chiếm tỷ lệ 39,1% (giai đoạn 1 chiếm tỷ lệ 6,5%, giai đoạn 2 chiếm tỷ lệ 32,6%). Khi 2 nhánh chính động mạch vành tổn thương có 24/46 bệnh nhân suy chức năng tâm trương thất trái chiếm tỷ lệ 52,2% (giai đoạn 1 chiếm tỷ lệ 13,0%, giai đoạn 2 chiếm tỷ lệ 39,2%). Khi 3 nhánh chính động mạch vành tổn thương có 21/33 bệnh nhân suy chức năng tâm trương thất trái chiếm tỷ lệ 63,6% (chỉ có suy chức năng tâm trương thất trái giai đoạn 2) (Bảng 5). Kết quả này cũng phù hợp với cơ chế bệnh sinh khi số lượng động mạch vành tổn thương càng nhiều càng là giảm lưu lượng vành hậu quả cơ tim bị tái cấu trúc và phì đại để đáp ứng chứa và tổng máu ảnh hưởng trực tiếp đến chức năng tâm trương.

Nhóm bệnh nhân có suy chức năng tâm trương thất trái nguy cơ tổn thương ba thân

động mạch vành cao hơn 2,722 lần so với tổn thương một nhánh động mạch vành (CI 95%: 1,08 – 6,86);  $p = 0,032$  (Bảng 6). Kết quả này cho thấy chức năng tâm trương thất trái và số nhánh động mạch vành tổn thương có mối liên quan đến nhau.

Kết quả chụp động mạch vành qua da trong nghiên cứu của chúng tôi nhiều nhất hẹp mức độ nặng trên 75% có 85/125 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 68,0%. Tiếp đến hẹp mức độ vừa từ 50% đến 75% có 25/125 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 20,0%. Ít nhất hẹp mức độ nhẹ dưới 50% có 15/125 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 12,0% (Bảng 7).

Tỷ lệ phân loại suy chức năng tâm trương thất trái không có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân có mức độ hẹp động mạch vành khác nhau. Nhóm hẹp nhẹ dưới 50% động mạch vành có 7/15 bệnh nhân suy chức năng tâm trương thất trái chiếm tỷ lệ 46,7% (chỉ có suy chức năng tâm trương thất trái giai đoạn 2). Nhóm hẹp vừa từ 50% đến 75% động mạch vành có 9/25 bệnh nhân suy chức năng tâm trương thất trái chiếm tỷ lệ 36,0% (giai đoạn 1 chiếm tỷ lệ 4,0%, giai đoạn 2 chiếm tỷ lệ 32,0%). Nhóm hẹp nặng trên 75% động mạch vành có 47/85 bệnh nhân suy chức năng tâm trương thất trái chiếm tỷ lệ 55,3% (giai đoạn 1 chiếm tỷ lệ 9,4%, giai đoạn 2 chiếm tỷ lệ 45,9%) (Bảng 8). Bệnh nhân suy chức năng tâm trương thất trái nguy cơ tăng mức độ hẹp động mạch vành không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$  (Bảng 9). Kết quả này cho thấy nguy cơ và tỷ lệ mức độ hẹp động mạch vành không liên quan đến chức năng tâm trương thất trái.

## V. KẾT LUẬN

- Một số thông số đánh giá chức năng tâm trương thất trái như chỉ số thể tích nhĩ trái, bề dày vách liên thất tâm trương và thành sau thất trái tâm trương, vận tốc tối đa van ba lá tâm thu của nhóm bệnh tăng cao hơn so với nhóm chứng.

- Tỷ lệ suy chức năng tâm trương thất trái tăng dần theo số nhánh động mạch vành tổn thương.

- Bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định có suy chức năng tâm trương thất trái nguy cơ tổn thương ba thân động mạch vành tăng gấp 2,722 lần so với tổn thương một nhánh động mạch vành (CI 95%: 1,08 – 6,86);  $p = 0,032$ .

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Silbiger J. J.** (2019), "Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction", *J Am Soc Echocardiogr*, 32(2), 216-232 e212.
2. **Nagueh Sherif F, Smiseth Otto A, Appleton Christopher P, Byrd Benjamin F, et al.** (2016),

- "Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging", *European Journal of Echocardiography*, 17(12), 1321-1360.
3. **Azarisman S. M., Shirazi M., Bradley J., Teo K. S., et al.** (2016), "Assessment of diastolic dysfunction in patients with acute coronary syndrome and preserved systolic function: comparison between Doppler transthoracic echocardiography and velocity-encoded cardiac magnetic resonance", *Acta Cardiol*, 71(4), 425-434.
  4. **Belyavskiy E., Morris D. A., Url-Michitsch M., Verheyen N., et al.** (2019), "Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study", *ESC Heart Fail*, 6(1), 146-153.
  5. **Choi J., Kang M. K., Han C., Hwang S. M., et al.** (2017), "Lower diastolic wall strain is associated with coronary revascularization in patients with stable angina", *BMC Cardiovasc Disord*, 17(1), 301.
  6. **Nguyễn Văn Thanh, Lương Công Thức** (2017), "Khảo sát đặc điểm chức năng tâm trương thất trái ở bệnh nhân tăng huyết áp theo khuyến cáo ASE 2016", *Tap chí Y Dược học Quân sự*, 4 - 2017.
  7. **Li S., Pan G., Chen H., Niu X.** (2019), "Determination of Serum Homocysteine and Hypersensitive C-reactive Protein and Their Correlation with Premature Coronary Heart Disease", *Heart Surg Forum*, 22(3), E215-E217.
  8. **Hong S. N., Yoon N. S., Ahn Y., Lim S. Y., et al.** (2005), "N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide predicts significant coronary artery lesion in the unstable angina patients with normal electrocardiogram, echocardiogram, and cardiac enzymes", *Circ J*, 69(12), 1472-1476.

## NGHIÊN CỨU GIẢI PHẪU DÂY CHẙNG BÊN NGOÀI KHỚP CỔ CHÂN Ở NGƯỜI VIỆT NAM TRƯỞNG THÀNH

Hoàng Văn Dung<sup>1,2</sup>, Lê Gia Vinh<sup>1</sup>, Vũ Nhất Định<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm giải phẫu của nhóm dây chằng bên ngoài khớp cổ chân ở xác tươi người Việt Nam trưởng thành. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả tiền cứu. Phẫu tích trên xác tươi là 33 khớp cổ cắt cụt và 2 khớp cổ chân của xác vô thừa nhận của 33 người. **Kết quả:** DCMST có dạng dải bám bờ trước của mắt cá ngoài, đi ra trước xuống phần tiếp giáp giữa sụn khớp mạc sên tiếp giáp mặt ngoài của cổ xương sên. Dây chằng có chiều dài là  $12.9 \pm 1.4\text{mm}$  (từ 11-15mm), rộng là  $10.3 \pm 1.5\text{mm}$  (8-13mm), dày  $2.3 \pm 0.5$  (từ 1.7-3.5mm); DCMSS có chiều dài là  $18.1 \pm 1\text{mm}$  (16.5-20.5mm), rộng  $7.3 \pm 1.2\text{mm}$  (5-9mm), dày  $2.4 \pm 0.4\text{mm}$  (3-4mm); DCMG bám phía dưới dây chằng mạc sên trước tại bờ trước đầu dưới xương mác, đi xuống dưới, ra sau bám vào lỗ củ mác của xương gót; chiều dài là  $19.2 \pm 1.5\text{mm}$  (17-22mm), rộng là  $5.8 \pm 0.7\text{mm}$  (4-7mm), dày  $3.5 \pm 0.5\text{mm}$  (3-4mm). Tâm DCMST đầu mác cách đỉnh xương mác là  $13.3 \pm 3.5\text{mm}$  (từ 8-17mm); Tâm điểm bám của dây chằng mác gót đầu xương mác cách đỉnh xương mác trung bình là  $10.3 \pm 2\text{mm}$  (từ 8-12mm). Tâm điểm bám DCMST tại cổ xương sên của đầu sên bám giữa cổ xương sên. Tâm điểm bám xương mác của DCMG cách khe khớp sên gót là  $12.3 \pm 3\text{mm}$  (từ 9-15mm). Dây chằng phụ xuất hiện ở 6 trường hợp. **Kết luận:** Dây chằng bên ngoài khớp cổ chân khi phẫu tích có các điểm bám giải phẫu hăng

định và gồm 3 thành phần DCMST, DCMSS và DCMG. Phẫu thuật khâu phục hồi hay tái tạo dây chằng bên ngoài bị đứt do chấn thương cần tuân thủ phải phục hồi đúng giải phẫu.

**Từ khóa:** Dây chằng bên ngoài khớp cổ chân, dây chằng mạc sên trước, dây chằng mác gót, dây chằng mác sên sau.

### SUMMARY

#### ANATOMICAL STUDY ON LATERAL ANKLE LIGAMENTS IN VIETNAMESE ADULTS

**Objective:** To describe the anatomy of the lateral ankle ligaments in the fresh cadavers of Vietnamese adults. **Methods:** Retrospective study. Dissection of 33 amputated ankle joints and ankle joints of another 33 unclaimed cadavers. **Results:** The ATFL had the stripe shape which passed from the fibular malleolus, anteriorly and inferiorly, to the contact area between the talofibular joint cartilage and the neck of the talus. The length, the width and the thickness of the ligament were  $12.9 \pm 1.4\text{ mm}$  (from 11 mm to 15mm),  $10.3 \pm 1.5\text{mm}$  (from 8 to 13mm),  $2.3 \pm 0.5$  (from 1.7 to 3.5mm), respectively. The PTFL had the length, the width and the thickness of  $18.1 \pm 1\text{mm}$  (from 16.5 mm to 20.5mm),  $7.3 \pm 1.2\text{mm}$  (from 5 mm to 9mm) and  $2.4 \pm 0.4\text{mm}$  (from 3 mm to 4mm), respectively. The CFL's attached inferiorly to the ATFL to the anterior border of the distal end of the fibula, it then went inferiorly and posteriorly to insert to the peroneal tubercle of the calcaneus; the length, the width and the thickness of the ligament were  $19.2 \pm 1.5\text{mm}$  (from 17mm to 22mm),  $5.8 \pm 0.7\text{mm}$  (from 4 to 7 mm),  $3.5 \pm 0.5$  (from 3 to 4 mm), respectively. The distance between the center of attachment of the ATFL in the fibula to the distal end of the fibula was  $13.3 \pm 3.5\text{mm}$  (from 8mm to 17mm). The distance between the center of attachment of the CFL in the fibula to the distal end

<sup>1</sup>Học viện Quân Y

<sup>2</sup>Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Văn Dung

Email: dungbvtwtn@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/6/2020

Ngày phản biện khoa học: 18/7/2020

Ngày duyệt bài: 31/7/2020

of the fibula was  $10.3 \pm 2$  mm (from 8 mm to 12 mm). The center of the attachment of the ATFL at the neck of the talus was located in the middle of the neck. The distance between the center of attachment of the CFL in the fibula to the talocalcaneal joint space was  $12.3 \pm 3$  mm (from 9 mm to 15 mm). The accessory ligament existed in 6 cases. **Conclusion:** The dissected lateral ankle ligaments had constant anatomic attachment and included 3 components of the ATFL, PTFL and CFL. The surgical correction or reconstruction of lateral ankle ligament tear due to injury must respect the anatomy of the ligaments.

**Keywords:** Lateral ankle ligaments, the anterior talo-fibular ligament (ATFL), the calcaneo-fibular ligament (CFL) and the posterior talo-fibular ligament (PTFL)

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong y văn, dây chằng bên ngoài khớp cổ chân được mô tả bao gồm:[1] dây chằng mác sên trước, dây chằng mác sên sau và dây chằng mác gót. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về giải phẫu dây chằng này, tuy nhiên cũng có những mô tả khác nhau về kích thước, vị trí, hướng đi và số lượng bó của mỗi dây chằng[1]. Đặc điểm về giải phẫu dây chằng là rất quan trọng, định hướng trong phẫu thuật tái tạo lại dây chằng khi bị đứt.

Tại Việt Nam, hiện nay chúng tôi tham khảo được nghiên cứu Trương Trí Hữu[2] và cộng sự mô tả về giải phẫu dây chằng ngoài khớp cổ chân. Để làm phong phú và hiểu biết rõ hơn nhóm dây chằng ở người Việt Nam, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: mô tả đặc điểm giải phẫu của nhóm dây chằng bên ngoài khớp cổ chân ở xác tươi người Việt Nam trưởng thành.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Nghiên cứu được thực hiện ở 35 cổ chân của 33 người bao gồm 33 chân cắt cụt và 2 cổ chân của 1 xác tươi vô thừa nhận.

**Tiêu chuẩn chọn mẫu.** Các mẫu cổ chân chân được cắt cụt từ 1/3 dưới cẳng chân trở lên ở những bệnh nhân có chỉ định cắt cụt do các nguyên nhân khác nhau không có tổn thương vùng cổ chân của người Việt Nam trưởng thành được thu thập từ Bệnh Viện 103 – Học viện Quân y Hà Nội; Bệnh viện Việt Đức Hà Nội; Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên: 33 chi thể tươi.

Một xác tươi vô danh được thu nhận từ Bệnh viện Việt Đức Hà Nội: 02 chi thể tươi.

**Tiêu chuẩn loại trừ.** Khớp cổ chân bị dị tật làm biến dạng cổ chân; Nhiễm khuẩn vùng khớp cổ chân; Cổ chân đã được phẫu tích trước đó.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu.** Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang không nhóm chúng.

Lựa chọn mẫu ngẫu nhiên.

Phẫu tích nhóm dây chằng bên ngoài khớp cổ chân và thống kê, mô tả các chỉ tiêu.

+ Dụng cụ phẫu tích: dao mổ, phẫu tích, kéo phẫu tích, kính lúp đeo trán.

+ Phương tiện lưu ghi số liệu: thước kẹp Palmer, thước đo góc, bút đánh dấu, máy ảnh, phiếu nghiên cứu.

+ Phẫu tích, bộc lộ và đo các số liệu:

Rạch da hình vòng cung phía ngoài cổ chân hoặc theo đường dọc theo mắt cá chân, lật ngược da che phủ mặt ngoài khớp cổ chân xuống dưới (hình 1). Phẫu tích phần mềm quanh mắt cá ngoài, bộc lộ rõ nhóm dây chằng bên ngoài khớp cổ chân (dây chằng mác sên trước, dây chằng mác sên sau, dây chằng mác gót) (hình 2). Mô tả vị trí giải phẫu, số bó, chiều dài, bề rộng, bề dày, diện bám của mỗi dây chằng.

Lập bảng thống kê dữ liệu và xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0



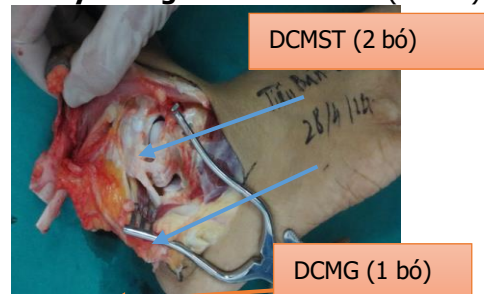
**Hình 1:** Rạch da, phẫu tích bộc lộ nhóm dây chằng bên ngoài khớp cổ chân

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**3.1. Đặc điểm của nhóm chi thể phẫu tích:** Nghiên cứu thực hiện phẫu tích 35 tiêu bản là các chân dưới trong điều kiện tươi của 30 nam, 5 nữ; 19 chân trái, 16 chân phải; tuổi  $51,64 \pm 15,39$ , từ 21 - 86 tuổi

**3.2. Đặc điểm của nhóm dây chằng bên ngoài khớp cổ chân:**

**3.2.1. Dây chằng mác-sên trước (hình 2):**



**Hình 2.** Hình ảnh dây chằng mác – sên trước  
+ Đặc điểm về hình dạng, màu sắc, điểm

bám và hướng đi: DCMST dạng dải dẹt mỏng, màu trắng ngà, đi từ phía trước giữa xương dưới từ bờ trước mặt cá ngoài, bám tận mặt ngoài cổ xương sên từ danh giới phần sụn của xương sên ra cổ xương sên, dây chằng chạy theo hướng từ sau ra trước, từ trên xuống dưới, từ ngoài vào trong. Đôi khi nằm ngang ra trước.

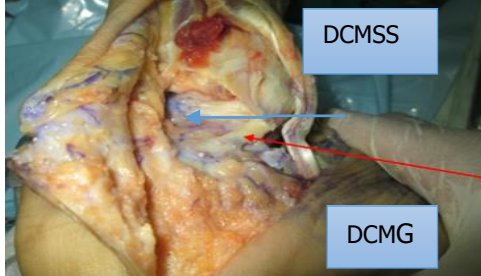
Khoảng cách: đỉnh xương mác - tâm điểm

**Bảng 1.** Số đo của dây chằng mác sên trước

Số đo DCMST	N	Nhỏ nhất (mm)	Lớn nhất (mm)	Trung bình (mm)	Độ lệch chuẩn (mm)
Chiều dài	35	11.0	16.0	12.9	1.4
Độ rộng	35	8.0	14.0	10.3	1.5
Bề dày	35	1.7	3.5	2.3	0.5

**Nhận xét:** Chiều dài DCMST là  $12.9 \pm 1.4$  mm, từ 11-16mm; bề rộng  $10.36 \pm 1.5$ mm, từ 8-14mm; bề dày là  $2,33 \pm 0.5$ mm, từ 1.7-3.5mm.

**3.2.2. Dây chằng mác sên sau (Hình 3)**



**Hình 3.** Dây chằng mác sên sau và mác gót

+ Đặc điểm về hình dạng, màu sắc, điểm bám và hướng đi: DCMSS có dạng bó sợi mỏng, dẹt có màu trắng đục, hình dạng gần giống như hình thang, hai cạnh trên dưới của dây chằng

bám là  $13,37 \pm 2,0$ mm từ 10-17mm.

Tâm điểm bám dây chằng ở giữa mặt ngoài cổ xương sên với 30/35 (85,7%).

+ Số bó: Chúng tôi quan sát được DCMST có một bó 24/35 (68,6%) tiêu bản; có 2 bó riêng biệt là 9/35 (25,7%) tiêu bản (hình 2); có 1/35 (2,9%) tiêu bản có 3 bó; 1/35 (2,9%) tiêu bản trên 3 bó (tiêu bản này DCMST là các bó nhỏ).

song song, cạnh trên ngắn hơn cạnh dưới. Từ mặt ngoài và bờ sau mặt cá ngoài dây chằng chạy theo hướng từ trước ra sau, từ ngoài vào trong. DCMSS đi ngang ra sau đến bám vào mặt ngoài của thân xương sên. Danh giới bám từ phần sụn của khớp mác – sên trải dài ra sau của xương sên. Tại bờ sau đầu dưới xương mác DCMSS có điểm bám tiếp nối với dây chằng chày mác sau ở bờ sau đầu dưới xương mác. Danh giới bám không rõ ràng, dây chằng này có một phần chung với dây chằng chày mác sau.

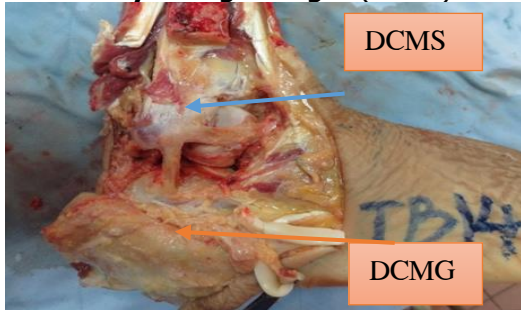
Số bó của DCMSS: có 1 bó là 22/35 (62,9%); có 2 bó là 11/35 (31,4%); có 3 bó là 2/35 (5,7%). Không có tiêu bản nào trên 3 bó.

**Bảng 2.** Dây chằng mác sên sau

	N	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Chiều dài dây chằng MS sau	35	16.5	20.5	18.1	1.0
Bề rộng DCMSS	35	5	9.0	7.3	1.2
Bề dày DCMSS	35	2.0	3.0	2.4	0.4

**Nhận xét:** Chiều dài trung bình  $18.1 \pm 1.0$ mm, chiều rộng  $7.3 \pm 1.2$ mm, bề dày  $2,5 \pm 0.4$ mm. DCMSS khi ở tư thế bình thường tương đối trùng. Trong quan sát của chúng tôi thấy 5/35 trường hợp dây chằng DCMS và dây chằng chày sên sau liền với nhau như hình quạt.

**3.2.3. Dây chằng mác gót (hình 4)**



**Hình 4.** Dây chằng mác gót và dây chằng mác sên trước.

- Đặc điểm hình thể, màu sắc: có hình bó sợi màu trắng ngà, khi cắt ngang DCMG có dạng hình bầu dục. Trong nghiên cứu của chúng tôi quan sát được có 2 trường hợp DCMS có 2 bó chạy gần như song song nhau và một dây chằng lớn hơn nhiều so với dây chằng còn lại.

- Vị trí bám: Quan sát thấy được tâm điểm bám của dây chằng ở bờ trước đầu dưới xương mác, thường bám tiếp theo phía dưới với điểm bám DCMST, đôi khi có sự chồng lấn với DCMST hoặc bám độc lập. Tại xương gót: bám vị trí nhô ra xa nhất của mặt ngoài xương gót, điểm bám nằm ở phía sau dưới khớp dưới sên.

**Bảng 3.** Kích thước dây chằng mác – gót

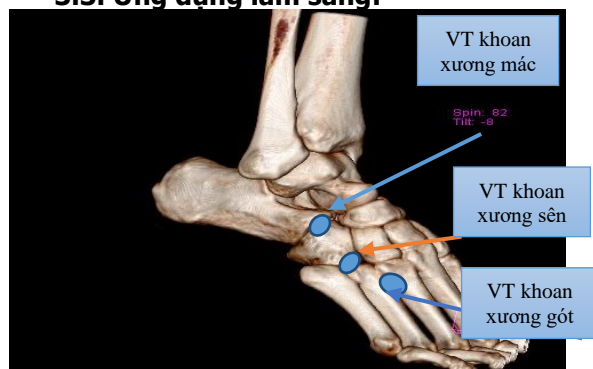
	N	Nhỏ nhất (mm)	Lớn nhất (mm)	Trung bình (mm)	Độ lệch chuẩn
Chiều dài	35	17.0	22.0	19.2	1.5
Độ rộng	35	4.0	7.0	5.8	0.7
Bề dày	35	3.0	4.0	3.5	0.5

**Nhận xét:** Chiều dài trung bình của DCMG là  $19.2 \pm 1.5$ mm từ 17-22mm; kích thước bề rộng  $5,8 \pm 0.7$ mm, từ 4-7mm; bề dày là  $3,5 \pm 0.5$ mm, từ 3-4mm.

Khoảng cách tâm điểm bám DCMG đến các mốc giải phẫu: cách đỉnh xương mác  $10.3 \pm 1.5$ mm từ 8-14mm; cách khe khớp dưới sên  $12.3 \pm 1.8$ mm, từ 9-16mm

**Hướng đi:** Từ bờ trước mắt cá ngoài tiếp theo phía dưới điểm bám của DCMST, chạy hướng từ trên xuống dưới, từ trước ra sau và bám vào phía sau của diện khớp dưới sên, DCMG có mối liên hệ rất chặt chẽ với gân cơ mác dài, mác ngắn và bao khớp. Qua quan sát trong quá trình phẫu tích thấy rằng DCMG bám chặt vào bao khớp, phía dưới ngoài có bao gân mác dài mác ngắn. Muốn quan sát được điểm bám tại xương gót ta phải vén gân mác dài và gân mác ngắn xuống dưới, ra sau.

### 3.3. Ứng dụng lâm sàng:



**Hình 5.** Vị trí khoan đường hầm xương mác, đường hầm xương sên, đường hầm xương gót trong phẫu thuật tái tạo dây chằng mác sên trước, mác gót

**Bảng 4.** Chiều dài dây chằng mác sên trước, mác sên sau, mác gót của các tác giả

Dây chằng	Trương Trí Hữu(2015)[2]	Burks RT (1994)[1]	RaheemOA (2011)[4]	Taser F (2006)[5]	NC của chúng tôi
DCMST	$13,9 \pm 2,1$ mm	$19,1 \pm 2,28$ mm	$15,5 \pm 7,7$	$22,37 \pm 2,50$	$12,9 \pm 1,4$
DCMSS	$18,5 \pm 1,1$	$20,7 \pm 2,15$	$18 \pm 9,8$ mm	$21,66 \pm 4,84$	$18,1 \pm 1,0$
DCMG	$20,4 \pm 2,2$	$29,5 \pm 2,86$ mm	$18,5 \pm 6,3$	$31,94 \pm 3,68$	$19,2 \pm 1,5$

Siegler S (1988)[6][7] mô tả chi tiết về kích thước các dây chằng bên ngoài trên 20 xác cổ chân với kết quả dây chằng mác sên trước có kích thước  $1.781 \pm 0.305$  cm ( $17.81 \pm 3.05$ mm), dây chằng mác gót dài từ  $2.769 \pm 0.330$  cm

Dựa vào điểm bám của DCMST và DCMG chúng tôi thấy rằng để phẫu thuật tái tạo hai dây chằng này gắn với giải phẫu của dây chằng thì vị trí khoan xương đầu dưới xương mác tốt nhất là từ giữa bờ trước của đầu dưới xương mác trở lên; Vị trí khoan ở cổ xương sên tương ứng chính giữa bờ ngoài cổ xương sên bắt đầu từ diện sụn ra trước; Vị trí khoan ở xương gót tương ứng vị trí lõm ra nhất của xương gót, nằm trong gân mác dài và mác ngắn, cách khe khớp dưới sên 10mm.

Kích thước dây chằng cho ta xác định được kích thước mảnh ghép phù hợp với giải phẫu người Việt Nam: đường kính là 5-6mm; chiều dài mảnh ghép DCMST là 13mm, DCMG là 19mm và chiều dài các đường hầm khoan xương.

Giá trị của nghiên cứu: Các tiêu bản được phẫu tích ngay sau cắt cụt từ người cho sống do vậy rất sát thực với việc phẫu thuật tái tạo dây chằng trên lâm sàng.

## IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm về tuổi, giới: Nghiên cứu thực hiện phẫu tích 35 tiêu bản là các chi dưới trong điều kiện tươi của 30 nam, 5 nữ; 19 chân trái và 16 chân phải; tuổi từ 21 - 86 trung bình là  $51,64 \pm 15,39$  tuổi. Kết quả có tuổi thấp hơn các tác giả khác: Trương Trí Hữu[2] có độ tuổi trung bình 60.8 với các tiêu bản từ nguồn cắt cụt do đái tháo đường hoặc mạch máu vậy tuổi cao hơn; Ebraheim [3] tuổi trung bình là 85 tuổi là các xác người già mất. Chúng tôi phẫu tích chủ yếu là chi cắt cụt do chấn thương vì vậy tuổi thấp hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào mô tả hình thể, kích thước, vị trí bám ... của hai dây chằng mác sên trước; mác gót đối chiếu với các tác giả khác như:

### Về kích thước của các dây chằng

( $27.69 \pm 3.30$ mm). Tác giả còn mô tả các dây chằng bên ngoài khác và đo góc tạo bởi các mốc giải phẫu liên quan đến dây chằng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 11/35 tiêu bản thể hiện dây chằng mác sên trước có từ 2

bó trở lên. Burks và Morgan (1994) nghiên cứu trên 24 xác cổ chân là các trường hợp dây chằng mác sên trước có 2 bó cho thấy chiều dài trung bình các bó của: dây chằng mác sên trước 1 là  $19.1 \pm 2,28\text{mm}$ , chiều dài bó 2 là  $15.2 \pm 2,62\text{mm}$ , đường kính bó 1 là  $6.7 \pm 1.06\text{mm}$ ; bó 2 là  $4.05 \pm 1.09\text{mm}$ . Dây chằng mác gót  $20.7 \pm 2,15\text{mm}$ , đường kính  $6.1 \pm 0.44\text{mm}$

Raheem (2011)[4] nghiên cứu trên 20 xác cổ chân, tác giả đo kích thước các dây chằng bên ngoài trong các tư thế trung tính, bàn chân gập tối đa và duỗi tối đa, có 1 trường hợp trong nghiên cứu của Raheem không thấy sự hiện diện của DCMST, có 5 trường hợp DCMST gồm 2 bó, các trường hợp còn lại DCMST có một bó. Do vậy với mỗi vị trí bàn chân cho kích thước dây chằng khác nhau. Nghiên cứu chúng tôi thực hiện đo hàng định ở 1 tư thế bàn chân trung tính.

Milner và Soames (1998)[8] nghiên cứu giải phẫu phức hợp dây chằng bên ngoài trên 40 xác cổ chân, DCMST gồm hai hoặc ba dải trong 5 trường hợp, ngoài dây chằng mác sên trước, dây chằng mác gót, còn có sự hiện diện của 2 dây chằng phụ là dây chằng gian mắt cá sau 29 trường hợp và dây chằng sên gót ngoài 22 trường hợp trong 40 mẫu nghiên cứu. Chiều dài ở tư thế trung tính của dây chằng mác sên trước là  $9,1-16,9\text{mm}$ , dây chằng mác gót  $15,6 - 23,4\text{mm}$ . Trong nghiên cứu của chúng tôi có 6/35 tiêu bản có dây chằng phụ.

Taser (2006)[5] nghiên cứu trên 42 xác cổ chân, ngoài mô tả kích thước của dây chằng, ông còn đo góc tạo bởi mác sên trước và dây chằng mác gót điều này có ý quan trọng trong các trường hợp đứt cả DCMST và DCMG cần tái tạo cả hai, vì tác giả nghiên cứu mối liên quan của tâm diện bám với các mốc xương lân cận để giúp cho việc chẩn đoán các tổn thương dây chằng cũng như trong việc phẫu thuật tái tạo các dây chằng này. Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt vì tiêu bản phẫu tích hoàn toàn tươi. Bên cạnh đó do cách đo và tư thế khớp cổ chân cũng ảnh hưởng đến kích thước của dây chằng.

Vị trí khoan xương đầu dưới xương mác là từ giữa bờ trước của đầu dưới xương mác trở lên; Vị trí khoan ở cổ xương sên tương ứng chính giữa bờ ngoài cổ xương sên bắt đầu từ diện sụn ra trước; Vị trí khoan ở xương gót tương ứng vị trí lồi ra nhất của xương gót, nằm trong gân mác dài và mác ngắn, cách khe khớp dưới sên 10mm.

Kích thước mảnh ghép phù hợp với giải phẫu người Việt Nam: đường kính 5-6mm; chiều dài DCMST là 13mm, DCMG là 19mm và chiều dài các đường hầm khoan xương.

Tham khảo các tài liệu chúng tôi chưa thấy tác giả nào mô tả được vị trí khoan đường hầm cũng như kích thước mảnh ghép cần thiết để tái tạo dây chằng.[2][1][4][5]

Giá trị của nghiên cứu: Các tiêu bản được phẫu tích ngay sau cắt cụt từ người cho sống do vậy rất sát thực với việc phẫu thuật tái tạo dây chằng trên lâm sàng.

## V. KẾT LUẬN

- Dây chằng bên ngoài khớp cổ chân gồm 3 dây chằng xuất hiện hàng định gồm DCMST; DCMSS và DCMG. Bên cạnh đó có 6 trường hợp xuất hiện dây chằng phụ.

- Dây chằng mác sên trước có sự hiện diện 1 bó ở 24/35 (68,6%) tiêu bản; từ 2 bó trở lên gặp ở 11/35 (31,4%); chiều dài  $12,9 \pm 2\text{mm}$ , chiều rộng  $10,3 \pm 1,5\text{mm}$ ; bề dày  $2,3 \pm 0,5\text{mm}$ . Dây chằng mác gót có sự hiện diện 1 bó là 34/35 (97,1%) tiêu bản; có 2 bó trở lên gặp ở 1/35 (2,9%); chiều dài trung bình  $19,2 \pm 1,5\text{mm}$ , chiều rộng  $5,8 \pm 0,7\text{mm}$ ; đường kính  $3,5 \pm 0,5\text{mm}$ .

- Vị trí tâm điểm bám cho ứng dụng khoan đường hầm xương trong phẫu thuật tái tạo dây chằng. Kích thước mảnh ghép phù hợp có đường kính từ 5-6mm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **R. T. Burks and J. Morgan**, "Anatomy of the Lateral Ankle Ligaments," *Am. J. Sports Med.*, vol. 22, no. 1, pp. 72-77, 1994.
2. **Hữu, Trương Trí and Lâm Quốc Na**, "Nghiên cứu giải phẫu dây chằng bên ngoài khớp cổ chân trên xác tươi," *Y Học TP Hồ Chí Minh*, vol. 19, no. Giải phẫu, pp. 104-110, 2015.
3. **N. A. Ebraheim, F. Taser, Q. Shafiq, and R. A. Yeasting**, "Anatomical evaluation and clinical importance of the tibiofibular syndesmosis ligaments," *Surg. Radiol. Anat.*, vol. 28, no. 2, pp. 142-149, 2006.
4. **O. A. Raheem and M. O'Brien**, "Anatomical review of the lateral collateral ligaments of the ankle: a cadaveric study.," *Anat. Sci. Int.*, vol. 86, no. 4, pp. 189-193, 2011.
5. **F. Taser, Q. Shafiq, and N. A. Ebraheim**, "Anatomy of lateral ankle ligaments and their relationship to bony landmarks," *Surg. Radiol. Anat.*, vol. 28, no. 4, pp. 391-397, 2006.
6. **C. Imhauser and S. Siegler**, "Subject-Specific Models Reveal the Existence of a Relationship Between Morphology of the Ankle Joint Complex and Its Passive Mechanical Properties," *J. Biomech.*, vol. 41, no. 6, pp. 1341-1349, 2008.
7. **S. Siegler and C. D. Schneck**, "The Mechanical Characteristics of the Collateral Ligaments of the Human Ankle Joint," *Foot Ankle Int.*, vol. 8, no. 5, pp. 234-242, 1988.
8. **C. E. Milner and R. W. Soames**, "Anatomical variations of the anterior talofibular ligament of the human ankle joint [2]," *J. Anat.*, vol. 191, no. 3, pp. 457-458, 1997.

## NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ LÀM GIẢM MẢNG BẨM RĂNG CỦA XYLITOL

Nguyễn Thị Hồng Minh\*, Nguyễn Thị Phương Trà\*

### TÓM TẮT

Nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả làm giảm mảng bám răng của Xylitol có trong kẹo cao su. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng trên 87 người trưởng thành được sử dụng kẹo cao su có chứa 4,8g Xylitol chia làm 4 lần/ngày cho kết quả trong việc làm giảm tình trạng mảng bám răng khi kết hợp với biện pháp chải răng. Hiệu quả này tùy thuộc vào thời gian sử dụng. Hiệu quả đạt được sau 2 tuần sử dụng tốt hơn so với sau 1 tuần.

**Từ khóa:** Mảng bám răng, Xylitol

### SUMMARY

#### EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF XYLITOL-CONTAINING GUM IN REDUCING DENTAL PLAQUE

The study aimed to evaluate the effectiveness of Xylitol-containing gum in reducing dental plaque. A non-controlled clinical trial of 87 adults using chewing gum containing 4.8 g of Xylitol divided into 4 doses per day resulted in a reduction in dental plaque when combined with the brushing teeth. This effect depends on the time of use. The effect achieved after 2 weeks of using is better than after 1 week.

**Keywords:** Dental plaque, Xylitol

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới, bệnh răng miệng đứng thứ ba trong số các bệnh nghiêm trọng nhất trên thế giới, sau ung thư và bệnh tim mạch. Theo kết quả Điều tra sức khỏe răng miệng toàn quốc năm 2001 của Viện Răng Hàm Mặt cho thấy, tỷ lệ viêm lợi chiếm tới trên 90%, tỷ lệ sâu răng là trên 50% ở hầu hết các nhóm tuổi bao gồm cả người trưởng thành [1]. Cách đây gần 100 năm, Hiệp hội Nha khoa Hoa Kỳ đã khuyến cáo chế độ vệ sinh răng miệng bằng phương pháp cơ học gồm làm sạch các mặt răng bằng bàn chải và thuốc đánh răng 2 lần/ngày và làm sạch kẽ răng bằng chỉ tơ nha khoa. Làm sạch răng để loại trừ mảng bám là phương pháp cơ bản và hiệu quả nhất trong phòng sâu răng và bệnh quanh răng, là các bệnh răng miệng có cơ chế bệnh sinh liên quan đến sự hình thành mảng bám. Tuy nhiên, phương pháp cơ học đơn thuần dường như chưa đủ hiệu quả làm giảm tỷ lệ các bệnh răng miệng. Các nhà khoa

học đã nghiên cứu và đưa ra khuyến cáo sử dụng các biện pháp làm sạch răng bằng biện pháp hóa học và các biện pháp phối hợp khác như nhai kẹo cao su sau khi ăn...

Việc tạo thói quen vệ sinh răng miệng tốt như đánh răng với kem có chứa fluoride, ăn uống theo chế độ và dinh dưỡng tốt là một cách hết sức đơn giản để ngăn ngừa các bệnh răng miệng. Nói không với đường hay các đồ ăn ngọt là chuyện nên làm, song lại là chuyện rất khó thực hiện. Khoa học đã phát hiện ra Xylitol như một giải pháp thay thế đường hiệu quả. Xylitol có độ ngọt như đường sucrose nhưng lượng calo chỉ bằng 1/3 và dễ dàng được tìm thấy trong tự nhiên như trong trái cây, rau củ hoặc có thể từ vỏ cây Bulo. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu cho thấy Xylitol sử dụng làm chất tạo ngọt trong kẹo cao su có tác dụng làm giảm mảng bám răng và giảm sâu răng [2].

Ở Việt Nam, đã có rất nhiều công trình nghiên cứu đánh giá hiệu quả kiểm soát mảng bám và bệnh quanh răng của các phương pháp làm sạch cơ học cũng như hóa học. Tuy nhiên, các công trình nghiên cứu về phương pháp làm sạch với các biện pháp hỗ trợ còn chưa nhiều. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả giảm mảng bám răng khi sử dụng kẹo cao su Lotte Xylitol từ đó đưa ra khuyến cáo cho cộng đồng về một biện pháp vệ sinh răng miệng bổ sung.

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành trên 87 đối tượng là công nhân của Công ty cổ phần may Hanvico, được lựa chọn vào nghiên cứu theo tiêu chuẩn:

#### Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Sức khỏe toàn thân tốt
- Tham gia được đầy đủ và tuân thủ quá trình thử nghiệm trong 02 tuần
- Còn ít nhất 24 răng trong đó có ít nhất 20 răng không có: sâu răng tiến triển, chụm răng, lỗ hàn loại V, nhiều cao răng, bệnh quanh răng tiến triển.

#### Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có các bệnh toàn thân như bệnh máu, rối loạn nội tiết, dị ứng ...
- Có các bệnh răng miệng nặng như: sâu răng tiến triển, viêm quanh răng tiến triển, các tổn thương tiền ung thư hoặc viêm loét mạn tính niêm mạc miệng.
- Người nghiện thuốc lá nặng.

\*Bệnh viện RHM TW Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Phương Trà

Email: tradentist@gmail.com

Ngày nhận bài: 6/7/2020

Ngày phản biện khoa học: 29/7/2020

Ngày duyệt bài: 4/8/2020

- Người không có khả năng tham gia quá trình nghiên cứu.

**2.2 . Phương pháp nghiên cứu:** Phương pháp nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng.

**2.2.1. Cỡ mẫu.** Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp lâm sàng mở, không đối chứng, đánh giá hiệu quả can thiệp theo mô hình trước sau. Chúng tôi sử dụng công thức tính cỡ mẫu cho việc kiểm định tỷ lệ phần trăm một nhóm can thiệp:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2}\sqrt{p_0q_0} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_aq_a})^2}{(p_a - q_0)^2}$$

p<sub>a</sub>: Tỷ lệ giảm mảng bám ước lượng trong nghiên cứu này (p<sub>a</sub>=0,9), q<sub>a</sub>= 1- p<sub>a</sub>

p<sub>0</sub>: Tỷ lệ giảm mảng bám theo nghiên cứu của Holgerson PL(2007)[3]: p<sub>0</sub>=0,72, q<sub>0</sub>= 1- p<sub>0</sub>

Z<sub>1-α/2</sub>: Hệ số tin cậy ở mức xác suất 95% (=1,96); 1-β: Lực mẫu (=90%); Z<sub>1-β</sub>=1,28

Tính được cỡ mẫu là 87 đối tượng,

**2.2.2. Phương tiện nghiên cứu:**

- Chất nhuộm màu mảng bám hiệu GC Tri Plaque ID Gel.

- Kẹo cao su Lotte Xylitol chứa xylitol của Công ty Lotte Xylitol Việt Nam với hàm lượng 0,6g chất tạo ngọt xylitol/1 viên kẹo, được lưu hành tại Việt Nam theo giấy phép số 307/2015/YTBD-XNCB.

**2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu**

**2.2.3.1. Phương pháp can thiệp lâm sàng:**

Mỗi đối tượng tham gia can thiệp lâm sàng thực hiện đúng quy trình can thiệp như sau:

- Nhai kẹo cao su Lotte Xylitol được cung cấp từ nhóm nghiên cứu sau mỗi bữa ăn, mỗi lần 02 viên (tại chỗ làm dưới sự giám sát của cộng tác viên nghiên cứu) và 01 lần buổi tối (tổng số 04 lần/ ngày), liên tục trong vòng 02 tuần. Nhai không quá 05 phút và không chải răng ít nhất 01 giờ sau khi nhai.

- Không sử dụng đồng thời bất cứ loại kẹo cao su nào khác.

- Đối tượng nghiên cứu vẫn thực hiện các phương pháp vệ sinh răng miệng cơ học thông thường với bàn chải và thuốc đánh răng. Các chỉ số lâm sàng được ghi nhận và đánh giá ngay trước thử nghiệm, sau 01 tuần và sau 02 tuần.

**2.2.3.2. Phương pháp đánh giá lâm sàng theo chỉ số nghiên cứu.** Các chỉ số được dùng để đánh giá tình trạng ban đầu và theo dõi kết quả được dùng trong nghiên cứu này bao gồm:

➢ Đánh giá mảng bám: dựa vào chỉ số mảng bám Quigley- Hein cải tiến (Lobene và cộng sự, 1982)[4]

- Chỉ số mảng bám được đánh giá trên tất cả

các răng của hai cung hàm trừ răng khôn, ở 2 mặt: mặt trong và mặt ngoài sau khi bệnh nhân được bôi thuốc nhuộm màu mảng bám (GC Tri Plaque ID Gel).

- Ghi nhận tính chất mảng bám theo màu chỉ thị như sau:

+ Màu hồng/đỏ: Đây là những vùng bề mặt vừa được làm sạch và mảng sinh học chưa trưởng thành.

+ Màu xanh dương/tím: Đây là những vùng chưa được làm sạch trong hơn 48 giờ và có mảng sinh học phức tạp phát triển.

+ Màu xanh nhạt: Chỉ thị sự tạo axit của vi khuẩn mảng bám và mảng sinh học có pH xấp xỉ 4,5 hoặc thấp hơn.

- Tính chất của mảng bám có 3 mức là non, trưởng thành, axit. Mỗi tính chất nhận một điểm số QHI cho mỗi mặt răng đánh giá. Chỉ số mảng bám Quigley- Hein gồm các giá trị từ 0 đến 5 được dùng để đánh giá mảng bám mặt trong và mặt ngoài răng, thực hiện trên tất cả các răng của đối tượng nghiên cứu.

- Cách ghi chỉ số:

▪ 0: không có mảng bám

▪ 1: Có các dải nhiễm màu gián đoạn sát đường viền lợi

▪ 2: Các dải nhiễm màu liên tục, độ rộng <1mm sát đường viền lợi

▪ 3: Mảng bám rộng trên 1mm chiếm không quá 1/3 bề mặt răng

▪ 4: Mảng bám ≥ 1/3 và <2/3 bề mặt răng

▪ 5: Mảng bám ≥ 2/3 bề mặt răng

▪ 9: Không ghi được

▪ X: loại trừ

**2.2.4 Đạo đức trong nghiên cứu.** Trước khi tiến hành nghiên cứu, toàn bộ các đối tượng nghiên cứu đều được thông báo và giải thích về kế hoạch, mục tiêu của nghiên cứu và tự nguyện đồng ý chấp nhận nghiên cứu. Kết quả của quá trình nghiên cứu góp phần làm cải thiện các biện pháp điều trị bệnh, tăng cường sức khỏe răng miệng cho người bệnh.

**2.2.5 Xử lý số liệu.** Bảng phương pháp thống kê, sử dụng phần mềm SPSS 11.5 for Windows XP.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 3.1. Đặc điểm dân số xã hội của mẫu nghiên cứu**

Đặc điểm	Giá trị
Tuổi: Tuổi TB	33,5 ± 6,2
Phạm vi tuổi	19 - 47
Giới: Nam	11,5%
Nữ	88,5%

**Bảng 3.2.** Thói quen vệ sinh răng miệng của đối tượng nghiên cứu

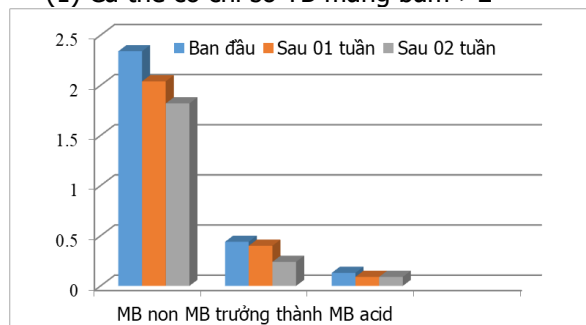
Thói quen VSRM	n	Tỷ lệ %
Chải răng 2 lần/ngày	85	97,7
Sử dụng nước súc miệng	22	25,3

**Bảng 3.3.** Tỷ lệ đối tượng có tình trạng VSRM kém ở các thời điểm nghiên cứu

Tham số	n	Tỷ lệ %	p*
VSRM kém <sup>(1)</sup> :			
Ban đầu	50	57,5	0,000
Sau 01 tuần	31	35,6	
Sau 02 tuần	24	27,6	

(\*) Kiểm định Friedman

(1) Cá thể có chỉ số TB mảng bám >2



**Biểu đồ 3.1:** Sự thay đổi chỉ số QHI theo thời gian nghiên cứu

**Bảng 3.4:** Tỷ lệ % giảm chỉ số mảng bám QHI non (màu hồng/đỏ) 2 hàm ở các thời điểm khám(\*)

Tham số	Giá trị TB (% giảm)	p*
Tỷ lệ % mảng bám giảm <sup>(1)</sup> : Sau 01 tuần	7,37 ± 42,76	0,000
Sau 02 tuần	17,79 ± 43,27	

(1) (Chỉ số MB ban đầu – Chỉ số MB sau từng lần khám)/ Chỉ số MB ban đầu\* 100

(\*) Kiểm định Wilcoxon Signed Ranks

**Bảng 3.5:** Tỷ lệ % giảm chỉ số mảng bám QHI trưởng thành 2 hàm (màu xanh dương/tím) ở các thời điểm khám(\*)

Tham số	Giá trị TB (% giảm)	p*
Tỷ lệ % mảng bám giảm <sup>(1)</sup> : Sau 01 tuần	-119,01 ± 243,59	>0,01
Sau 02 tuần	-31,73 ± 311,57	

(1) (Chỉ số MB ban đầu – Chỉ số MB sau từng lần khám)/ Chỉ số MB ban đầu\* 100

(\*) Kiểm định Wilcoxon Signed Ranks

**Bảng 3.6:** Tỷ lệ % giảm chỉ số mảng bám QHI acid (màu xanh nhạt) 2 hàm ở các thời điểm khám

Tham số	Giá trị TB (% giảm)	p*
Tỷ lệ % mảng bám giảm <sup>(1)</sup> : Sau 01 tuần *	-100,99 ± 809,12	>0,01
Sau 02 tuần **	28,82 ± 173,14	0,000

(1) (Chỉ số MB ban đầu – Chỉ số MB sau từng lần khám)/ Chỉ số MB ban đầu\* 100

(\*) Kiểm định Wilcoxon Signed Ranks

**Bảng 3.7:** Tỷ lệ % giảm chỉ số mảng bám QHI chung của 2 hàm ở các thời điểm khám(\*)

Tham số	Giá trị TB (% giảm)	p*
Tỷ lệ % mảng bám giảm <sup>(1)</sup> : Sau 01 tuần	7,37 ± 42,76	0,000
Sau 02 tuần	17,79 ± 43,27	0,000

(1) (Chỉ số MB ban đầu – Chỉ số MB sau từng lần khám)/ Chỉ số MB ban đầu\* 100

(\*) Kiểm định Wilcoxon Signed Ranks

#### IV. BÀN LUẬN

**4.1. Về tình trạng mảng bám non:** Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng chỉ số Quigley –Hein do Lobene và cộng sự cải tiến năm 1998 với tính chất mảng bám được ghi nhận theo màu chỉ thị. Mảng bám non được nhận diện trong nghiên cứu là loại mảng bám mới được hình thành trên bề mặt được làm sạch. Kết quả nghiên cứu cho thấy, khi sử dụng kẹo cao su Lotte Xylitol sau 01 tuần và sau 02 tuần, chỉ số QHI mảng bám non thay đổi từ 2,34 ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu xuống 2,04 sau 01 tuần và xuống 1,82 sau 02 tuần. Kết quả này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Quan điểm hiện nay về vi sinh học miệng là coi mảng bám non là dạng mảng sinh học luôn tồn tại và phát triển trên bề mặt răng. Dần dần, các mảng bám non bị acid hóa và gây hại cho răng. Bình thường thành phần vi khuẩn của mảng bám có sự cân bằng và duy trì tương đối ổn định. Nhìn chung, mảng bám non hay mảng sinh học có bản chất tự nhiên, sinh lý và còn có những lợi ích đối với cơ thể. Hệ vi sinh tại chỗ trong mảng bám non- mảng sinh học ngăn cản sự xâm nhập của các vi sinh vật ngoại sinh (đa số là các vi sinh vật gây bệnh) nhờ cạnh tranh hiệu quả hơn về dinh dưỡng và bề mặt bám dính, đồng thời sản sinh ra các yếu tố ức chế, tạo điều kiện không thuận lợi cho sự phát triển của các vi sinh vật xâm nhập. Khi mảng bám còn duy trì trạng thái cân bằng, các thành phần có trong mảng bám tham gia vào những hoạt động có lợi cho cơ thể như tái khoáng hóa mô răng, điều hòa acid, hỗ trợ tiêu hóa...Mảng bám chỉ trở nên có hại khi cân bằng sinh thái bên trong

màng bám bị phá vỡ, dẫn đến sự phát triển lần ợt của các vi sinh vật gây bệnh. Do đó, trong dự phòng các bệnh răng miệng, vấn đề quan trọng là kiểm soát màng bám chứ không phải là loại bỏ hoàn toàn màng bám răng.

Trong nghiên cứu này, sau khi sử dụng kẹo cao su Lotte Xylitol liên tục 4 lần/ngày, tỷ lệ phần trăm giảm màng bám non ở các thời điểm ban đầu, sau 01 tuần và sau 02 tuần, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Như vậy, việc sử dụng kẹo cao su có chứa Xylitol có thể có hiệu quả làm giảm màng bám non trên bề mặt răng vừa làm sạch khi dùng phối hợp với các biện pháp vệ sinh răng miệng khác.

**4.2. Về tình trạng màng bám trưởng thành.** Màng bám trưởng thành được nhận diện khi có thời gian tồn tại trên răng hơn 48 giờ, màng bám dày và có pH chưa đến mức nguy hiểm (pH vẫn còn trên 4,5). Khi màng bám non dày lên, nồng độ oxy ở các lớp trong trở nên thấp, tạo điều kiện thuận lợi cho các vi khuẩn kỵ khí tùy nghi phát triển, trong đó có các *Streptococcus mutans*. Tác nhân gây bệnh dần dần phát triển vững chắc, gây khó khăn cho việc loại bỏ. Nếu màng bám trưởng thành tiếp tục tồn tại trên răng, khi có những điều kiện thuận lợi như tiêu thụ chất bột, đường quá mức, màng bám trưởng thành dễ trở thành màng bám sinh acid.

Màng bám trưởng thành có thể được coi là chuyển tiếp giữa màng bám lành tính và màng bám gây bệnh. Màng bám tích tụ lâu ngày tạo thành môi trường thuận lợi cho sự phát triển của các loại vi khuẩn độc hại. Do đó sự giảm màng bám trưởng thành có thể có lợi cho răng.

Kết quả của nghiên cứu này cho thấy có sự thay đổi về chỉ số màng bám trưởng thành ở các thời điểm nghiên cứu, tuy nhiên không thấy sự khác biệt về tỷ lệ giảm màng bám trưởng thành ở mức có ý nghĩa thống kê giữa thời điểm ban đầu, sau 01 tuần và sau 02 tuần sử dụng kẹo cao su có chứa Xylitol.

**4.3. Về tình trạng màng bám acid.** Kết quả nghiên cứu cho thấy, có sự thay đổi về chỉ số QHI màng bám acid của các đối tượng nghiên cứu ở các thời điểm nghiên cứu: ban đầu, sau 01 tuần và sau 02 tuần sử dụng kẹo cao su có chứa Xylitol (lần lượt là 0,13; 0,09 và 0,09). Sự thay đổi này là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Khi sử dụng chất nhuộm màu màng bám GC Tri Plaque ID Gel, nếu màng bám có màu xanh nhạt là dấu hiệu chỉ thị cho thấy có sự tạo acid của vi khuẩn màng bám. Màng sinh học lúc này đã chuyển thành màng sinh học bệnh lý, có pH xấp xỉ 4,5 hoặc thấp hơn. Màng bám acid là loại màng bám nguy cơ cao đối với bệnh sâu răng.

Khi màng bám acid càng có nhiều trên răng thì nguy cơ mất khoáng của tổ chức cứng của răng do tác động trực tiếp từ pH thấp của màng bám đang tích tụ và tiếp xúc kéo dài với răng càng lớn. Màng bám pH thấp này có xu hướng chọn lọc những dòng vi khuẩn ưa acid. Những vi khuẩn được chọn lọc phát triển lần ợt các dòng khác, duy trì tính acid màng bám do những sản phẩm phụ chuyển hóa của chúng sinh ra.

Trong nghiên cứu này, khi xét đến tỷ lệ giảm màng bám acid của các đối tượng nghiên cứu tại các thời điểm nghiên cứu, chúng tôi thấy có sự khác biệt về tỷ lệ phần trăm giảm màng bám acid giữa thời điểm ban đầu và sau 02 tuần. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với giá trị  $p < 0,001$ . Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy, không có sự khác biệt về tỷ lệ phần trăm giảm màng bám acid của các đối tượng nghiên cứu sau 01 tuần. Kết quả này bổ sung bằng chứng cùng các nghiên cứu khác trên thế giới về tác dụng thực sự của kẹo cao su chứa Xylitol trên màng bám acid vì tác dụng giảm màng bám acid vẫn còn được duy trì trong một thời gian dài khi đối tượng đã có thói quen nhai kẹo cao su.

#### **4.4. Về sự thay đổi chỉ số QHI chung.**

Trong nghiên cứu này, chỉ số QHI màng bám chung của các đối tượng nghiên cứu được lấy từ giá trị QHI cao nhất trong 3 loại màng bám (non, trưởng thành, acid) trên mỗi mặt răng. Giá trị này được dùng để đánh giá màng bám hiện diện trên răng nói chung, không phân biệt đó là màng bám thuộc loại nào. Kết quả nghiên cứu cho thấy, có sự khác biệt về chỉ số QHI màng bám chung của các đối tượng nghiên cứu ở các thời điểm đánh giá. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, có sự khác biệt về tỷ lệ phần trăm giảm màng bám chung của các đối tượng nghiên cứu giữa các thời điểm ban đầu, sau 01 tuần và sau 02 tuần. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với giá trị  $p < 0,001$ . Kết quả của nghiên cứu nhìn chung tương đồng với một số nghiên cứu gần đây của các tác giả trong nước và nước ngoài.

Về tác dụng trên màng bám nói chung, kết quả của nghiên cứu này cũng tương đồng với các nghiên cứu trước. Nghiên cứu của Nguyễn Phúc Vinh và cộng sự (2012) về ảnh hưởng của kẹo cao su có chứa Xylitol lên đặc điểm màng bám răng của trẻ 8 – 9 tuổi có tình trạng sâu răng cao, cho thấy sử dụng kẹo cao su chứa 4,8g Xylitol 4 lần mỗi ngày rong 6 tháng có tác dụng giảm màng bám acid dài hạn và giảm ngắn hạn đối với màng bám non, màng bám trưởng thành cũng như màng bám nói chung [8].

## V. KẾT LUẬN

Xylitol có hiệu quả làm giảm tình trạng mảng bám răng khi được sử dụng với liều 4,8g/ngày chia làm 4 lần và phối hợp với chải răng. Hiệu quả này đạt được tùy thuộc vào thời gian sử dụng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Văn Trường, Trịnh Đình Hải, J.Spencer.** "Điều tra sức khỏe răng miệng toàn quốc năm 2001", NXB Y học, 2002.
2. **Ly KA, Milgrom P, Rothen M.** Xylitol, sweeteners, and dental caries. *Pediatr Dent* 2006; 8:154-163.
3. **Holgerson PL, Sjöström I, Stecksén-Blicks C, Twetman S.** Dental plaque formation and salivary mutans streptococci in schoolchildren after use of xylitol-containing chewing gum. *Int J Paediatr Dent.* 2007 Mar;17(2):79-85
4. **Maria Augusta Bessa Rebelo and Adriana Corrêa de Queiroz.** Gingival Indices. State of Art. Federal University of Amazonas, Brazil.
5. **Campus G, Cagetti MG.** Six months of daily high-dose Xylitol in High-Carbohydrate-Risk school children. A randomized clinical trial on plaque pH and salivary Mutans streptococci. *Caries Res* 2009, 43:455-461.
6. **Hoàng Tử Hùng, Ngô Thị Quỳnh Lan.** Sự thay đổi pH mảng bám, pH nước bọt và chỉ số mảng bám khi sử dụng kẹo gum Lotte có chứa Xylitol. Tuyến tập Công trình nghiên cứu Răng hàm mặt. NXB Y học 2007.
7. **Söderling E, Hirvonen A, Karjalainen S,** The effect of xylitol on the composition of the oral flora: a pilot study, *Eur J Dent.* 2011 Jan;5(1): 24-31.
8. **Nguyễn Phúc Vĩnh, Hoàng Trọng Hùng, Ngô Thị Quỳnh Lan,** Ảnh hưởng của việc sử dụng kẹo cao su chứa Xylitol lên bệnh sâu răng ở trẻ 8-9 tuổi có tình trạng sâu răng cao. *Y học Tp. Hồ Chí Minh*, tập 17, Phụ bản của số 2, 2013

## ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ TOPOTECAN ĐƠN TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG TÁI PHÁT, DI CĂN THẤT BẠI VỚI PLATINUM TẠI BỆNH VIỆN K

Vũ Thị Thu Thảo<sup>1</sup>, Lê Thanh Đức<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả và độc tính của phác đồ Topotecan đơn trị trong điều trị ung thư cổ tử cung tái phát, di căn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả, hồi cứu kết hợp tiền cứu. Đối tượng nghiên cứu gồm 40 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn thất bại với platin được điều trị bằng phác đồ Topotecan đơn trị tại bệnh viện K từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 4 năm 2020. **Kết quả nghiên cứu:** Tuổi trung bình là 52,3, thời gian ổn định sau hóa trị bước một có platin trước đó chủ yếu tại thời điểm từ 3-6 tháng chiếm 35%. Vị trí di căn thường gặp nhất là hạch chiếm 87,5%. Tỷ lệ đáp ứng chung là 17,5%, bệnh giữ nguyên là 17,5%. Tỷ lệ đáp ứng liên quan đến mô bệnh học và nồng độ SCC-Ag. Độc tính độ 3- 4 chủ yếu xảy ra trên hệ tạo huyết. **Kết luận:** Phác đồ cho kết quả khiêm tốn và độc tính chấp nhận được.

**Từ khóa:** phác đồ Topotecan, ung thư cổ tử cung, tái phát di căn.

### SUMMARY

#### EVALUATING THE EFFICACY OF TOPOTECAN REGIMEN IN THE TREATMENT OF RECURRENT OR METASTATIC CERVICAL

<sup>1</sup>Bệnh viện 198- Bộ Công An

<sup>2</sup>Bệnh Viện K Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thu Thảo

Email: thaovudr198@gmail.com

Ngày nhận bài: 2/7/2020

Ngày phản biện khoa học: 21/7/2020

Ngày duyệt bài: 5/8/2020

### CANCER AFTER FAILURE OF FISRT-LINE CHEMOTHERAPY WITH PLATIN AT K HOSPITAL

**Purpose:** The toxicity and activity of intravenous topotecan were assessed in patients with recurrent or metastatic cervical cancer after failure of first-line chemotherapy with platin at K hospital. **Materials and Methods:** Prospective combined retrospective descriptive study. A total of 49 patients with recurrent or metastatic cervical cancer were entered on study from January 2018 to April 2020. **Results:** Mean age 52.3. The most relapse interval time was 3 to 6 months (35%). The most common site of recurrence was lymph nodes (87,5%). The overall (complete and partial) response rate among evaluable patients with measurable disease was 17,5% with stable disease in an additional 17,5%. Response rates associated with pathology and index SCC-Ag. Grade 3-4 hematologic toxicity was occurred mainly. **Conclusion:** Efficacy in this setting is rather modest and acceptable toxicities.

**Key word:** Topotecan, cervical cancer, recurrent and metastatic.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là một trong những ung thư phổ biến ở phụ nữ và là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở phụ nữ trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, theo số liệu báo cáo của Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế năm 2012 (IARC), hàng năm ở Việt Nam có khoảng 5.100 trường hợp mới mắc ung thư cổ tử cung, và 2.400 phụ nữ tử vong vì căn bệnh này. Do tính chất âm thầm của ung thư này nên hiếm khi bệnh được chẩn đoán sớm. Thường đa số

bệnh nhân đến khám thì bệnh đã ở giai đoạn tiến xa. Ung thư cổ tử cung có thể điều trị bằng nhiều phương pháp như phẫu thuật, tia xạ, hóa chất. Tuy nhiên khi bệnh nhân được chẩn đoán tái phát hoặc di căn xa thì hóa trị ngày càng có ý nghĩa và có tính chất quyết định trong điều trị, đặc biệt là phối hợp taxan và dẫn chất platinum là chọn lựa đầu tiên ở bước một. Nguy cơ tái phát của ung thư cổ tử cung tăng theo giai đoạn lâm sàng: giai đoạn IB-IIA (FIGO) là 11-22% và giai đoạn IIB- IV (FIGO) là 28-64%. Trong đó 62% bệnh nhân có nguy cơ tái phát hoặc tiến triển sau hóa trị bước một. Điều này cho thấy vai trò của hóa trị bước sau trong ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa là rất quan trọng.

Topotecan là một trong các chọn lựa trong hóa trị bước sau ung thư cổ tử cung giai đoạn tái phát, di căn vì cho tỉ lệ đáp ứng đáng kể và độc tính chấp nhận được. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu như: *Đánh giá kết quả và độc tính của phác đồ Topotecan đơn trị trong điều trị ung thư cổ tử cung tái phát, di căn đã thất bại với platinum.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu bao gồm trường hợp ung thư cổ tử cung tái phát, di căn có hóa trị bước một bằng phác đồ phối hợp có platinum và được điều trị bước hai là phác đồ Topotecan tại Bệnh viện K từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 4 năm 2020. Nghiên cứu theo phương pháp mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Phác đồ hóa trị bước hai như sau:

- Topotecan 1,5mg/m<sup>2</sup> da truyền tĩnh mạch từ ngày 1 đến ngày 5.

Chu kì 21 ngày: Topotecan 3mg/m<sup>2</sup> da truyền tĩnh mạch ngày 1, 8,15.

Chu kì 28 ngày: Thuốc được pha trong Dextrose 5% hoặc Natriclorua 0,9%.

Sử dụng cho đến khi bệnh được kiểm soát và bệnh nhân vẫn có thể dung nạp thuốc được. Sau mỗi 3 đợt điều trị bệnh nhân được đánh giá lại tổn thương. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng và độc tính theo tiêu chuẩn RECIST và CTCNCI.

**Phân tích và xử lí** số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu thập tổng cộng được 40 trường hợp UTCTC giai đoạn tái phát di căn đã thất bại với platin ở bước 1 và điều trị Topotecan ở bước 2 được theo dõi và điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 1/2018 đến tháng 4/2020 thỏa mãn các tiêu chuẩn đề ra.

### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng

## ngiên cứu

**Bảng 1.** Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	N	Tỷ lệ (%)
<b>Tuổi:</b> ≤ 40 tuổi	5	12,5
40 - 60 tuổi	26	65
≥ 60 tuổi	9	22,5
Trung bình	52,3	Độ lệch chuẩn: 10,45
<b>Thể trạng: (ECOG):</b>		
0	20	50
1	5	12,5
2	15	37,5
<b>Giải phẫu bệnh:</b>		
Carcinoma vảy	33	82
Carcinoma tuyến	5	13
Carcinoma tuyến vảy	2	5
<b>SCC- Ag:</b>		
≤ 2 ng/ml	8	22,9
>2ng/ ml	27	77,1
Trung bình	7,133	
<b>Giai đoạn lâm sàng ban đầu:</b>		
IA	1	2,5
IB	4	10
IIA	9	22,5
IIB	6	15
IIIA	2	5
IIIB	15	37,5
IV	3	7,5
<b>Đặc điểm lâm sàng:</b>		
Tái phát tại chỗ	17	42,5
Di căn phổi	12	30
Di căn hạch	35	87,5
Xâm lấn trực tràng	8	20
Di căn xương	2	5
Di căn gan	8	20

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu có tuổi trung bình là 52,3. Đa số bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG ≤ 1 chiếm 62,5%. Carcinoma vảy chiếm 82%, các carcinoma chiếm 17%.

Giai đoạn lâm sàng IIIB chiếm tỷ lệ cao nhất là 37,5%, tiếp theo là giai đoạn IIA là 22,5%, thấp nhất là giai đoạn IA chiếm 2,5%.

Số bệnh nhân tái phát tại chỗ có 17 trường hợp chiếm 42,5%, trong đó di căn hạch chiếm tỉ lệ cao nhất 87,5%. Di căn phổi chiếm 30%, 8 trường hợp di căn gan và 8 trường hợp xâm lấn trực tràng.

### 3.2. Đặc điểm hóa trị ở bước một

**Bảng 2.** Đặc điểm hóa trị ở bước một

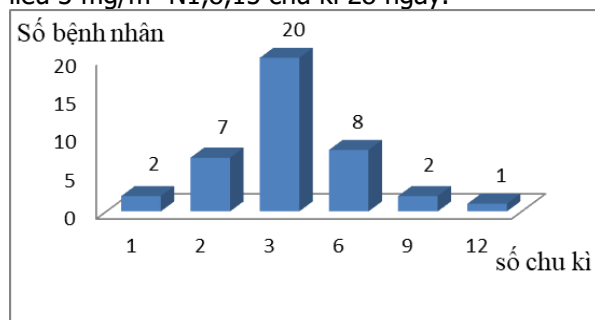
Điều trị trước	N
<b>Phác đồ:</b>	
+ Paclitaxel - Carboplatin	28
+ Paclitaxel - Cisplatin	12
<b>Thời gian ổn định:</b>	

+ < 3 tháng	6
+ 3 – 6 tháng	14
+ 6 – 9 tháng	11
+ 9 – 12 tháng	8
+ > 1 năm	1

Hóa trị bước một bằng phác đồ paclitaxel – carboplatin được áp dụng trên 28 bệnh nhân còn lại 12 bệnh nhân điều trị phác đồ paclitaxel – cisplatin. Thời gian ổn định đa số từ 3 tháng đến 6 tháng với 14 trường hợp.

**3.3. Đặc điểm về hóa trị Topotecan**

Trong số 40 bệnh nhân nghiên cứu có 87,5% số bệnh nhân dùng Topotecan liều 1,5mg/m<sup>2</sup> N1- N5 chu kì 21 ngày, 12,5% dùng Topotecan liều 3 mg/m<sup>2</sup> N1,8,15 chu kì 28 ngày.



**Biểu đồ 1. Số chu kì hóa trị Topotecan**

Các bệnh nhân được điều trị Topotecan từ 1 đến 12 chu kì, trong đó nhiều nhất là số bệnh nhân sử dụng 3 chu kì.

**3.4. Kết quả**

**Bảng 3. Liên quan đáp ứng điều trị với sự biến thiên nồng độ SCC**

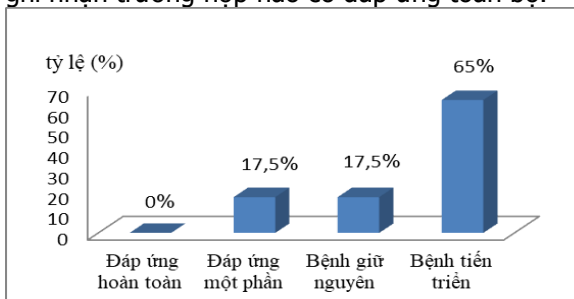
		Đáp ứng điều trị		Tổng
		Có	Không	
Nồng độ SCC sau điều trị	Giảm	5 (50%)	5(50%)	10(100%)
	Tăng	2 (6,7%)	28 (93,3%)	30 (100%)
<b>Tổng</b>		<b>7(17,5%)</b>	<b>33(82,5%)</b>	<b>40(100%)</b>

**Bảng 5. Độc tính của phác đồ**

Tác dụng phụ	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Chung	Tỷ lệ (%)
<b>Độc tính trên hệ tạo huyết</b>						
Giảm bạch cầu	5	6	20	7	38	95
Giảm bạch cầu trung tính	4	7	18	8	37	92,5
Giảm hemoglobin	15	11	4	0	30	75
Giảm tiểu cầu	20	5	0	0	25	62,5
<b>Độc tính gan thận</b>						
Tăng SGOT/SGPT	5	2	0	0	7	17,5
Tăng creatinin	3	0	0	0	3	7,5
<b>Một số tác dụng phụ khác</b>						
Nôn/buồn nôn	5	0	0	0	5	12,5
Viêm miệng	1	0	0	0	1	2,5
Viêm thần kinh cảm giác	2	0	0	0	2	5
Mệt mỏi	10	17	3	1	31	77,5

**p= 0,006**

**Các tỷ lệ đáp ứng.** Các tỷ lệ đáp ứng khác nhau gồm 17,5% đáp ứng một phần, 17,5% bệnh giữ nguyên và 65% bệnh tiến triển. Không ghi nhận trường hợp nào có đáp ứng toàn bộ.



**Biểu đồ 2. Tỷ lệ đáp ứng**

**Liên quan đáp ứng điều trị và một số đặc điểm của bệnh nhân**

**Bảng 4. Hiệu quả điều trị trên mô bệnh học**

Mô bệnh học	Đáp ứng n (%)	Không đáp ứng n (%)	p
UTBM vảy	5 (15,2)	28 (84,8)	0,035
UTBM tuyến	0 (0)	5 (100)	
UTBM tuyến vảy	2 (100)	0(0)	

Có sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ SCC và thể mô bệnh học với đáp ứng điều trị với p < 0,05. Ngoài ra không ghi nhận khác biệt đáp ứng theo: tuổi, chỉ số ECOG, giai đoạn bệnh và vị trí tái phát di căn.

**Độc tính của phác đồ.** Phác đồ gây độc tính trên hệ tạo huyết cao nhất là cao nhất, trong đó giảm bạch cầu chiếm 95%, ghi nhận giảm bạch cầu độ 3-4 chiếm 67,5%, ngoài ra giảm hemoglobin chiếm 75%. Với độc tính trên gan thận thì tăng SGOT/SGPT chiếm 17,5%. Các tác dụng phụ của thuốc hay gặp là mệt mỏi (77,5%), nôn/buồn nôn (12,5%). Không ghi nhận nôn/buồn nôn độ 3-4.

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu 40 trường hợp UTCTC tái phát di căn đã điều trị hóa trị bước 1 phác đồ phối hợp có platin, bước 2 là topotecan đơn trị, chúng tôi ghi nhận những đặc điểm sau:

- Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 52,3 phù hợp với nghiên cứu của Ngô Thị Tính (2011) về độ tuổi trung bình mắc bệnh là 50 tuổi [1]. Nhưng kết quả này có sự khác biệt với nghiên cứu của Đặng Trần Ngọc Linh (2013) là 58,4 tuổi [2]. Lý do được giải thích là khác nhau về số lượng, phương pháp lựa chọn đối tượng nghiên cứu cũng như giai đoạn UT CTC.

- Chỉ số toàn trạng tốt ECOG = 0-1 có 25 bệnh nhân chiếm tỷ lệ cao là 62,5%, số bệnh nhân có thể trạng ECOG = 2 chỉ có 37,5%. Nhìn chung, dù thất bại với liệu pháp hóa trị toàn thân ở bước một nhưng tổng trạng bệnh nhân cũng không quá kém trước khi điều trị hóa trị bước tiếp theo với Topotecan. Đối với những trường hợp tổng trạng kém bệnh nhân thường được lựa chọn chăm sóc giảm nhẹ hơn là hóa trị.

- Chúng tôi ghi nhận carcinoma vảy chiếm 82,5%, các loại carcinoma khác chiếm 17,5%.

- SCC-Ag trước hóa trị Topotecan trung bình trong nghiên cứu này là 7,133 ng/ml, chúng tôi ghi nhận 2 nhóm, nhóm có SCC-Ag  $\leq$  2 ng/ml chiếm 22,9%, nhóm có SCC-Ag  $>$  2 ng/ml chiếm 77,1%, kết quả này có liên quan đến sự tiến triển của bệnh.

- Giai đoạn lâm sàng theo phân loại FIGO, trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi giai đoạn IIIB, IIA chiếm tỷ lệ cao nhất tương ứng 37,5% và 22,5%. Giai đoạn IIB là 15%. Giai đoạn IA, IB chiếm tỷ lệ nhỏ nhất tương ứng 2,5% và 10%. Kết quả này tương đồng với thống kê trong nước của tác giả Cung Thị Tuyết Anh (2009) là giai đoạn IIB và IIA chiếm tỷ lệ cao nhất [3] và có sự khác biệt với các nghiên cứu ở phương tây.

**4.2. Đặc điểm về hóa trị Topotecan:** Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi dùng hóa trị Topotecan ở bước hai với hy vọng cải thiện triệu chứng sau khi đã thất bại với hóa trị bước một. Chúng tôi dùng cả 2 liều là 1,5mg/m<sup>2</sup> N1- N5 chu kì 21 ngày (chiếm tỷ lệ 87,5%) và liều 3 mg/m<sup>2</sup> N1,8,15 chu kì 28 ngày (12,5%) để phù hợp với từng điều kiện và hoàn cảnh của bệnh nhân. Đây là liều phù hợp với các khuyến cáo cho rằng sau khi hóa trị paclitaxel/platinum trước đó.

Số chu kì điều trị từ 1 đến 12 chu kì, trong đó nhiều nhất là số bệnh nhân sử dụng 3 chu kì chiếm 20 trường hợp, 6 chu kì 8 trường hợp và 2

chu kì 7 trường hợp, còn lại 12 chu kì có 1 trường hợp và 9 chu kì 2 trường hợp. Lý do ngưng hóa trị Topotecan theo ghi nhận của chúng tôi có 20 trường hợp không đáp ứng, 4 trường hợp bỏ điều trị, 1 trường hợp ngưng vì viêm trực tràng chảy máu mức độ nặng do xạ, còn lại đa số trường hợp bệnh diễn biến nặng. Điều này cho thấy đa số các trường hợp khi điều trị topotecan đã ở giai đoạn tiến xa và không đáp ứng với các phác đồ hóa trị trước và điều trị topotecan chỉ mang tính chất tình thế khi bệnh đã diễn biến nặng.

**4.3. Kết quả hóa trị Topotecan:** Chúng tôi không ghi nhận trường hợp đáp ứng hoàn toàn nào. Có 7 trường hợp đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ 17,5%, bệnh giữ nguyên có 7 trường hợp chiếm 17,5% còn lại 26 trường hợp bệnh tiến triển chiếm 67%. Như vậy tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 17,5% và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 35%. Cao hơn so với kết quả của chúng tôi do nhóm bệnh nhân khảo sát của chúng tôi có số chu kì hóa trị không nhiều, điều trị ở bước 2 sau khi đã thất bại với taxan/platinum ở bước một, ngoài ra tỷ lệ bệnh nhân có thể trạng ECOG = 0-1 thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Munderspach Li. Tuy nhiên tỷ lệ kiểm soát bệnh là 35% được ghi nhận ở mức đáng kể và biểu hiện lợi ích lâm sàng thực sự của topotecan đơn trị trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa.

Trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân đáp ứng với điều trị có nồng độ SCC- Ag sau điều trị giảm so với trước điều trị và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,006$ ). Kết quả này tương tự với các kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. SCC-Ag tăng nồng độ sau điều trị là yếu tố dự báo cho sự thất bại của điều trị [8]. Ngoài ra có sự tương quan chặt chẽ giữa thể mô bệnh học và tỷ lệ đáp ứng ( $p < 0,05$ ). Từ đó cho UTBM vảy đáp ứng với hóa chất tốt hơn UTBM tuyến, tuy nhiên cỡ mẫu còn nhỏ cần các nghiên cứu rộng hơn để kiểm định.

### 4.4. Độc tính

**Độc tính huyết học:** Y văn cho thấy Topotecan có độc tính huyết học nhiều nhất. Ngoài ra do bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi đã hóa xạ trị ở giai đoạn đầu và hóa trị với platinum/taxan ở bước 1 nên dự trữ tủy bị suy giảm dễ gây độc tính huyết học. Chúng tôi ghi nhận có 27 trường hợp giảm bạch cầu độ 3- 4 chiếm 67,5% tương đồng với kết quả của Bookman (2000) có tỷ lệ giảm bạch cầu 3-4 là 68%. Chủ yếu giảm huyết sắc tố độ 1-2 chiếm tỷ lệ 65%, độ 3-4 ít gặp tương ứng 10%.

Tỷ lệ hạ tiểu cầu độ 1-2 chiếm 62,5%, không ghi nhận hạ tiểu cầu độ 3-4. Do đa số bệnh nhân hóa trị mang tính chất triệu chứng nên chúng tôi chủ động hoãn hóa trị hoặc giảm liều những chu kì sau khi có nguy cơ độc tính huyết học nặng.

**Độc tính ngoài hệ tạo huyết:** Tăng men gan AST/ALT ít gặp với tỷ lệ 17,5% trong đó chủ yếu là độ 1 và 2, không có trường hợp nào tăng men gan độ 3 và 4. Có 7,5% bệnh nhân có suy giảm chức năng thận, nhưng các bệnh nhân này đều có triệu chứng chèn ép thận niệu quản, nguyên nhân chủ yếu do sự tiến triển của bệnh. Theo Coronel (2008), một mối là một trong các tác dụng phụ thường gặp nhất được ghi nhận, chủ yếu gặp một mối độ 2 chiếm 77,7%, không có bệnh nhân nào độ 3 và 4; tương tự với kết quả của chúng tôi là 77,5% và không có bệnh nhân nào độ 3 và 4. Các tác dụng phụ khác ít gặp và có thể dễ dàng kiểm soát.

## V. KẾT LUẬN

Phác đồ Topotecan đơn trị biểu hiện lợi ích lâm sàng khiêm tốn trong điều trị bước hai UTCTC tái phát, di căn. Tỷ lệ đáp ứng một phần chiếm 17,5%; bệnh giữ nguyên chiếm 17,5%; 65% bệnh tiến triển.

Tỷ lệ đáp ứng liên quan có ý nghĩa với thể mô bệnh học và nồng độ SCC-Ag. Liên quan không có ý nghĩa với tuổi, chỉ số ECOG, giai đoạn bệnh và vị trí tái phát di căn. UTBM vảy đáp ứng cao hơn UTBM tuyến. SCC-Ag tăng nồng độ sau điều trị là yếu tố dự báo cho sự thất bại của điều trị.

Độc tính của phác đồ chủ yếu xảy ra trên hệ huyết học. Tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3-4 và giảm bạch cầu hạt độ 3-4 tương ứng là 67,5% và 65%. Tỷ lệ hạ huyết sắc tố độ 3-4 là 10%,

không ghi nhận hạ tiểu cầu độ 3-4. Các độc tính trên gan, thận và các tác dụng phụ khác nhìn chung không ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ngô Thị Tính (2011)**, "Nghiên cứu mức xâm lấn của UTCTC giai đoạn IB-IIB qua lâm sàng, cộng hưởng từ và kết quả điều trị tại Bệnh viện K từ 2007-2009," Luận văn tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội
2. **Trần Đặng Ngọc Linh (2013)**, "Hiệu quả xạ trị trong ung thư cổ tử cung GĐ IIB – IIIB". Luận án Tiến sĩ Y học, Trường đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.
3. **Cung Thị Tuyết Anh, Nguyễn Anh Khôi, Trần Đặng Ngọc Linh và cộng sự (2009)**, "Đánh giá hóa xạ bước đầu ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIIB," Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh, số 9: tr 168-176.
4. **Lê Thị Nhị Bình (2010)**, "Đánh giá kết quả điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IV bằng phương pháp xạ trị đơn thuần từ 2004-2009", Luận văn Thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
5. **Laila I. Muder spach, M.D, 2 John A. Blessing, Ph.D, et al(2001)** "A Phase II Study of Topotecan in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Cervix A Gynecologic Oncology Group Study" Gynecologic Oncology vol 81, pp 213-215.
6. **M.A.Bookman, J.A.Blessin, et al (2000)** "Topotecan in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic of the Gynecologic Oncology Group," Gynecologic Oncology, vol 77, pp. 446-449.
7. **Jaime Coronel, Lucely Cetinal, et al (2009)** "Weekly topotecan as second-or- third-line treatment in patients with recurrent or metastatic cervical cancer," Medical oncology, vol 26, pp. 210-214.
8. **Hong JH, Tsai CH, Chang JT, et al (1998)**. The prognostic significance of pre- and posttreatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol. Phys, 41(4), pp. 823- 830.

## KHẢO SÁT TÌNH HÌNH BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG/TĂNG HUYẾT ÁP TRONG VÙNG PHƠI NHIỄM DIOXIN THUỘC HUYỆN TÂN UYÊN, TỈNH BÌNH DƯƠNG

Lê Văn Quang<sup>1</sup>, Đặng Thị Việt Hương<sup>1</sup>, Bùi Thanh Nga<sup>1</sup>, Nguyễn Ngọc Tân<sup>1</sup>, Lê Văn Quân<sup>2</sup>, Võ Viết Cường<sup>1</sup>.

### TÓM TẮT

<sup>1</sup>Trung tâm Nhiệt đới Việt-Nga

<sup>2</sup>Bệnh viện 103, HVQY

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Quân

Email: levanquan2002@yahoo.com

Ngày nhận bài: 8/7/2020

Ngày phản biện khoa học: 26/7/2020

Ngày duyệt bài: 5/8/2020

**Mục tiêu:** Phân tích tình hình bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) và tăng huyết áp (THA) tại xã BM (nhóm nghiên cứu) và phường CM (nhóm chứng) của huyện Tân Uyên Tỉnh Bình Dương. **Phương pháp nghiên cứu:** Thuận tập hồi cứu. **Kết quả:** Với số lượng nhóm bệnh và nhóm chứng lần lượt là: 628 người và 677 người. Kết quả nghiên cứu cho thấy đối tượng nghiên cứu có độ tuổi từ 40-60 chiếm tỷ lệ cao nhất, nữ chiếm đa số, thời gian sống trên 15 năm là chủ yếu ở cả xã BM và phường CM. Tỷ lệ bệnh ĐTĐ tại xã BM trước và sau loại trừ yếu tố nguy cơ lần lượt là: 7.0%

và 9.6% cao hơn so với phường CM. Tỷ lệ bệnh THA tại xã BM trước và sau loại trừ yếu tố nguy cơ lần lượt là: 25.3% và 32.9% cao hơn so với phường CM. **Kết luận:** Tỷ lệ bệnh ĐTĐ có xu hướng cao hơn ở xã BM so với phường CM khi loại trừ yếu tố nguy cơ. Điều này gợi ý rằng phơi nhiễm Dioxin là một trong những nguyên nhân làm tăng tỷ lệ bệnh đái tháo đường và tăng huyết áp.

**Từ khóa:** Đái tháo đường, Tăng huyết áp, Dioxin, BM, CM

## SUMMARY

### INVESTIGATION ON HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS DISEASES RELATING TO DIOXIN EXPOSURE IN TAN UYEN TOWN, BINH DUONG PROVINCE

**Objective:** to investigate characteristics of hypertension and diabetes mellitus diseases in BM (study group) and CM (control group) of Tan Uyen Town. **Methods:** Historical cohort study. **Results:** Of 628 subjects in the study group and 677 subjects in the control group, ratio of subjects at 40-60 was highest, ratios of females was higher significantly than this of males, living durations of almost subjects was higher than 15 years in BM and CM villages. Ratios of hypertension disease before and after excluding other risk factors were 7.0% and 9.6% in BM village, higher than these in CM. Ratios of diabetes mellitus disease before and after excluding other risk factors were 25.3% and 32.9%, higher than these in CM. **Conclusion:** Ratios of hypertension and diabetes mellitus in BM village were higher than these in CM village. This result suggested that exposures to dioxin might increase risks for hypertension and diabetes mellitus.

**Keywords:** Hypertension, diabetes mellitus, Dioxin, BM, CM.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chất độc da cam/dioxin là tên gọi chung của các hợp chất hóa học tồn tại bền vững trong môi trường tự nhiên và gây ra nhiều hậu quả nghiêm trọng về sức khỏe con người tại Việt Nam. Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng Chất độc da cam/dioxin có thể gây ra các hậu quả nghiêm trọng trên cơ thể con người có tiếp xúc hoặc phơi nhiễm với Chất độc da cam/dioxin như ung thư [1]. Đặc biệt, gần đây một số báo cáo cũng cho thấy có sự liên quan giữa một số bệnh lý với sự phơi nhiễm với Chất độc da cam/dioxin như: đái tháo đường (ĐTĐ) tăng huyết áp (THA)... [2, 3]. Tân Uyên, Bình Chánh, đặc biệt là xã BM là một trong những khu vực bị ảnh hưởng nặng nề nhất bởi chất độc da cam/dioxin ở Việt Nam. Trong các nghiên cứu trước đã chỉ ra dioxin tồn tại trong: các mẫu máu, thịt và sữa mẹ. Đặc biệt, nghiên cứu còn chỉ ra rằng nồng độ dioxin trong máu ở những người sống ở vùng BM cao hơn so với những vùng không bị phơi nhiễm Dioxin như CM [4]. Đây có thể là nguyên nhân

làm tăng tỷ lệ rối loạn trầm cảm lo âu ở xã BM, Tân Uyên trong một nghiên cứu trước đây [5]. Kết quả của nghiên cứu này cũng gợi ý rằng sự tồn dư chất độc da cam/dioxin ở xã BM, Tân Uyên có thể cũng là nguyên nhân dẫn đến các bệnh lý khác như THA và ĐTĐ trên cộng đồng dân cư bị phơi nhiễm. Xuất phát từ vấn đề nêu trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Phân tích tình hình bệnh tăng huyết áp và đái tháo đường ở xã BM với nhóm chứng là phường CM, từ đó đánh giá ảnh hưởng của phơi nhiễm chất độc da cam/dioxin lên tình trạng của các bệnh lý nói trên.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Nhóm nghiên cứu:** 628 Người trưởng thành (từ 18 tuổi trở lên, ở cả hai giới), sống tại xã BM trên 5 năm.

- **Nhóm chứng:** 677 Người trưởng thành có độ tuổi tương đồng với nhóm nghiên cứu, có thời gian sống trên 5 năm tại phường CM.

### 2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.

Số liệu nghiên cứu được thu thập trong hai năm 2018 và 2019 tại xã BM và phường CM, huyện Tân Uyên, tỉnh Bình Dương.

**2.3. Thiết kế nghiên cứu.** Thuận tập hồi cứu, thống kê số liệu.

**2.4. Phương pháp thu thập số liệu.** Sử dụng Bộ câu hỏi để khảo sát về các đặc điểm chung, các yếu tố nguy cơ cũng như có hay không mắc cũng như các yếu tố nguy cơ của các bệnh THA, ĐTĐ. Bộ câu hỏi được đánh giá bằng phỏng vấn trực tiếp đối tượng nghiên cứu bởi cán bộ nghiên cứu có kinh nghiệm nghiên cứu cũng như kinh nghiệm lâm sàng liên quan đến bệnh THA và ĐTĐ. Những người được coi là mắc bệnh THA, ĐTĐ là những người đang uống thuốc và điều trị ngoại trú tại địa phương.

**2.5. Xử lý số liệu.** Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Excel 2013. Số liệu về tỷ lệ nhóm tuổi, giới tính, nghề nghiệp và tỷ lệ đái tháo đường, tăng huyết áp được phân tích bằng phương pháp so sánh khi bình phương trên phần mềm stata 14.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được xác định khi  $p < 0,05$ .

**2.6. Đạo đức trong nghiên cứu.** Trước khi tham gia nghiên cứu các đối tượng sẽ được phổ biến về thông tin của nghiên cứu, lợi ích, rủi ro khi tham gia, nếu đồng ý sẽ ký nhận vào giấy Đồng ý tham gia nghiên cứu. Sự tham gia là hoàn toàn tự nguyện và có thể rút lui khỏi nghiên cứu bất cứ khi nào. Toàn bộ các thông tin của đối tượng nghiên cứu đều được bảo mật tuyệt đối. Chỉ có nghiên cứu viên mới biết được

mã số cá nhân của đối tượng nghiên cứu, báo cáo tổng kết chỉ tổng hợp kết quả số liệu chung, không nêu đích danh đối tượng.

Nghiên cứu đã có sự chấp nhận của cộng đồng và xin thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1.** Phân bố về tuổi ở các nhóm

Nhóm tuổi	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		p
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	
Trên 60 tuổi	240	38.2%	173	25.6%	P= 0.0000
40-60 tuổi	268	42.7%	343	50.7%	P = 0.0039
Dưới 40 tuổi	120	19.1%	161	23.8%	P = 0.0402
<b>Tổng số</b>	<b>628</b>	<b>100.0%</b>	<b>677</b>	<b>100.0%</b>	

**Nhận xét:** Ở cả 2 nhóm, đối tượng nghiên cứu có độ tuổi từ 40-60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (nhóm nghiên cứu: 42.7%, nhóm chứng: 50.7%), sau đó đến nhóm tuổi trên 60 tuổi (nhóm nghiên cứu: 38.2%, nhóm chứng: 25.6%), thấp nhất là nhóm tuổi dưới 40 tuổi (nhóm nghiên cứu: 19.1%, nhóm chứng: 23.8%). Thống kê cho thấy

tỷ lệ người trên 60 tuổi tại xã BM cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $P= 0.0000$ ) so với phường CM. Ngược lại, Nhóm tuổi 40-60 tuổi và dưới 40 tuổi thì phường CM chiếm tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa thống kê lần lượt là:  $P = 0.0039$ ;  $P = 0.0402$ . Kết quả này cho thấy dân số tại phường CM có tỷ lệ dân số trẻ cao hơn so với xã BM.

#### 3.2. Phân bố về thời gian sống tại khu vực nghiên cứu

**Bảng 2.** Thời gian sống của người dân tại xã BM và phường CM

Thời gian	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		p
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	
5-15 năm	35	5.6%	30	4.4%	P =0.3434
Trên 15 năm	593	94.4%	647	95.6%	P=0.3434
<b>Tổng</b>	<b>628</b>	<b>100%</b>	<b>677</b>	<b>100%</b>	

**Nhận xét:** Phần lớn đối tượng nghiên cứu có thời gian sống tại khu vực nghiên cứu trên 15 năm (nhóm nghiên cứu: 94.4%, nhóm chứng: 95.6%). Thống kê cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống tại khu vực nghiên cứu giữa hai nhóm nghiên cứu ( $P=0.3434$ ). Kết quả này gợi ý rằng thời gian sống ở khu vực nghiên cứu là tương tự nhau giữa hai nhóm nghiên cứu.

#### 3.3. Phân bố về giới tính giữa của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.** Giới tính ở hai nhóm nghiên cứu

Thời gian	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		p
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	
Nam	231	36.8%	214	31.6%	P = 0.0489
Nữ	397	63.2%	463	68.4%	P = 0.0489
<b>Tổng</b>	<b>628</b>	<b>100%</b>	<b>677</b>	<b>100%</b>	

**Nhận xét:** Ở cả hai nhóm, giới tính nữ chiếm đa số (nhóm nghiên cứu: 63.2%, nhóm chứng: 68.4%). Thống kê cho thấy tại xã BM có tỷ lệ nam cao hơn tại phường CM với ý nghĩa thống kê là:  $P = 0.0489$ . Mặc dù tỷ lệ nữ chiếm đa số tại 2 xã, nhưng xã BM có tỷ lệ nữ ít hơn tại phường CM với ý nghĩa thống kê là:  $P = 0.0489$ .

#### 3.4. Tỷ lệ người tiếp xúc với yếu tố độc hại

**Bảng 4.** Tiếp xúc với yếu tố độc hại

Tên tác nhân	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		P
	Số người	Tỷ lệ	Số người	Tỷ lệ	
Phân bón hóa học	217	34.6%	56	8.3%	$P < 0.001$ ; RR=4.2 95%CI= 3.2-5.5
Thuốc Trừ sâu, diệt cỏ	210	33.4%	55	8.1%	$P < 0.001$ ; RR=4.1 95%CI=3.1-5.4
Trồng cây cao su	336	53.5%	2	0.3%	$P = 0.000$ ; RR=181.1 95%CI= 45.3-724.1
Chế biến mủ cao su	112	17.8%	2	0.3%	$P < 0.001$ ; RR=60.4 95%CI= 15.0-243.3
Rượu, bia	73	11.6%	55	8.1%	$P = 0.0337$ ; RR=1.4

Thuốc lá	140	22.3%	105	15.5%	95%CI= 1.0-2.0 P= 0.0017; RR=1.4 95%CI= 1.1-1.8
----------	-----	-------	-----	-------	---

**Nhận xét:** Thống kê cho thấy tỷ lệ người tiếp xúc với các yếu tố độc hại tại xã BM là cao hơn tại phường CM ở tất cả các yếu tố nguy cơ gây bệnh với ý nghĩa thống kê lần lượt là: P= 0.0000, RR= 4.2, 95%CI= 3.2-5.5; P=0.0000, RR= 4.1, 95%CI=3.1-5.4; P= 0.0000, RR= 181.1, 95%CI= 45.3-724.1; P= 0.0000, RR=60.4, 95%CI= 15.0-

243.3; P= 0.0337, RR= 1.4, 95%CI= 1.0-2.0; P= 0.0017, RR= 1.4, 95%CI= 1.1-1.8. Điều này có thể được giải thích như sau, do xã BM là một xã nông nghiệp đặc biệt ngành nghề trồng cây cao su nên họ phải tiếp xúc với yếu tố độc hại là không thể tránh khỏi.

**3.5. Tỷ lệ bệnh đái tháo đường và tăng huyết áp giữa 2 nhóm nghiên cứu**

**3.5.1. Tỷ lệ bệnh chung**

**Bảng 5.** Tỷ lệ bệnh đái tháo đường và tăng huyết áp

Bệnh lý	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		p
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	
Đái tháo đường	44	7.0%	61	9.0%	P= 0.1836; RR= 0.8 95%CI= 0.53-1.1
Tăng huyết áp	159	25.3%	131	19.4%	P = 0.0096; RR= 1.3 95%CI= 1.1-1.6

**Nhận xét:** Kết quả phân tích cho thấy, tỷ lệ bệnh ĐTĐ tại hai xã BM và phường CM lần lượt là: 7.0% và 9.0%, và tỷ lệ bệnh THA tại hai xã lần lượt là: 25.3% và 19.4%. Kết quả thống kê cho thấy, không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê (P=0.1836, RR=0.8, 95% CI=0.53-1.1) về tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ tại xã Bình Mỹ và phường CM. Đối với tỷ lệ bệnh THA, tại xã BM chiếm tỷ lệ cao hơn tại phường CM với ý nghĩa thống kê là: P =0.0096, RR= 1.3, 95%CI= 1.1-1.6.

**3.5.2. Tỷ lệ bệnh chung phân theo nhóm tuổi**

**Bảng 6.** Tỷ lệ bệnh THA và ĐTĐ theo nhóm tuổi

Bệnh lý	Cơ cấu bệnh tật theo nhóm tuổi								
	Dưới 40 tuổi			40-60 tuổi			Trên 60 tuổi		
	BM N(%)	CM N(%)	P	BM N(%)	CM N(%)	P	BM N(%)	CM N(%)	P
Đái tháo đường	8(6.7)	12 (7.5)	P= 0.7997	22 (8.2)	35 (10.2)	P= 0.4001	14 (5.8)	14 (8.1)	P= 0.3676
Tăng huyết áp	32 (26.7)	34 (21.1)	P= 0.2778	68 (25.4)	70 (20.4)	P= 0.1453	59 (24.6)	27 (15.6)	P= 0.0267

**Nhận xét:** Để làm rõ hơn về sự ảnh hưởng của yếu tố tuổi, chúng tôi đã phân tích cơ cấu bệnh tật theo các nhóm tuổi như bảng trên. Kết quả phân tích cho thấy mặc dù tỷ lệ mắc bệnh tại phường CM là cao hơn nhưng không có sự khác biệt thống kê so với xã BM đối với bệnh lý ĐTĐ (P= 0.7997, P= 0.4001, P= 0.3676) ở tất cả các nhóm tuổi. Ngược lại, tỷ lệ mắc bệnh THA tại xã BM là cao hơn tại phường CM ở tất cả các

nhóm tuổi, tuy nhiên với nhóm tuổi dưới hoặc bằng 40 tuổi (P= 0.2778) và nhóm tuổi 40 – 60 tuổi (P= 0.1453) là không đạt được ý nghĩa thống kê, còn nhóm tuổi trên 60 tuổi là đạt được ý nghĩa thống kê (P= 0.0267). Kết quả trên cho thấy, nhóm tuổi trên 60 tuổi là nhóm có nguy cơ phơi nhiễm dioxin cao nhất vì vậy tỷ lệ mắc bệnh THA tại xã BM là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phường CM.

**3.5.3. Tỷ lệ bệnh đã loại trừ các yếu tố nguy cơ khác**

**Bảng 7.** Tỷ lệ bệnh THA và ĐTĐ loại trừ yếu tố nguy cơ

Bệnh lý	BM		CM		p
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	
Đái tháo đường	16	9.6%	35	7.4%	P= 0.3788; RR= 1.3 95%CI= 0.7-2.3
Tăng huyết áp	55	32.9%	75	15.9%	P= 0.0000; RR=2.1 95%CI=1.5-2.8

**Nhận xét:** Như kết quả từ bảng 4 ta thấy tỷ lệ người tiếp xúc với yếu tố độc hại tại xã BM là cao hơn tại phường CM, vì vậy chúng tôi đã loại

nhóm đối tượng này ra khỏi số liệu nghiên cứu để mục tiêu nhằm phân tích rõ hơn vai trò của yếu tố có phơi nhiễm với chất độc da cam/dioxin.

Kết quả thống kê cho thấy, mặc dù không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê về tỷ lệ người mắc bệnh ĐTĐ tại xã BM và phường CM. Nhưng so sánh với kết quả bảng 5 ta thấy, tỷ lệ người ĐTĐ tại xã BM có xu hướng tăng lên còn phường CM

lại có xu hướng giảm đi. Đối với tỷ lệ bệnh THA, tại xã BM có xu hướng tăng lên và chiếm tỷ lệ cao hơn tại phường CM với ý nghĩa thống kê là:  $P=0.0000$ ,  $RR=2.1$ ,  $95\%CI=1.5-2.8$ .

### 3.5.4. Tỷ lệ bệnh đã loại trừ các yếu tố nguy cơ khác theo nhóm tuổi

**Bảng 8.** Tỷ lệ bệnh THA và ĐTĐ loại trừ yếu tố nguy cơ theo nhóm tuổi

Bệnh lý	Cơ cấu bệnh tật theo nhóm tuổi								
	Dưới 40 tuổi			40-60 tuổi			Trên 60 tuổi		
	BM N(%)	CM N(%)	P	BM N(%)	CM N(%)	P	BM N(%)	CM N(%)	P
Đái tháo đường	3 7.5%	7 5.5%	P = 0.6355	4 6.15%	17 7.36%	P = 0.7381	9 14.5%	11 9.8%	P = 0.3524
Tăng huyết áp	12 30%	22 17.2%	P = 0.0783	19 29.23%	33 14.29%	P = 0.0052	24 38.7%	20 17.9%	P = 0.0024

**Nhận xét:** Kết quả phân tích cho thấy, đối với bệnh ĐTĐ nhóm tuổi dưới 40 tuổi và trên 60 tuổi thì tỷ lệ mắc bệnh tại xã BM là cao hơn phường CM nhưng nhóm 40 - 60 tuổi thì tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ tại xã BM là thấp hơn phường CM nhưng không có khác biệt ý nghĩa thống kê tại tất cả các nhóm tuổi. Đối với bệnh tăng huyết áp, tỷ lệ mắc bệnh tại xã BM là cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $P = 0.0783$ ,  $P = 0.0052$ ,  $P = 0.0024$ ) so với phường CM ở tất cả các nhóm tuổi. Điều này cho thấy, sau khi loại trừ các yếu tố ảnh hưởng khác thì yếu tố phơi nhiễm dioxin tại xã BM là một yếu tố quan trọng trong nguy cơ mắc bệnh THA tại xã BM.

## IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành phân tích tình hình bệnh ĐTĐ và THA ở xã BM và phường CM. Kết quả đã chỉ ra rằng, tỷ lệ THA tại nhóm đối chứng (phường CM) là 19.4% thấp hơn tỷ lệ THA tại nhóm nghiên cứu (xã BM). Ngô Thanh Nguyên và cs, (2012) [6] đã chỉ ra rằng tỷ lệ ĐTĐ ở thành phố Biên Hòa là 8,1% tỷ lệ này xấp xỉ với tỷ lệ ĐTĐ ở cả nhóm nghiên cứu (7%) và nhóm chứng (9%) trong nghiên cứu của chúng tôi.

Trong 2 xã nói trên, những người sống ở xã BM được xác định là một trong những khu vực có nguy cơ cao trong phơi nhiễm với chất độc da cam/dioxin và những người sống ở CM không có phơi nhiễm với chất độc da cam/dioxin được đưa vào làm nhóm chứng [5]. Theo nghiên cứu gần đây của Sycheva và cộng sự (2016), nồng độ dioxin trong máu của những người sống ở xã BM là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những người sống ở xã CM [4]. Vì vậy, tình hình bệnh ĐTĐ và THA có thể bị ảnh hưởng bởi sự phơi nhiễm với chất độc da cam/dioxin. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khi chưa loại

trừ các yếu tố nguy cơ như hút: thuốc lá, uống rượu bia, tiếp xúc chất độc hóa học,...Tỷ lệ ĐTĐ ở xã BM thấp hơn so với phường CM, mặc dù sự khác biệt này là chưa đạt được ý nghĩa thống kê. Đặc biệt, khi loại bỏ các yếu tố nguy cơ nói trên, tỷ lệ ĐTĐ ở nhóm BM lại cao hơn. Với bệnh THA, khi chưa loại bỏ các yếu tố nguy cơ cũng như khi đã loại bỏ yếu tố nguy cơ, tỷ lệ THA ở xã BM đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với xã CM. Như vậy, phơi nhiễm chất độc da cam/dioxin có thể là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ THA và ĐTĐ ở xã BM.

Các nghiên cứu trước đây đã xác định, THA và ĐTĐ bị ảnh hưởng nhiều yếu tố như độ tuổi, giới tính [7,8]... Vì vậy, chúng tôi tiến hành so sánh các đặc điểm nói trên giữa 2 xã để có bằng chứng về liên quan giữa phơi nhiễm chất độc da cam/dioxin với bệnh THA và ĐTĐ. Kết quả nghiên cứu cho thấy mặc dù có sự khác biệt về tỷ lệ các nhóm lứa tuổi giữa xã BM và phường CM nhưng sơ đồ phân bố nhóm tuổi là tương đối giống nhau. Đó là nhóm tuổi từ 40-60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó đến nhóm tuổi trên 60 tuổi, thấp nhất là nhóm tuổi dưới 40 tuổi. Phân bố nhóm tuổi này phù hợp với kết quả về thời gian sống của đối tượng nghiên cứu ở xã BM và phường CM. Kết quả của chúng tôi cho thấy trên 90% đối tượng nghiên cứu có thời gian cư trú tại 2 xã nói trên với thời gian trên 15 năm. Với thời gian như trên chúng tôi cho rằng sự tồn lưu của chất độc da cam/dioxin trong môi trường sẽ có ảnh hưởng nhất định đến sức khỏe của các đối tượng nghiên cứu. Mặc dù, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở từng giới giữa xã BM và phường CM, nhưng giới nữ vẫn chiếm đa số ở cả hai nhóm nghiên cứu, trong đó tỷ lệ nữ ở xã BM thấp hơn so với phường CM. Các báo cáo gần đây đều cho thấy tỷ lệ THA có tỷ lệ cao hơn ở giới tính nữ [7] và ĐTĐ có tỷ lệ cao hơn ở nam [8]. Vì vậy, khó có thể khẳng định tỷ lệ THA cao

(có thể cả ĐTD) ở xã BM so với phường CM là do sự khác nhau về giới tính.

## V. KẾT LUẬN

- Về đặc điểm chung: Tỷ lệ bệnh ĐTD có xu hướng cao hơn ở xã BM so với phường CM khi loại trừ yếu tố nguy cơ. Nhưng khi chưa loại trừ yếu tố nguy cơ thì tỷ lệ ĐTD tại phường CM lại cao hơn tại xã BM ở mọi lứa tuổi. Còn đối với bệnh THA thì tỷ lệ mắc bệnh tại xã BM là cao hơn và có ý nghĩa thống kê so với phường CM ở mọi độ tuổi nghiên cứu trong cả hai trường hợp trước và sau khi loại trừ các yếu tố nguy cơ.

- Yếu tố phơi nhiễm với chất độc da cam/dioxin tại xã BM có thể là một trong những nguyên nhân làm tăng tỷ lệ ĐTD và THA của người dân tại đây so với phường CM.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jinming Xu, Yao Ye, Fang Huang et al (2016)** Association between dioxin and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Sci Rep.* 6: 38012.
2. **Chien-Yuan Huang, Cheng-Long Wu, Yi-Ching Yang et al (2015)** Association between Dioxin and Diabetes Mellitus in an Endemic Area of Exposure in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 94(42): e1730.

3. **Surbhi Trivedi and Rohit R. Arora (2018)** Association of Dioxin and Dioxin-like Congeners with Hypertension. *Fed Pract.* 35(5): 20–6.
4. **Sycheva LP, Umnova NV, Kovalenko MA et al (2016)** Dioxins and Cytogenetic Status of Villagers After 40 Years of Agent Orange Application in Vietnam. *Chemosphere.* 144:1415-20
5. **Nguyễn Văn Khanh, Nguyễn Văn Hiệp, Lương Thị Mơ (2013).** Khảo sát đặc điểm tâm lý của dân vùng bị phơi nhiễm chất da cam/dioxin tại huyện Tấn Uyên, tỉnh Bình Dương. *Tạp chí khoa học và công nghệ nhiệt đới*, số 04, 92-95.
6. **Ngô Thanh Nguyên, Phan Huy Anh Vũ (2012).** Nghiên cứu tình hình đái tháo đường ở đối tượng từ 30 tuổi trở lên tại thành phố Biên Hòa năm 2011. *Tạp chí Nội tiết-Đái tháo đường*, Huế. Q 1. Số 6: 195-199.
7. **Choi HM, Kim HC, Kang DR (2017)** Sex differences in hypertension prevalence and control: Analysis of the 2010-2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS ONE* 12(5): e0178334.
8. **Anna Nordström, Jenny Hadrévi, Tommy Olsson et al (2016)** Higher Prevalence of Type 2 Diabetes in Men Than in Women Is Associated with Differences in Visceral Fat Mass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 101(10): 3740–3746.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ GIÃN Tĩnh MẠCH MẠNG NHỆN CHI DƯỚI BẰNG TIÊM XƠ

Hoàng Tú Minh\*, Nguyễn Ngọc Cương\*\*, Trương Thị Thanh\*\*, Hoàng Đình Âu\*\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị qua 33 bệnh nhân (BN) tại thời điểm sau 1 tháng điều trị. **Đối tượng và phương pháp:** Thời gian nghiên cứu từ tháng 06/2019 đến tháng 03/2020. Tại bệnh viện đại học Y Hà Nội, 33 bệnh nhân GTMMN chi dưới với phân độ C<sub>1</sub>E<sub>p</sub>A<sub>S</sub>P<sub>R,N</sub> được thăm khám lâm sàng, siêu âm chẩn đoán và điều trị bằng tiêm xơ tĩnh mạch, được theo dõi và đánh giá hiệu quả sau 1 tháng. **Kết quả:** 33 bệnh nhân GTMMN chi dưới sau điều trị 1 tháng cho kết quả: 24.2% BN cải thiện rất tốt (giảm >75% số nhánh mạch giãn), 48.5% BN cải thiện tốt (giảm 50-75% số nhánh mạch giãn), 27.3% BN cải thiện trung bình (giảm 25 - <50% số nhánh mạch giãn), không có BN nào cải thiện tối thiểu (<25% số nhánh mạch giãn). Không có BN xảy ra biến chứng nặng như loét, huyết khối tĩnh mạch sâu, sốc phản vệ, nhiễm

trùng. Tác dụng phụ gặp duy nhất là tăng sắc tố da (42.4%). Điểm đau trung bình khi tiến hành thủ thuật là 2.73 +/- 1.1. Có 21.2% BN rất hài lòng và 45.5% BN hài lòng sau điều trị, 24.2% BN cảm thấy bình thường. Có 6.1% BN không hài lòng và 3% BN rất không hài lòng với lý do chính là bởi tình trạng tăng sắc tố da sau tiêm và cảm giác đau khi tiêm. **Kết luận:** Tiêm xơ tĩnh mạch có hiệu quả cao trong điều trị giãn tĩnh mạch mạng nhện chi dưới, đáp ứng thẩm mỹ, thời gian điều trị ngắn, ít tác dụng phụ.

**Từ khóa:** Giãn tĩnh mạch mạng nhện, tiêm xơ tĩnh mạch mạng nhện.

### SUMMARY

#### EVALUATING THE TREATMENT RESULTS OF SELEROTHERAPY IN PATIENTS WHO HAD TELANGIECTASIAS

**Objective:** To evaluate the treatment results of sclerotherapy in 33 patients who had telangiectasias at 1 month after treatment. **Subjects and methods:** From June 2019 to March 2020, at Hanoi Medical University Hospital, 33 patients who had telangiectasias with grade C<sub>1</sub>E<sub>p</sub>A<sub>S</sub>P<sub>R,N</sub> according to CEAP classification have been performed clinical examination, taken ultrasound to diagnosis and treated by sclerotherapy, followed up at the 1 month

\*Trường Đại học Y Hà Nội

\*\*Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Đình Âu

Email: hoangdinhau@gmail.com

Ngày nhận bài: 8/7/2020

Ngày phản biện khoa học: 26/7/2020

Ngày duyệt bài: 4/8/2020

after treatment. **Result:** 33 patients had telangiectasias were treated by sclerotherapy and followed up the treatment after 1 month. 24.2% of patients had very good improvement (reduction of >75% of telangiectasias branches), 48.5% of patients had good improvement (reduction of 50-75% of telangiectasias branches), 27.3% of patients had an average improvement (reduction of 25 - <50% of telangiectasias branches), no patients had a minimum improvement (<25% of telangiectasias branches). No patient had severe complications such as ulcers, deep vein thrombosis, anaphylactic shock, infection. The only common side effect was hyperpigmentation (42.4%). The average pain score (according to NRS) during procedure is 2.73 +/- 1.1. There were 21.2% of patients very satisfied and 45.5% of patients satisfied after treatment, 24.2% of patients felt normal. 6.1% of patients were dissatisfied and 3% of patients were very dissatisfied because of hyperpigmentation after treatment and pain during injection. **Conclusion:** Sclerotherapy is a highly effective for the treatment of telangiectasias in the lower extremities with the advantage of reducing the majority of spider vein, with fewer side effects, less pain, and a high degree of satisfaction.

**Key words:** Telangiectasias, spider vein, foam sclerotherapy.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giãn tĩnh mạch mạng nhện (GTMMN) (Telangiectasias) là một bất thường giải phẫu tĩnh mạch, đặc trưng bởi tình trạng giãn của một hoặc nhiều tĩnh mạch nhỏ ở nông trong da hoặc dưới da, có đường kính nhỏ hơn hoặc bằng 1mm [1]. Đây là bệnh lý phổ biến trên thế giới, thường gặp nhất ở vùng chi dưới do là hậu quả của bệnh lý suy giãn tĩnh mạch chi dưới.

Khi GTMMN nằm trong bệnh cảnh của suy các van tĩnh mạch nông hoặc tĩnh mạch sâu, BN có thể gặp các triệu chứng cơ năng như đau, mỏi, căng tức hay phù chân. Đặc biệt, GTMMN gây ảnh hưởng không nhỏ về mặt thẩm mỹ do nổi trên da. Bởi vậy đã có nhiều phương pháp điều trị GTMMN đã ra đời nhằm loại bỏ và cải thiện tình trạng GTMMN, trong đó, tiêm xơ TMMN ngày càng được ứng dụng rộng rãi do những ưu điểm về hiệu quả điều trị, thời gian thực hiện ngắn và ít tác dụng phụ. Tại Việt Nam, tuy đã được ứng dụng từ lâu, hiện chưa có nghiên cứu về hiệu quả điều trị của phương pháp này.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Từ tháng 06/2019 đến tháng 03/2020, tất cả các bệnh nhân đến khám và được chẩn đoán GTMMN chi dưới tại Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội, được phân độ giãn tĩnh mạch C<sub>1</sub>E<sub>P</sub>A<sub>S</sub>P<sub>R,N</sub>, không có suy van tĩnh mạch sâu và các tĩnh mạch hiển, không có chống chỉ định tiêm xơ tĩnh mạch, đồng ý tham gia nghiên cứu đều được lựa chọn

vào nghiên cứu. Các bệnh nhân bị loại ra khỏi nghiên cứu.

Nghiên cứu can thiệp tiến cứu không có nhóm chứng, có theo dõi dọc. Phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Các số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0

### 1. Các bước tiến hành điều trị can thiệp.

Bệnh nhân được đánh giá triệu chứng cơ năng và thực thể trước điều trị và được siêu âm Doppler đánh giá tình trạng suy van tĩnh mạch. Sau đó, sử dụng máy ảnh 8.0 mega pixel chụp ảnh các vùng GTMMN cần điều trị. Thuốc tiêm xơ là biệt dược Aethoxysklerol 1% dạng ống 2ml, sản xuất bởi Kreussler Pharma tại Đức. Số lượng thuốc sử dụng tùy thuộc vào mức độ giãn TM của BN nhưng không quá 10ml/lần điều trị. Tạo hỗn hợp xơ-bọt với tỉ lệ thuốc : không khí = 1:2

Sau đó, Sát khuẩn vùng da có GTMMN bằng cồn 70<sup>0</sup>, tiến hành tiêm xơ bằng hỗn hợp xơ bọt đã chuẩn bị, không sử dụng thuốc gây tê. Sau khi kết thúc thủ thuật, sát khuẩn, hướng dẫn BN sử dụng băng ép hoặc tất áp lực 2 ngày sau tiêm.

### 2. Đánh giá sau điều trị

**2.1. Đánh giá cảm giác đau ngay khi tiêm xơ:** Dựa trên thang điểm đau NRS (Numerical Rating Scale) gồm 11 điểm từ 0 đến 10. Từ đó quy đổi ra 5 mức độ đau.

**2.2. Đánh giá tỉ lệ thay đổi triệu chứng cơ năng sau điều trị 1 tháng:** Thống kê tỷ lệ phần trăm các bệnh nhân giảm nhẹ triệu chứng, tăng nặng triệu chứng, không thay đổi triệu chứng sau điều trị.

**2.3. Đánh giá tỉ lệ giảm số lượng các TMMN sau điều trị:** Dựa vào ảnh chụp vị trí điều trị TMMN, đếm số lượng nhánh các TMMN tại hai thời điểm: trước điều trị và sau điều trị 1 tháng; trên cùng 1 vùng da, cùng 1 góc chụp, cùng 1 người quan sát; mỗi thời điểm đếm 3 lần, lấy kết quả là trung bình của 3 lần đếm, làm tròn đến hàng chữ số nguyên. Từ đó quy đổi ra các mức độ cải thiện sau điều trị gồm: Cải thiện tối thiểu (≤25%), Cải thiện trung bình (>25% - 50%), Cải thiện tốt (>50% - 75%), Cải thiện rất tốt (>75%).

**2.4. Đánh giá tác dụng phụ, biến chứng sau điều trị 1 tháng**

**2.5. Đánh giá mức độ hài lòng:** Dựa vào đánh giá chủ quan của BN sau điều trị.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 06/2019 đến tháng 03/2020, 33 BN GTMMN đã được điều trị tiêm xơ, theo dõi kết quả điều trị sau 1 tháng. Các bệnh nhân đều là nữ (100%), có độ tuổi trung bình là 43.7+/- 8.9. Chỉ số trọng lượng (BMI) trung bình là 21.28+/-2.27.

**1. Đánh giá trước điều trị:**

- Các triệu chứng cơ năng chủ yếu là căng tức chân (13 BN, chiếm 39.4%), tiếp theo là mỏi, nặng chân (9 BN chiếm 27.3%), đau khi đi đứng (2 BN, chiếm 6.1%), đau tự nhiên (1 BN chiếm 3%). Có 8 bệnh nhân không có triệu chứng (chiếm 24.2%) đi khám đơn thuần vì lý do thẩm mỹ.

- Vị trí giãn TMMN chủ yếu là giãn TMMN vùng đùi (35.2%), tiếp theo là vùng khoeo (30.2%), số còn lại lần lượt là TMMN vùng cẳng chân (15.7%), vùng mắt cá (12.7%) và vùng mu chân (6.3%).

- Có 23 BN (69.7%) không có tình trạng suy van TM, 10 BN (30.3%) có suy van TM hiển (gồm cả TM hiển lớn và TM hiển bé) đã điều trị.

**2. Đánh giá sau điều trị**

- **Tỉ lệ thay đổi triệu chứng cơ năng trước và sau điều trị:** Không thay đổi triệu chứng cơ năng: 27 (81.8%). Giảm nhẹ triệu chứng cơ năng: 6 (18.2%). Tăng nặng triệu chứng cơ năng: 0 (0%)

- **Tỉ lệ giảm số lượng các TMMN sau điều trị:** Là 61.17 +/- 16.4%. Trong đó: Tỉ lệ giảm số lượng các TMMN ở những bệnh nhân không có suy van là 60.61 +/- 16.81%, ở những bệnh nhân có suy van TM hiển đã điều trị là 62.44 +/- 5.13% (p=0.774)

- **Mức độ cải thiện về số lượng TMMN chi dưới.** Cải thiện tối thiểu ( $\leq 25\%$ ): 0 (0%). Cải thiện trung bình ( $>25- 50\%$ ): 9 (27.3%) Cải thiện tốt ( $>50- 75\%$ ): 16 (48.5%). Cải thiện rất tốt ( $>75\%$ ): 8 (24.2%)

**Bảng 2:** Mức độ hài lòng sau điều trị 1 tháng.

Mức độ hài lòng	Rất không hài lòng	Không hài lòng	Bình thường	Hài lòng	Rất hài lòng
N	1	2	8	15	7
%	3	6.1	24.2	45.5	21.2

**IV. BÀN LUẬN**

GTMMN là một trong những tình trạng bất thường mạch máu phổ biến hiện nay. Theo Bogachev và cộng sự (2018), độ tuổi trung bình khi nghiên cứu trên 1150 bệnh nhân là 40.7 +/- 10.7, trong đó 93% là nữ [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 33/33 bệnh nhân tham gia điều trị và theo dõi là nữ, với độ tuổi trung bình là 43.7 +/- 8.9, các số liệu này phù hợp với các nghiên cứu đã công bố trên Thế giới.

GTMMN chi dưới có thể không có triệu chứng hoặc có các triệu chứng chung của tình trạng suy giãn tĩnh mạch. Các triệu chứng cơ năng được thống kê bao gồm mỏi, nặng chân, căng tức, đau khi đi đứng, đau tự nhiên [1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là căng tức chân (39.4%).



**Hình 1.** BN nữ 45 tuổi, GTMMN vùng đùi trái, hình ảnh đùi trái trước và sau tiêm xơ TMMN 1 tháng.

- **Biến chứng/tác dụng phụ:** Số BN không có biến chứng hoặc tác dụng phụ là 19 BN (chiếm 57.6%). Tác dụng phụ duy nhất quan sát được là tăng sắc tố da sau tiêm, gặp ở 14 BN (chiếm 42.4%). Ngoài ra không xuất hiện các biến chứng/tác dụng phụ khác như nhiễm trùng, loét, sẹo, dị ứng, tử vong.

- **Mức độ đau khi tiêm theo NRS** (Numerical Rating Scale): điểm đau trung bình là 2.73 +/- 1.1, điểm đau thấp nhất là 1, cao nhất là 6. Từ đó các mức độ đau được thống kê theo bảng 3:

**Bảng 1:** Phân độ mức độ đau (NRS)

Mức độ đau (nrs)	n	%
Không đau (0 điểm)	0	0
Đau nhẹ (1-3 điểm)	29	87.9
Đau trung bình (4-6 điểm)	4	12.1
Đau nhiều (7-9 điểm)	0	0
Đau dữ dội (10 điểm)	0	0
<b>Tổng</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

**- Mức độ hài lòng của BN**

Một số nghiên cứu trên Thế giới đã chỉ ra sự thành công của phương pháp tiêm xơ TMMN chi dưới so với các phương pháp khác [3], [4]. Tepavcevic.B và cộng sự (2012) nghiên cứu so sánh hiệu quả các phương pháp điều trị GTMMN trên 30 bệnh nhân cho thấy hiệu quả điều trị bằng tiêm xơ cải thiện vượt trội so với các phương pháp khác như laser hay RFA [5].

Trong nghiên cứu của mình, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ giảm số lượng các TMMN giãn trung bình là 61.17 +/- 16.4%, trong đó mức độ cải thiện tốt (giảm 50-75%) là 48.5%, mức độ cải thiện rất tốt là 24.2%. Không có sự khác biệt đáng kể về hiệu quả điều trị giữa nhóm bệnh nhân có suy van tĩnh mạch hiển đã điều trị (62.44%) với nhóm bệnh nhân không có suy van tĩnh mạch hiển kèm theo (60.61%). Sau điều trị

không có bệnh nhân nào bị tăng nặng triệu chứng cơ năng, có 6 BN (chiếm 18.2%) giảm nhẹ triệu chứng cơ năng, điều này có thể lý giải một phần do được hướng dẫn tư vấn sau điều trị.

Cảm giác đau trong khi điều trị cũng là yếu tố được quan tâm khi điều trị và được thống kê trong các nghiên cứu. Với nghiên cứu của chúng tôi, điểm đau trung bình theo NRS là 2.73 +/- 1.1, trong đó 87.9% BN đau ở mức độ nhẹ, 12.1% đau ở mức trung bình, không có BN đau nhiều hoặc đau dữ dội.

Biến chứng thường gặp nhất trong tiêm xơ TMMN là tăng sắc tố da, với tỉ lệ dao động từ 10% đến 64% ở các nghiên cứu khác nhau[6], [7]. Các biến chứng ít gặp hơn là sẹo, loét, nhiễm trùng, dị ứng [1],[3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tăng sắc tố da cũng là biến chứng duy nhất gặp sau điều trị 1 tháng với tỉ lệ 42.4%. Biến chứng này ảnh hưởng đến tính thẩm mỹ sau điều trị, tuy nhiên các báo cáo trên thế giới nhấn mạnh rằng trong phần lớn các trường hợp, vết thâm sau tiêm trên da sẽ mờ dần và biến mất trong 6-24 tháng, vì vậy theo dõi là phương pháp được khuyến cáo khi xuất hiện tăng sắc tố da [8]. Mức độ hài lòng là yếu tố quan trọng để đánh giá chất lượng điều trị, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả 45.5% BN hài lòng và 21.2% BN rất hài lòng sau điều trị. Có 3% BN rất không hài lòng và 6.1% BN không hài lòng sau điều trị, lý do chính là do tình trạng tăng sắc tố da sau tiêm và cảm giác đau khi tiêm.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu và điều trị 33 BN, chúng tôi nhận thấy tiêm xơ là phương pháp điều trị hiệu quả cao cho các trường hợp GTMMN chi dưới với ưu điểm là giảm phần lớn các tĩnh mạch mạng

nhện trên da, ít tác dụng phụ, ít đau, mức độ hài lòng cao.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- National Clinical Guideline Centre (UK).** Varicose Veins in the Legs: The Diagnosis and Management of Varicose Veins [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2013 [cited 2020 Jul 14]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK264166/>
- Bogachev VY, Boldin BV, Turkin PY.** Administration of Micronized Purified Flavonoid Fraction During Sclerotherapy of Reticular Veins and Telangiectasias: Results of the National, Multicenter, Observational Program VEIN ACT PROLONGED-C1. *Adv Ther.* 2018 Jul 1;35(7): 1001–8.
- Smith PC.** Management of reticular veins and telangiectasies. *Phlebology.* 2015 Nov;30(2 Suppl):46–52.
- Worthington-Kirsch RL.** Injection sclerotherapy. *Semin Interv Radiol.* 2005 Sep;22(3):209–17.
- Tepavcevic B, Matic P, Radak D.** Comparison of sclerotherapy, laser, and radiowave coagulation in treatment of lower extremity telangiectasias. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol.* 2012 Oct;14(5):239–42.
- Parlar B, Blazek C, Cazzaniga S, Naldi L, Kloetgen HW, Borradori L, et al.** Treatment of lower extremity telangiectasias in women by foam sclerotherapy vs. Nd:YAG laser: a prospective, comparative, randomized, open-label trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(3):549–54.
- Levy JL, Elbahr C, Jouve E, Mordon S.** Comparison and sequential study of long pulsed Nd:YAG 1,064 nm laser and sclerotherapy in leg telangiectasias treatment. *Lasers Surg Med.* 2004;34(3):273–6.
- Davis LT, Duffy DM.** Determination of incidence and risk factors for postsclerotherapy telangiectatic matting of the lower extremity: a retrospective analysis. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990 Apr;16(4):327–30.

## KHẢO SÁT HOẠT TÍNH KHÁNG OXY HÓA TỪ CAO CHIẾT ETHANOL THÂN VÀ THỊT TRÁI CÂY DỨA (*Ananas comosus*) VÙNG TẮC CẬU KIÊN GIANG

Nguyễn Thị Thu Hậu<sup>1</sup>, Huỳnh Văn Bá<sup>2</sup>,  
Trần Nhân Dũng<sup>3</sup>, Trịnh Chí Bảo<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

<sup>1</sup>Trường Đại học Kiên Giang,

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Dược Cần Thơ,

<sup>3</sup>Trường Đại học Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hậu

Email: ntthau@vnkgu.edu.vn

Ngày nhận bài: 15/6/2020

Ngày phản biện khoa học: 10/7/2020

Ngày duyệt bài: 31/7/2020

Dứa có tên khoa học là *Ananas comosus*, là loại trái cây có giá trị dinh dưỡng rất cao, trồng phổ biến ở nhiều vùng sinh thái khác nhau ở Việt Nam. Trong nghiên cứu này, cao ethanol của thân và thịt trái dứa được sử dụng để khảo sát khả năng kháng oxy hóa DPPH (2,2- Diphenyl-1-picrylhydrazyl (free radical) và năng lực khử Fe<sup>3+</sup>. Nghiên cứu hiệu suất ly trích cao trong dung môi ethanol 96%, tỷ lệ phối trộn giữa mẫu (thân - T\_EtOH; thịt quả - TQ\_EtOH) và dung môi là 1:4, kết hợp đánh sóng siêu âm với công suất là 120 Walt trong vòng 48h. Kết quả cho thấy, hiệu suất trích

cao đối với mẫu thân là 4,28% cao hơn so với mẫu thịt quả là 3,39%. Hàm lượng polyphenol trong cao chiết thân và thịt trái dứa đều có hàm lượng polyphenol tổng của nghiệm thức T\_EtOH ( $159,5 \pm 0,067\text{mg/g}$ ) cao hơn nghiệm thức TQ\_EtOH ( $25,7 \pm 0,009\text{mg/g}$ ). Xét về khả năng kháng oxy hóa DPPH, khử ion  $\text{Fe}^{3+}$  thì nghiệm thức T\_EtOH cao hơn nghiệm thức TQ\_EtOH với giá trị  $\text{IC}_{50}$  lần lượt là  $567,1 \pm 28,75\mu\text{g/mL}$  và  $1983,482 \pm 1,73\mu\text{g/mL}$ . Nghiệm thức TQ\_EtOH cho giá trị  $\text{IC}_{50}$  lần  $962,3 \pm 78,47\mu\text{g/mL}$  và  $3047,279 \pm 59,24\mu\text{g/mL}$ . Nghiên cứu này đã phát hiện việc tận dụng phế phẩm từ thân Dứa có khả năng kháng oxy hóa có thể bổ sung vào nguồn nguyên liệu tiềm năng trong lĩnh vực sản xuất dược liệu.

**Từ khóa:** Dứa, kháng oxy hóa, cao chiết, polyphenol

## SUMMARY

### SURVEY ACTIVITY ANTIOXIDANT FROM EXTRACTS ETHANOL THE STEMS AND FRUIT PINEAPPLE (*Ananas comosus*) AT TAC CAU KIEN GIANG REGION

Pineapple has the scientific name of *Ananas comosus*, it is a fruit with very high nutritional value and cultivated grown in many different ecological regions in Vietnam. Although there have been studies on diversifying products from pineapples but the use of pineapple waste products for medicinal purposes has not yet been studied. Survey oxidation resistance of pineapple stems extract and pineapple flesh to be taken to find new sources of material used in pharmaceutical and cosmetic industry. Study of high extraction efficiency in 96% ethanol solvent, mixing ratio between samples (stems - T\_EtOH; fruit - TQ\_EtOH) with the solvent is 1: 4, combined ultrasonic wave with a capacity of 120 W within 48 hours. The results show that, in stem extract and pineapple fruit extract, the total polyphenol content of treatment T\_EtOH ( $159,519 \pm 0.066\text{ mg/g}$ ) is higher than that of TQ\_EtOH treatment ( $25,710 \pm 0,009\text{ mg/g}$ ). Besides, high extraction efficiency is obtained (pineapple stems is 4.28%, pineapple fruit is 3.39%). In terms of DPPH oxidation resistance, deionized  $\text{Fe}^{3+}$ , treatments is TQ\_EtOH ( $153.4 \pm 28.66\mu\text{g/mL}$  and  $2981,092 \pm 23.15\mu\text{g/mL}$ ) was higher than the T\_EtOH treatment ( $567.1 \pm 28.75\mu\text{g/mL}$  and  $3039.885 \pm 58.34\mu\text{g/mL}$ ).

**Key word:** Antioxidant, extraction, pineapple, polyphenol.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dứa có tên khoa học là *Ananas comosus* là loại trái cây có giá trị dinh dưỡng cao [4,5]. Thịt Dứa có hàm lượng acid hữu cơ cao đặc biệt là acid Malic, Citric, Folic và Ascorbic [6]. Mặt khác, trong trái dứa có các hợp chất như Nanocomposite ( $\text{Nd}_2\text{Sn}_2\text{O}_7\text{-SnO}_2$ ), hợp chất acid Ferulic (FA) và p-coumaric acid (pCA) có tác dụng ức chế hoạt động của các enzyme liên quan đến rối loạn sắc tố da như tyrosinase, hyaluronidase, collagenase và elastase [7, 8]. Sự thoái hóa của tế bào (sự oxy hóa tế bào) là

nguyên nhân chính gây nên các bệnh tật trong cơ thể con người do tạo ra quá nhiều phản ứng chứa oxy (Reactive Oxygen Species-ROS. Cơ thể động vật và cả con người thường tạo ra các hợp chất có tính kháng oxy hóa. Khi hàm lượng các chất kháng oxy hóa trong cơ thể giảm xuống sẽ làm tăng nguy cơ hủy hoại các tế bào. Những ảnh hưởng bất lợi của ROS có thể được ngăn ngừa bằng cách bổ sung các chất kháng oxy hóa từ thực phẩm, dược liệu.

Đã có nhiều nghiên cứu về khả năng kháng oxy hóa từ thịt quả Dứa nhưng chưa có nghiên cứu về khả năng kháng oxy hóa từ thân Dứa. Đồng thời, hàm lượng và hoạt tính kháng oxy hóa phụ thuộc vào rất nhiều hợp chất khác nhau có trong tế bào từng loại mô, từng loài cây khác nhau, từng vùng sinh thái khác nhau (đối với cây cùng loài), từng độ tuổi của cây khác nhau (đối với cây cùng loài và cùng vùng sinh thái) của cây thậm chí trên cùng một cây ở các bộ phận khác nhau thì hàm lượng và hoạt tính kháng oxy hóa cũng không giống nhau [1]. Dứa Tắc Cậu thuộc tỉnh Kiên Giang từ lâu đã là đặc sản nổi tiếng và là cây nằm trong danh sách được bảo tồn gen của tỉnh Kiên Giang [2]. Mục tiêu nghiên cứu này là bước đầu định tính các hợp chất thiên nhiên và đánh giá khả năng kháng oxy hóa từ phế phẩm Dứa nhằm tìm ra nguồn nguyên liệu mới sử dụng trong ngành dược liệu và mỹ phẩm.

## II. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1. Vật liệu, hóa chất

**Chất đối chứng:** Acid Ascorbic (99%, merck, Đức); acid gallic (99%, merck, Nhật)

**Dung môi:** Ethanol 96%, Methanol 96%, Việt Nam.

**Hóa chất:** DPPH (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (free radical), 95%), Alfa Aesar, Nhật; Folin-Ciocalteu, merck, Đức;  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  99,8%; Acid Ascorbic 95%, ethanol 96%, methanol 96%, acid clohydric (36% HCl), acid sunfuric ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), natri hydroxyde,  $\text{FeCl}_3$  (95%),  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_2]$ , 99,5%, ethyl acetate, sodium acetat buffer (pH=5,5).

**Đối tượng nghiên cứu:** Thân và thịt quả Dứa (*Ananas Comosus*) được thu thập ở vùng Cù Lao, Tắc Cậu Kiên Giang. Mẫu đã được định danh dựa vào đặc điểm hình thái theo Phạm Hoàng Hộ (1993).

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**2.2.1. Phương pháp thu mẫu.** Thân cây Dứa 4-5 năm tuổi và thịt quả Dứa (Hình 1) được thu tại vị trí GPS (vĩ độ: 9,85826B; kinh độ: 105,13074Đ). Thời gian thu mẫu từ 6-8h sáng,

ngày 26/11/2019. Mẫu sau khi thu được vận chuyển về phòng thực hành sinh hóa rửa sạch để khô tự nhiên.



**Hình 1:** Thịt quả (a) và Mẫu thân (b) Dứa (*Ananas comosus*) vùng Tắc Cậu Kiên Giang

**2.2.2. Phương pháp điều chế cao (trich ly):** Mẫu thân và thịt quả Dứa được làm sạch, để khô tự nhiên, xác định trọng lượng tươi. Sau đó, cắt nhỏ, sấy khô ở 47°C đến trọng lượng không đổi, cân lại để xác định trọng lượng khô. Tiếp đó, xay nhỏ mẫu đóng gói chân không, bảo quản ở nhiệt độ -20°C, chuẩn bị cho các công đoạn tiếp theo.

**Bảng 1:** Các nghiệm thức cao chiết ethanol Dứa (*Ananas comosus*) vùng Tắc Cậu Kiên Giang

Tên nghiệm thức	Bộ phận	Dung môi	Xử lý sóng siêu âm
T_EtOH	Thân Dứa	Ethanol 96°, 2000mL	120 walt, 60 phút
TQ_EtOH	Thịt quả Dứa	Ethanol 96°, 2000mL	120 walt, 60 phút

**2.2.3. Phương pháp định tính một số nhóm hợp chất thiên nhiên**

Theo Tiwari et al. (2011) và Sofowora et al. (1993), phương pháp định tính một số nhóm hợp chất trong chiết xuất thực vật được thực hiện như Bảng 2.

**Bảng 2:** Định tính một vài hợp chất thực vật thứ cấp có trong cao chiết

Thử nghiệm	Thí nghiệm	Quan sát
Phenol và tannin	50 µL cao chiết + 500 µL H <sub>2</sub> O + 2-3 giọt FeCl <sub>3</sub> (5%)	Tủa màu xanh đen
Flavonoid	50 µL cao chiết + 500 µL Pb(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> (10%)	Tủa màu vàng
Quinone	50 µL cao chiết + 3 - 4 giọt HCl	Màu xanh lá
Coumarin	50 µL cao chiết + 750 µL NaOH (10%)	Màu vàng
Alkaloid	50 µL cao chiết + vài giọt thuốc thử Wagner	Tủa màu nâu đỏ
Terpenoid	50 µL cao chiết + 500 µL CHCl <sub>3</sub> + 2 - 3 giọt H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> đđ	Màu đỏ gạch hoặc xanh lá

**2.2.4. Khảo sát hàm lượng polyphenol tổng.** Hàm lượng polyphenol được xác định dựa trên phương pháp sử dụng thuốc thử Folin-Ciocalteu, đo quang phổ ở bước sóng 765 nm. Chất chuẩn được sử dụng là acid gallic ở 5 nồng độ 0,01; 0,05; 0,1; 0,25; 0,5mg/mL. Nồng độ cao chiết sử dụng lần lượt là 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5mg/mL. Hàm lượng polyphenol tổng được tính dựa trên phương trình đường chuẩn  $y = ax + b$  của chất chuẩn là acid gallic. Hàm lượng polyphenol tổng:  $C = c \times Vm$ . Trong đó: C: hàm lượng polyphenol tổng (mg GAE/g chiết xuất); c: giá trị x từ đường chuẩn với acid gallic (µg/mL); V: thể tích dịch chiết (mL); m: khối lượng cao chiết có trong thể tích V (g).

**2.2.5. Phương pháp khảo sát khả năng kháng oxy hóa của cao chiết bằng**

**2.2.5.1. Khảo sát khả năng kháng oxy hóa bằng DPPH.** Sử dụng DPPH nồng độ 0,5 mM, sodium acetat buffer (pH = 5,5). Hòa tan cao chiết với nồng độ từ 0,1-0,5 mg/mL, acid ascorbic nồng độ 0,01-0,05 mg/mL (dùng làm đường chuẩn). Đo độ hấp thụ ở bước sóng 517 nm. Mẫu đối chứng được thực hiện tương tự nhưng thay thế cao chiết bằng MeOH. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần. Khả năng ức chế DPPH được tính theo công thức sau:

$$\text{Phần trăm ức chế DPPH (\%)} = \frac{A_0 - A}{A_0} \times 100$$

Trong đó: A<sub>0</sub>: độ hấp thụ của mẫu đối chứng (không chứa cao chiết); A: độ hấp thụ của mẫu.

Xây dựng đường chuẩn  $y = ax + b$  với phần trăm ức chế DPPH ở các nồng độ khác nhau. Từ đó, tính giá trị IC<sub>50</sub> của acid ascorbic hay cao chiết.

**2.2.5.2 Khảo sát khả năng kháng oxy hóa bằng năng lực khử Fe<sup>3+</sup>**

Thí nghiệm được tính theo công thức:

$$\text{Khả năng khử (\%)} = \frac{A - A_0}{A_0} \times 100;$$

Trong đó: A là độ hấp thụ của mẫu cao hoặc Acid ascorbic; A<sub>0</sub> là độ hấp thụ của mẫu trắng

**2.2.6. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu.** Kết quả thực nghiệm được nhập liệu bằng Microsoft Excel và phân tích bằng phần mềm MSTATC để phân tích phương sai ANOVA, hệ số biến động (CV) và so sánh trung bình các nghiệm thức bằng kiểm định LSD (0,05%).

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN**

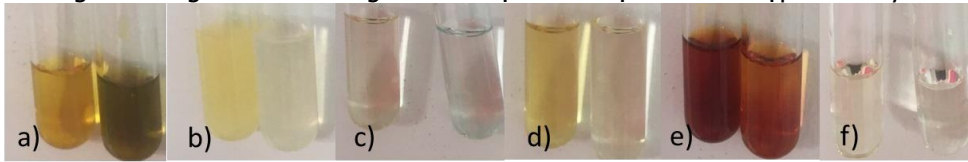
**3.1. Kết quả định tính một số hợp chất thực vật.** Hiệu suất trích cao đối với mẫu thân là 4,28% cao hơn so với mẫu thịt quả là 3,39%. Kết quả khảo sát một số hợp chất thiên nhiên có trong thân và thịt quả dứa vùng Tắc Cậu Kiên Giang thể hiện qua Bảng 3 và Hình 2.

**Bảng 3:** Định tính một vài hợp chất thực vật thứ cấp có trong cao chiết thân và thịt quả Dứa Tắc Cậu Kiên Giang

Thử nghiệm	Quan sát	Thân	Thịt quả
Phenol và tannin	Tủa màu xanh đen (Hình 2 a)	+++	+
Flavonoid	Tủa màu vàng (Hình 2 b)	++	+
Quinone	Màu xanh lá (Hình 2 f)	-	+
Coumarin	Màu vàng (Hình 2 d)	++	+
Alkaloid	Tủa màu nâu đỏ (Hình 2 e)	+++	++
Terpenoid	Màu đỏ gạch hoặc xanh lá (Hình 2 c)	-	+

\***Ghi chú:** (+++) rất nhiều, (++) nhiều, (+) ít, (-) không tồn tại.

Theo kết quả định tính thì trong thân và thịt quả của cây Dứa vùng Tắc Cậu đều có sự xuất hiện của phenolic và tannin, flavonoid, coumarin, alkaloid. Ngoài ra, trong thịt trái có thêm quinone và terpenoid trong khi trong thân thì không có dấu hiệu xuất hiện 2 nhóm hợp chất này.



**Hình 2:** Định tính phenolic (a), flavonoid (b), terpenoid (c), coumarin (d), alkaloid (e), quinone (f) có trong thân và thịt quả Dứa vùng Tắc Cậu tỉnh Kiên Giang

**3.2. Kết quả định lượng hàm lượng polyphenol tổng.** Hàm lượng polyphenol của 2 nghiệm thức được xác định dựa trên phương trình đường chuẩn acid gallic, bằng cách thế giá trị OD của mẫu vào phương trình đường chuẩn. Giá trị mg GAE/g chiết xuất càng cao thì hàm lượng chúng có trong cao chiết càng cao và ngược lại.

**Bảng 4:** Kết quả định lượng hàm lượng polyphenol tổng

Tên nghiệm thức	Hàm lượng polyphenol (mg GAE/g chiết xuất)
T_EtOH	159,52 ± 0,066
TQ_EtOH	25,71 ± 0,009

Bảng 4 cho thấy, hàm lượng polyphenol tổng trong mẫu thân cây Dứa cao hơn trong mẫu thịt quả Dứa. Trong đó hàm lượng polyphenol tổng của nghiệm thức T\_EtOH (159,52mg GAE/g cao

gấp 6,2 lần (25,710 mg GAE/g) mẫu TQ\_EtOH. Hàm lượng polyphenol của nghiệm thức của nghiệm thức T\_EtOH cao hơn nghiệm thức TQ\_EtOH là do ở thân cây Dứa chứa hàm lượng chất cao hơn còn ở thịt quả Dứa chủ yếu là nước, cacbohydrat, và các acid hữu cơ cao đặc biệt là acid Malic, Citric, Folic và Ascorbic [6]. Hossain and Rahman, 2011, đã nghiên cứu tạo ba loại cao chiết thịt dứa trên 3 loại dung môi khác nhau gồm: methanol, ethyl acetate, chiết nước và xác định hàm lượng phenolic thu được kết quả trên cao chiết methanol là 51,1% > cao ethyl acetate (13,8%) > cao nước (2,6%).

**3.3. Kết quả khảo sát khả năng kháng oxy hóa.** Phần trăm ức chế của cao chiết ở mẫu Thân và thịt quả Dứa Tắc Cậu được thể hiện qua Bảng 5.

**Bảng 5.** Phần trăm ức chế của cao chiết thân, thịt quả Dứa ở các nồng độ khác nhau

Bộ phận	Nồng độ (µg/mL)				
	100 (µg/mL)	200 (µg/mL)	300 (µg/mL)	400 (µg/mL)	500 (µg/mL)
T_EtOH	5,008 <sup>h</sup>	9,872 <sup>g</sup>	20,471 <sup>de</sup>	32,901 <sup>b</sup>	43,712 <sup>a</sup>
TQ_EtOH	7,923 <sup>gh</sup>	13,25 <sup>f</sup>	18,19 <sup>e</sup>	21,90 <sup>d</sup>	28,14 <sup>c</sup>
CV	10,79%				
LSD 0,05%	3,699				

**Ghi chú:** Trong cùng Bảng, các số trung bình theo sau bởi một hoặc những chữ cái giống nhau thì khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở mức ý nghĩa 0,05% bằng phép thử LSD

Qua kết quả thể hiện ở Bảng 5, ở thân Dứa Tắc Cậu có khả năng kháng oxy hóa cao hơn so với thịt quả, cao hơn 1,5 lần (nồng độ 400 µg/mL) và 1,6 lần ở nồng độ 500 µg/mL. Khi gia

tăng nồng độ từ 100-500 µg/mL thì khả năng kháng oxy của cả 2 loại cao chiết tăng theo nhưng ở mẫu Thân Dứa (T\_EtOH) tăng mạnh hơn mẫu thịt quả Dứa Tắc Cậu. Hossain and Rahman, 2011, đã nghiên cứu khả năng kháng oxy hóa của thịt quả Dứa khi trích với dung môi methanol, ethyl acetate và nước, cho kết quả cao chiết có khả năng kháng oxy hóa trên ba

loại cao chiết theo thứ tự tăng dần là: metanol > ethyl acetate > chiết nước. Tuy nhiên nhóm tác giả chưa nghiên cứu khả năng kháng oxy hóa ở thịt quả Dứa so với các bộ phận khác trong cây.

Hoạt tính kháng oxy hóa của các cao chiết thân và thịt quả cây Dứa được đánh giá qua khả năng khử gốc tự do DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) và khả năng khử ion  $Fe^{3+}$  thành  $Fe^{2+}$ . Khả năng kháng oxy của cao chiết được thể hiện qua giá trị  $IC_{50}$ , tại nồng độ mẫu đó ức chế được 50% gốc tự do. Giá trị  $IC_{50}$  càng thấp mẫu sẽ có hoạt tính kháng oxy hóa càng cao và ngược lại.

**Bảng 6.** Kết quả khảo sát khả năng kháng oxy hóa của 2 nghiệm thức cao chiết

Tên nghiệm thức	$IC_{50}$ DPPH ( $\mu\text{g/mL}$ )	$IC_{50}$ khử sắt ( $\mu\text{g/mL}$ )
T_EtOH	567,1 $\pm$ 28,75 <sup>b</sup>	1983,482 $\pm$ 1,73 <sup>b</sup>
TQ_EtOH	962,3 $\pm$ 78,47 <sup>c</sup>	3047,279 $\pm$ 59,24 <sup>c</sup>
Acid ascorbic	101,8 $\pm$ 0,22 <sup>a</sup>	11,014 $\pm$ 0,47 <sup>a</sup>

**Ghi chú:** Trong cùng một cột, các số trung bình theo sau bởi một hoặc những chữ cái giống nhau thì khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở mức ý nghĩa 0,05% bằng phép thử LSD

Kết quả từ Bảng 6 cho thấy cả 2 nghiệm thức đều có khả năng kháng oxy hóa. Nghiệm thức TQ\_EtOH cho khả năng kháng thấp hơn nghiệm thức T\_EtOH trên cả 2 phương pháp kháng oxy hóa, cả 2 nghiệm thức đều cho khả năng kháng thấp hơn so với Vitamin C.

Đối với khả năng bắt gốc tự do DPPH so sánh với kết quả của Shete Wadkar, 2015, nghiên cứu trên lá và củ của hai loài cây *Amorphophallus konkanensis* và *Amorphophallus bulbifer* (họ Araceae) ly trích với dung môi là ethanol 90% với giá trị  $IC_{50}$  lần lượt là 2700  $\mu\text{g/mL}$  và 3020  $\mu\text{g/mL}$  cho thấy khả năng kháng oxy hóa của mẫu Thân và mẫu Thịt quả Dứa Tắc Cậu cao hơn. Kết quả này cũng cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Văn Bản và Huỳnh Thanh Duy, 2018, trên bẹ cây môn ngứa ly trích bằng ethanol 96% có kết hợp đánh sóng siêu âm trong 60 phút ở 42°C có khả năng bắt gốc tự do DPPH với  $IC_{50}$  là 1947  $\pm$  109,4  $\mu\text{g/mL}$ . Thêm vào đó, kết quả nghiên cứu trên thân và thịt quả Dứa vùng Tắc Cậu cho thấy khả năng kháng oxy hóa cao thông qua chỉ số  $IC_{50}$  so với nghiên cứu của Basu và Das, 2018, trên đối tượng cây *Colocasia esculenta*, ly trích bằng phương pháp Soxhlet và sử dụng dung môi ethanol cho giá trị  $IC_{50}$  là 1343,88  $\mu\text{g/mL}$ . Khi so sánh giữa 2 nghiệm thức cao chiết với nhau thì nghiệm thức cho giá  $IC_{50}$  thấp nhất là T\_EtOH ( $IC_{50}$  = 567,1  $\pm$

28,75  $\mu\text{g/mL}$ ) đồng nghĩa với việc cho khả năng kháng oxy hóa tốt hơn so với nghiệm thức TQ\_EtOH ( $IC_{50}$  = 962,3  $\pm$  78,47  $\mu\text{g/mL}$ ). Năng lực khử của các hợp chất thực vật có hoạt tính sinh học phản ánh khả năng kháng oxy hoá thông qua khả năng cho năng lượng điện tử. Các hợp chất chống oxy hóa làm giảm sự hình thành sắt ( $Fe^{3+}$ ) thành dạng sắt ( $Fe^{2+}$ ) do khả năng khử của chúng. Độ hấp thụ càng cao cho thấy năng lực khử càng mạnh.

#### IV. KẾT LUẬN

Cao chiết thân và thịt quả Dứa ở Tắc Cậu, Kiên Giang có chứa hầu hết các hợp chất thực vật phổ biến như Phenol và tannin, Flavonoid, Quinone, quinone, Coumarin, và alkaloid. Hàm lượng polyphenol tổng ở nghiệm thức T\_EtOH và nghiệm thức TQ\_EtOH lần lượt là 159,519  $\pm$  0,066 mg GAE/g và 25,710  $\pm$  0,009 mg GAE/g. Khả năng kháng oxy hóa ở nghiệm thức T\_EtOH cao hơn nghiệm thức TQ\_EtOH. Nghiệm thức T\_EtOH cho khả năng kháng 50% với DPPH và khử sắt lần lượt là 567,1  $\pm$  28,75 và 1983,482  $\pm$  1,73  $\mu\text{g/mL}$ , TQ\_EtOH 962,3  $\pm$  78,47 và 3047,279  $\pm$  59,24  $\mu\text{g/mL}$ .

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Phạm Tuệ Hưng, Nguyễn Thị Mỹ Hạnh, Quách Ngô Diễm Phương**, Nghiên cứu hoạt tính kháng khuẩn, kháng oxi hóa, ức chế tyrosinase của cao ethanol chiết xuất từ cây Huỳnh Anh (*Allamanda nerifolia*) Science & Technology Development, 2014. Vol 17, No.T3- 2014 p. 62-70.
2. **Đề án số 45/ĐA-SKHCHN**, Danh mục các nguồn gen bảo tồn ở tỉnh Kiên Giang bắt đầu từ năm 2014. Sở Khoa học Công nghệ tỉnh Kiên Giang, ngày 11 tháng 4 năm 2014.
3. **Nguyễn Văn Bản, et al.**, Khảo sát hàm lượng polyphenol, saponin, hoạt tính kháng oxy hóa và kháng khuẩn từ cao chiết bẹ và củ rễ cây môn ngứa (*Colocasia esculenta*). Tạp chí Khoa học và Công nghệ nông nghiệp, 2018. Tập 2 (3).
4. **Hassan, A., Z. Othman, and J. Siriphanich, Pineapple (*Ananas comosus* L. Merr.)**, in Postharvest biology and technology of tropical and subtropical fruits. 2011, Elsevier. p. 194-218e.
5. **Morton, F.J., Pineapple (*Ananas comosus*)**. Fruits of warm climates, 2007. 137: p. 18-28.
6. **Ivanova, N.N., et al.**, [Pineapple juice nutritional profile]. Vopr Pitan, 2019. 88(2): p. 73-82.
7. **Zinatloo-Ajabshir, S., M.S. Morassaei, and M. Salavati-Niasari**, Facile synthesis of Nd<sub>2</sub>Sn<sub>2</sub>O<sub>7</sub>-SnO<sub>2</sub> nanostructures by novel and environment-friendly approach for the photodegradation and removal of organic pollutants in water. Journal of environmental management, 2019. 233: p. 107-119.
8. **Long, R., et al.**, Molecularly imprinted polymers coated CdTe quantum dots with controllable particle size for fluorescent determination of p-coumaric acid. Talanta, 2019. 196: p. 579-584.

## KHẢO SÁT CHỈ SỐ PHÁT TRIỂN CƠ THỂ CỦA TRẺ GIAI ĐOẠN 0 – 5 TUỔI TRÊN ĐỊA BÀN QUẬN HÀ ĐÔNG, THÀNH PHỐ HÀ NỘI

Thiều Ban Trang\*, Phạm Thế Tài\*, Trần Ngọc Anh\*, Muneko Nishijo\*\*, Phạm Ngọc Thảo\*, Đỗ Trung Hiếu\*, Nguyễn Thành Công\*, Phạm Đình Thuật\*, Đặng Đức Thông\*, Trần Vũ Đức Anh\*

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Các chỉ số phát triển cơ thể trong giai đoạn đầu đời của trẻ rất quan trọng, có liên quan đến sự phát triển thể chất cũng như khả năng trí tuệ và tình trạng sức khỏe sau này. Nghiên cứu được tiến hành để đánh giá các chỉ số phát triển cơ thể của trẻ em tại thời điểm mới sinh và 5 tuổi ở Hà Đông, đồng thời xác định một số yếu tố liên quan. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu theo dõi dọc trên 150 cặp bà mẹ - em bé sinh sống tại Hà Đông. Các chỉ số chiều cao, cân nặng, chu vi vòng đầu và BMI của trẻ được đo tại thời điểm khi sinh và 5 tuổi. Các chỉ số này được chuẩn hóa theo tuổi (z-score) và được so sánh với chỉ số tham chiếu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO). **Kết quả:** Tại thời điểm mới sinh, chỉ số z-score của chiều cao cơ thể >0, nhưng chỉ số z-score vòng đầu ở trẻ trai và gái lần lượt là -1,3 và -1,5. Tại thời điểm 5 tuổi, các chỉ số z-score tiệm cận về đường chuẩn, nhưng có xu hướng thấp hơn so với chỉ số của WHO. Chiều cao của mẹ tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với cân nặng, chiều cao, chu vi vòng đầu của trẻ gái và với chiều cao của trẻ trai. Tuổi thai tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với chu vi vòng đầu và BMI ở trẻ trai. Đối với trẻ trai, chiều cao và cân nặng khi mới sinh tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với hầu hết các chỉ số cơ thể tại thời điểm 5 tuổi. Đối với trẻ gái, chu vi vòng đầu khi sinh tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với chiều cao của trẻ lúc 5 tuổi. **Kết luận:** Đối với trẻ em ở Hà Đông, các chỉ số cơ thể thời điểm mới sinh và 5 tuổi có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với chỉ số của WHO. Vì thế, việc xây dựng chỉ số cơ thể chuẩn hóa của trẻ em Việt Nam là cần thiết.

### SUMMARY

#### STUDY OF BODY DEVELOPMENT INDICATORS IN CHILDREN AGED 0-5 YEARS IN HA DONG DISTRICT, HA NOI CITY

**Introduction:** The body sizes in early childhood are very important, related to physical development as well as intellectual abilities and later health status. This study was conducted to assess the physical development indexes of children at birth and 5 years of age in Ha Dong, and identify some related factors. **Methods:** Total 150 pairs of mothers – infants living in Ha Dong district were recruited. The height, weight

and head circumference of infants and BMI were measured at birth (0 month) and 5 years of age. These indicators were normalized by age (z-score) and compared with the reference indexes of the World Health Organization (WHO). **Results:** At the time of birth, the z-score of body height was > 0, but the z-score of head circumference of boys and girls were -1,3 and -1,5, respectively. At age 5, z-scores were close to the reference baselines, but tend to be lower than those of WHO. Maternal height was positively and significantly correlated with girls' weight, height, head circumference and boys' height. Gestational age was positively correlated with boys' head circumference and BMI. For boys, height and weight at birth were positively correlated with most body parameters at age 5. For girls, the head circumference at birth was positively correlated with the height of children at 5 years old. **Conclusion:** For children in Ha Dong, the body indicators at birth and 5 years of age were significantly different from the reference indexes of WHO. Therefore, it is necessary to build standardized physical indexes for Vietnamese children.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các chỉ số cơ thể như cân nặng, chiều cao, chu vi vòng đầu trong giai đoạn đầu đời của trẻ rất quan trọng, có liên quan đến sự phát triển thể chất cũng như khả năng trí tuệ và tình trạng sức khỏe sau này. Các nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra mối liên quan giữa cân nặng khi sinh với các bệnh lý chuyển hóa và nội tiết như béo phì<sup>[1]</sup>, tiểu đường tuýp 2<sup>[2]</sup>. Việc theo dõi sự tăng trưởng của trẻ cần được tiến hành thường xuyên. Tăng trưởng quá chậm hoặc quá nhanh đều có nguy cơ ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe của trẻ, bao gồm rối loạn di truyền, bệnh mạn tính, nhiễm trùng, truyền nhiễm.

Năm 2006, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã công bố các giá trị tham chiếu của các chỉ số tăng trưởng cho trẻ em từ 0-5 tuổi, bao gồm chiều cao, cân nặng, chu vi đầu và một số chỉ số khác<sup>[3]</sup>. Dữ liệu này đã được nhiều quốc gia, đặc biệt là các nước đang phát triển sử dụng làm chỉ số tham khảo khi đánh giá sự phát triển thể chất của trẻ em. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, một số nghiên cứu thống kê chỉ ra rằng chỉ số phát triển của trẻ mang tính đặc trưng cho từng chủng tộc, khu vực địa lý, điều kiện kinh tế- xã hội của mỗi quốc gia, nên việc áp dụng các chỉ số của WHO có thể dẫn đến những đánh giá nguy cơ không chính xác<sup>[4]</sup>. Do đó, nghiên

\*Học viện Quân y

\*\*Đại học Y khoa Kanazawa, Nhật Bản

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thế Tài

Email: phamthetai@vmmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 25/6/2020

Ngày phản biện khoa học: 20/7/2020

Ngày duyệt bài: 5/8/2020

cứu này được thực hiện nhằm đánh giá các chỉ số phát triển thể chất của trẻ em tại thời điểm mới sinh và 5 tuổi ở Hà Đông, so sánh với các chỉ số tương ứng của WHO và xác định các yếu tố liên quan đến sự tăng trưởng thể chất của trẻ.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Địa điểm và đối tượng nghiên cứu.

Nghiên cứu được tiến hành tại 11 phường thuộc quận Hà Đông, thành phố Hà Nội, bao gồm: Quang Trung, Nguyễn Trãi, Vạn Phúc, Phúc La, Mộ Lao, Văn Quán, La Khê, Mộ Lương, Kiến Hưng, Yên Nghĩa, Phú La.

Tổng số 150 cặp bà mẹ - em bé đến sinh tại khoa Sản, bệnh viện 103 trong khoảng thời gian từ tháng 5 đến tháng 9 năm 2014 và thỏa mãn các tiêu chuẩn sau được đưa vào nghiên cứu: 1) Sống tại 11 phường nói trên thuộc quận Hà Đông, thành phố Hà Nội trong khoảng thời gian ít nhất là 1 năm trước khi được đưa vào nghiên cứu; 2) Không có tai biến, biến chứng trong quá trình sinh và trong thời gian nằm viện; 3) Sau khi sinh tiếp tục cư trú trên địa bàn các phường thuộc quận Hà Đông. Các bà mẹ và gia đình được giải thích, cung cấp đầy đủ các thông tin, và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng y đức của Đại học y khoa Kanazawa, Nhật Bản.

### 2.2. Thu thập các thông tin cơ bản về đặc điểm bố mẹ và trẻ.

Các thông tin về bố mẹ như tuổi, chiều cao, cân nặng trước khi sinh của mẹ, trình độ học vấn, thu nhập hằng tháng của gia đình và thông tin về trẻ như tuổi thai (tính theo tuần), giới tính, thứ tự con được thu thập bằng bộ câu hỏi phỏng vấn trực tiếp.

### 2.3. Xác định các chỉ số đánh giá phát triển cơ thể của trẻ.

Các chỉ số cơ thể của trẻ được đo tại 2 thời điểm là khi mới sinh và 5 tuổi. Tại thời điểm mới sinh, nhân viên y tế khoa Sản, bệnh viện 103 thực hiện cân đo trong thời gian tại bệnh viện. Khi trẻ được 5 tuổi, khảo sát được tiến hành tại các trạm y tế phường nơi trẻ sinh sống. Nhóm nghiên cứu tiến hành đo các chỉ số cơ thể của trẻ.

Tại thời điểm mới sinh, chiều cao của trẻ được đo bằng thước mềm, bàn rộng, không gây

kích ứng da, có độ chính xác 0,1cm. Trẻ được đặt nằm ngửa, ngay ngắn, duỗi thẳng hai chân trên thước đo, bàn chân vuông góc với mặt thước, đỉnh đầu trẻ chạm vào mốc 0 của thước. Đánh dấu điểm gót bàn chân trẻ chạm trên mặt thước. Chiều dài của trẻ được tính từ đỉnh đầu đến gót chân. Tại thời điểm 5 tuổi, chiều cao của trẻ được xác định bằng thước đứng, có độ chính xác 0,1 cm. Cân nặng cơ thể của trẻ được đo bằng cân điện tử, độ chính xác tới 2 g. Trước khi đo, trẻ được cởi bớt quần áo và bím lót, chỉ mặc một lớp quần áo mỏng. Chu vi vòng đầu được đo bằng thước dây độ chính xác 0,1cm. Thước được quấn quanh đầu trẻ sao cho mép dưới thước đi qua bờ trên của hai tai, bờ trên cung lông mày, vòng qua trán và qua đỉnh chẩm. Tất cả các dụng cụ đo được cung cấp bởi hãng Seca (Đức) và đã được chuẩn hóa cho nghiên cứu y học (Hình 1).

Các chỉ số phát triển cơ thể của trẻ được chuyển đổi sang điểm z (z-score) để hiệu chỉnh cho tuổi theo hướng dẫn của của Tổ chức y tế thế giới (WHO)<sup>[3]</sup>. Điểm z-score là số đơn vị độ lệch chuẩn (SD) so với giá trị tham chiếu trung bình của WHO (z-score trung bình = 0).



**Hình 1.** Bộ công cụ đo chỉ số cơ thể của trẻ: (A) thước đo chiều cao, (B) cân đo trong lượng cơ thể, (C) thước đo chu vi vòng đầu

### 2.4. Xử lý số liệu.

Số liệu được nhập vào Excel 2013 và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. So sánh chỉ số cơ thể của trẻ tại Hà Đông với chỉ số chuẩn của WHO bằng phương pháp One Sample T- test giữa giá trị trung bình của mẫu nghiên cứu với hằng số chuẩn. Mỗi liên quan giữa đặc điểm của bố mẹ với sự phát triển của trẻ được phân tích bằng tương quan Spearman's rho. Sự khác biệt hoặc tương quan có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1.** Đặc điểm của bố mẹ

Thông tin	Trẻ trai		Trẻ gái		Toàn bộ	
	TB, %	SD	TB, %	SD	TB, %	SD
<b>Đặc điểm của mẹ</b> : Tuổi (năm)	28,4	3,7	26,9	3,4	27,6	3,6
Học vấn (năm)	14,7	2,4	14,2	4,0	14,4	3,3
Cân nặng(kg)	61,2	9,2	60,4	7,0	60,9	8,1
Chiều cao (cm)	157,3	4,7	157,9	5,0	157,6	4,8

BMI	24,7	3,2	24,2	2,5	24,5	2,9
Tuần thai	39,4	1,0	39,0	1,1	39,2	1,1
Tỷ lệ sinh con đầu (%)	36,5		44,2		41,8	
Tỷ lệ đẻ thường (%)	77,6		84,2		81,1	
<b>Đặc điểm của bố:</b> Tuổi (năm)	31,6	4,9	30,9	4,7	31,3	4,8
Học vấn (năm)	13,9	3,8	13,7	4,5	13,8	4,2
Thu nhập gia đình (triệu/ tháng)	15,0	9,9	14,5	8,8	14,7	9,3

Viết tắt: TB, trung bình; BMI, chỉ số khối cơ thể; SD, độ lệch chuẩn

Một số đặc điểm của bố mẹ nhóm trẻ trai, trẻ gái, và toàn bộ được trình bày trong bảng 1. Độ tuổi trung bình và số năm đi học của mẹ tương ứng là 27,6 tuổi và 14,4 năm. Cân nặng, chiều cao và chỉ số BMI trước sinh của mẹ lần lượt là 60,6kg, 157,4 cm và 24,5. Tuổi thai trung bình là 39,2 tuần. Bà mẹ sinh con đầu lòng chiếm 41,8% và tỷ lệ sinh thường là 81,1%. Tuổi trung bình của bố và số năm đi học lần lượt là 31,3 tuổi và 13,8 năm. Thu nhập trung bình của gia đình (thu nhập của cả bố và mẹ) khoảng 14,7 triệu đồng/tháng.

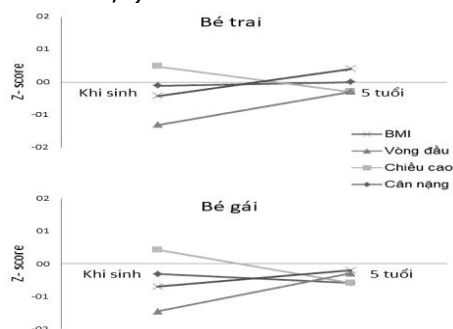
**Bảng 2.** Chỉ số cơ thể của trẻ trai và trẻ gái tại thời điểm mới sinh và 5 tuổi

Chỉ số cơ thể	Trẻ trai				Trẻ gái			
	TB	SD	Z-score	p	TB	SD	Z-score	p
<b>Mới sinh</b>								
Cân nặng (kg)	3,3	0,5	-0,1	0,39	3,1	0,4	-0,3	< 0,01
Chiều cao (cm)	50,8	0,7	0,5	< 0,01	49,9	2,5	0,4	< 0,01
Vòng đầu (cm)	32,8	1,7	-1,3	< 0,01	32,2	1,7	-1,5	< 0,01
BMI	12,8	1,6	-0,4	< 0,01	12,4	1,3	-0,7	< 0,01
<b>5 năm tuổi</b>								
Cân nặng (kg)	18,5	3,2	0,0	0,95	17,0	2,7	-0,6	< 0,01
Chiều cao (cm)	107,7	4,0	-0,3	0,01	105,8	4,7	-0,6	< 0,01
Vòng đầu (cm)	50,2	1,6	-0,3	0,02	49,4	1,4	-0,3	0,02
BMI	15,9	1,9	0,4	0,04	15,1	1,5	-0,2	0,18

**Viết tắt:** TB, trung bình; SD, độ lệch chuẩn; BMI, chỉ số khối cơ thể; Z-score, điểm chuẩn hóa theo độ tuổi theo hướng dẫn của tổ chức y tế thế giới; p, so sánh với giá trị trung bình Z-score = 0 đã chuẩn hóa theo tuổi của Tổ chức y tế thế giới bằng phân tích One Sample T- test.

Bảng 2 cho thấy các chỉ số cân nặng, chiều cao, chu vi vòng đầu, BMI và điểm z-score tại thời điểm mới sinh và thời điểm 5 tuổi của trẻ trai và trẻ gái. Tại thời điểm mới sinh, so với giá trị trung bình của tổ chức y tế thế giới, chiều cao của trẻ cao hơn, nhưng chu vi vòng đầu và BMI thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Đặc biệt, điểm z-score của chu vi vòng đầu của trẻ trai và gái tương đối thấp, lần lượt là -1,3 và -1,5. Cân nặng trung bình của trẻ trai là 3,3 kg, không khác biệt so với chỉ số của WHO ( $p=0,39$ ), nhưng của trẻ gái là 3,1 kg, thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Tại thời điểm 5 tuổi, cân nặng của trẻ trai tăng lên 18,5 kg, bằng với giá trị trung bình của WHO (z-score = 0), nhưng cân nặng của trẻ gái vẫn thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với chỉ số của WHO (z-score = -0,6,  $p < 0,01$ ). Ngược lại, so với thời điểm mới sinh, chiều cao trung bình của trẻ trai và trẻ gái lần lượt là 107,7 cm và 105,8 cm, đều thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với

chỉ số của WHO ( $p < 0,01$ ). Chu vi vòng đầu của trẻ trai và trẻ gái tăng lên lần lượt là 50,2 cm và 49,4 cm, mặc dù vẫn thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với chỉ số của WHO, nhưng khoảng cách khác biệt đã được rút ngắn (z-score của cả hai nhóm trẻ là -0,3).



**Hình 2.** Sự thay đổi chỉ số Z-score từ khi mới sinh đến 5 tuổi ở trẻ trai và trẻ gái

Hình 2 cho thấy xu hướng thay đổi các chỉ số z-score giữa hai thời điểm khi mới sinh và khi trẻ được 5 tuổi. Nhìn chung, tại thời điểm mới sinh, các chỉ số z-score của cân nặng, chiều cao, chu vi vòng đầu và BMI tương đối phân tán ở cả trẻ trai và trẻ gái. Tuy nhiên, tại thời điểm 5 tuổi, các chỉ số này có xu hướng hội tụ lại quanh đường chuẩn z-score= 0.

**Bảng 3.** Tương quan giữa đặc điểm của bố mẹ với các chỉ số cơ thể của trẻ tại thời điểm 5 tuổi

	Trẻ trai				Trẻ gái			
	Cân nặng (r)	Chiều cao(r)	Vòng đầu(r)	BMI (r)	Cân nặng(r)	Chiều cao (r)	Vòng đầu (r)	BMI (r)
<b>Đặc điểm của mẹ</b>								
Tuổi	-0,09	0,14	-0,01	-0,19	0,02	0,13	-0,02	-0,06
Học vấn	-0,19	0,02	-0,12	-0,21	0,09	0,05	0,05	-0,03
Cân nặng	0,16	0,21	0,19	0,20	0,18	0,30*	0,15	0,09
Chiều cao	0,19	0,34*	0,18	0,13	0,52**	0,27*	0,29*	0,02
BMI	0,14	0,16	0,17	0,17	-0,16	0,15	-0,04	0,07
Tuần thai	0,17	0,09	0,32*	0,28*	-0,04	-0,11	-0,24	-0,32
<b>Đặc điểm của bố</b>								
Tuổi	-0,11	-0,01	-0,12	-0,08	0,22	0,10	0,17	0,10
Học vấn	-0,02	0,2	0,04	-0,02	0,29*	0,18	0,21	0,09
Thu nhập gia đình	0,07	0,14	0,15	0	0,04	0,08	-0,08	-0,10

Tên viết tắt: r: hệ số tương quan của Spearman's rho; BMI: chỉ số khối cơ thể; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

Mỗi tương quan giữa đặc điểm của bố mẹ và chỉ số cơ thể của trẻ tại thời điểm 5 tuổi được trình bày trong bảng 3. Mỗi tương quan giữa chiều cao của mẹ với các chỉ số cơ thể của trẻ là rõ nhất, đặc biệt là với trẻ gái. Cụ thể, chiều cao của mẹ tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với cân nặng, chiều cao, chu vi vòng đầu của trẻ gái và với chiều cao của trẻ trai. Ngoài ra, cân nặng của mẹ tương quan thuận với các chỉ số cơ

thể của trẻ trai và trẻ gái, trong đó mỗi tương quan với chiều cao trẻ gái có ý nghĩa thống kê. Tuổi thai tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với chu vi vòng đầu và BMI ở trẻ trai, nhưng không tương quan có ý nghĩa thống kê với các chỉ số cơ thể ở trẻ gái. Các đặc điểm của bố không tương quan với các chỉ số cơ thể của trẻ, ngoại trừ học vấn của bố tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với cân nặng của trẻ gái.

**Bảng 4.** Tương quan giữa chỉ số kích thước cơ thể trẻ tại thời điểm mới sinh và tại thời điểm 5 tuổi

Chỉ số mới sinh	Trẻ trai 5 tuổi				Trẻ gái 5 tuổi			
	Cân nặng(r)	Chiều cao(r)	Vòng đầu(r)	BMI (r)	Cân nặng(r)	Chiều cao (r)	Vòng đầu (r)	BMI (r)
Cân nặng	0,41**	0,39**	0,26	0,38**	0,18	0,22	0,03	-0,08
Chiều cao	0,38**	0,34*	0,31*	0,33*	0,19	0,08	0,14	-0,02
Vòng đầu	0,16	0,22	0,21	0,16	0,15	0,37**	0,14	0,13
BMI	0,27	0,28	0,13	0,25	-0,09	0,09	-0,08	0,04

Tên viết tắt: r: hệ số tương quan của Spearman's rho; BMI: chỉ số khối cơ thể; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

Cụ thể, đối với bé trai, chiều cao và cân nặng khi mới sinh tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với hầu hết các chỉ số cơ thể tại thời điểm 5 tuổi. Vòng đầu và chỉ số BMI mới sinh tương quan thuận với tất cả các chỉ số cơ thể tại thời điểm 5 tuổi, tuy nhiên các mối tương quan này không có ý nghĩa thống kê. Đối với trẻ gái, chu vi vòng đầu khi sinh tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với chiều cao của trẻ lúc 5 tuổi, các mối tương quan khác không có ý nghĩa thống kê.

#### IV. BÀN LUẬN

Đây là một nghiên cứu đánh giá chỉ số cơ thể của trẻ em trên địa bàn quận Hà Đông tại hai thời điểm khi mới sinh và lúc 5 tuổi. Các trẻ đều sinh đủ tháng và không có các biến chứng trong quá trình sinh tại bệnh viện, nên có thể đại diện cho các trẻ em nói chung trong cộng đồng ở khu vực Hà Nội. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy các chỉ số khi mới sinh và lúc 5 tuổi sau khi hiệu

chỉnh có sự khác biệt tương đối lớn so với chỉ số tham chiếu của WHO, thể hiện qua điểm z-score khác biệt có ý nghĩa thống kê so với giá trị chuẩn hóa trung bình (giá trị 0). Tại thời điểm mới sinh, chỉ số z-score của chiều cao cơ thể  $> 0$ , nhưng chỉ số vòng đầu rất thấp ở cả trẻ trai và gái (z-score = -1,3 ở bé trai và -1,5 ở bé gái). Tại thời điểm 5 tuổi các giá trị điểm z-score tiệm cận về đường chuẩn, nhưng nhìn chung đều thấp hơn so với chỉ số của WHO. Chỉ số cơ thể trẻ em từ 0-5 tuổi của WHO được xây dựng từ dữ liệu của một số quần thể dân cư nhất định trên thế giới với đặc điểm khí hậu, địa lý, văn hóa, chủng tộc đa dạng và ảnh hưởng đến các chỉ số nhân trắc. Điều đó dẫn đến việc áp dụng các chỉ số của WHO vào một quốc gia cụ thể sẽ có sự khác biệt nhất định. Đối với trẻ em ở Hà Đông phát triển bình thường, các chỉ số cơ thể có xu hướng thấp hơn so với chỉ số của WHO. Vì thế, việc xây dựng chỉ số cơ thể chuẩn hóa của

trẻ em Việt Nam là cần thiết.

Khi nghiên cứu về mối liên quan giữa đặc điểm bố mẹ với chỉ số thể lực của trẻ, sự ảnh hưởng của các yếu tố trên với sự tăng trưởng của trẻ là không giống nhau ở mỗi giai đoạn. Ở thời điểm khi sinh, các đặc điểm như tuổi mẹ, cân nặng của mẹ, tuổi thai và thứ tự con có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với các chỉ số phát triển thể chất của trẻ. Một số nghiên cứu cũng chỉ ra mối liên quan giữa cân nặng trẻ sơ sinh với các yếu tố khác như trình độ học vấn, nghề nghiệp của mẹ, mức độ tăng cân hay sự phơi nhiễm các hóa chất độc hại, dioxin trong khi mang thai<sup>[5]</sup>. Trong một nghiên cứu trước đây của chúng tôi đánh giá phát triển của nhóm trẻ này giai đoạn từ 0-6 tháng tuổi thấy rằng quá trình phát triển trẻ luôn có mối liên quan với những đặc điểm nhân trắc, điều kiện kinh tế, xã hội, trình độ học vấn của bố mẹ<sup>[6]</sup>. Điều này cho thấy sự cần thiết phải khám thai định kỳ cũng như chế độ chăm sóc tốt cho phụ nữ đang mang thai để có một thai kỳ đủ tháng, và thai nhi phát triển khỏe mạnh.

Tốc độ tăng trưởng các chỉ số cơ thể một cách bất thường trong những năm đầu đời đã được chứng minh là làm tăng các tình trạng bệnh lý trong giai đoạn này cũng như ở tuổi thiếu niên. Gần đây, một phân tích tổng hợp trên 643.902 người trưởng thành đã kết luận cân nặng khi sinh > 4000 g có liên quan đến việc tăng nguy cơ béo phì<sup>[7]</sup>, tăng triglyceride máu và các nguy cơ bệnh lý tim mạch. Các trẻ sinh non có các chỉ số cơ thể thấp khi mới sinh bị chậm phát triển trí tuệ như gặp khó khăn trong việc đọc, viết và tính toán ở độ tuổi đi học<sup>[8]</sup>.

Vì vậy, theo dõi các chỉ số phát triển thể lực của trẻ em từ khi sinh và những năm đầu đời là cần thiết. Cần có nghiên cứu khảo sát trong cộng

đồng quy mô lớn để xây dựng những chỉ số phát triển cơ thể chuẩn hóa trên trẻ em Việt Nam.

## V. KẾT LUẬN

Đối với trẻ em ở Hà Đông, các chỉ số cơ thể thời điểm mới sinh và 5 tuổi có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với chỉ số của WHO. Vì thế, việc xây dựng chỉ số cơ thể chuẩn hóa của trẻ em Việt Nam là cần thiết.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yu Z.B., Han S.P., Zhu G.Z., Zhu C., Wang X.J., Cao X.G., et al., Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis, *Obes. Rev.* 12 (2011) 525–542.
2. Zimmermann E., Gamborg M., Sørensen T.I.A., Baker J.L., Sex differences in the association between birth weight and adult type 2 diabetes, *Diabetes* 64 (2015) 4220–4225.
3. WHO (2009). WHO Child Growth Standards: Methods and development. [http://www.who.int/childgrowth/publications/technical\\_report\\_velocity/en/](http://www.who.int/childgrowth/publications/technical_report_velocity/en/) (Retrieved February 15, 2018).
4. Valerie N, Anuradha R. Worldwide variation in human growth and the World health Organization growth standards: a systematic review. *BMJ open* 2014;4:e003735. Doi :10.1136/bmjopen-2013-003735.
5. Phạm Thế Tài, Muneko Nishijo, Trần Nghi Ngọc et al. (2016), "Effects of perinatal dioxin exposure on development of children during the first 3 years of life", *The journal of Pediatrics*.
6. Phạm Thế Tài, Thiệu Ban Trang, Phạm Ngọc Thảo, Muneko Nishijo, Hoàng Văn Lương: Nghiên cứu sự phát triển thể lực của trẻ từ 0-6 tháng tuổi ở Hà Đông.
7. Schellong K, Schulz S, Harder T, Plogemann A. Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PLoS One.* 2012;7:e47776.
8. Bowen JR, Gibson FL, Hand PJ. Educational outcome at 8 years for children who were born extremely prematurely: a controlled study. *J Paediatr Child Health* 2002;38:438-44.

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG SỐT RÉT TRẺ EM

Hà Mạnh Tuấn\*

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Sốt rét trẻ em vẫn còn là vấn đề sức khỏe quan trọng. Đánh giá lại các biểu hiện của sốt rét trẻ em sẽ giúp cho việc phát hiện bệnh bệnh sớm và kiểm soát bệnh hiệu quả hơn. **Thiết kế nghiên cứu:**

\*Đại học Y Dược

Chịu trách nhiệm chính: Hà Mạnh Tuấn

Email: hamanhtuan@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 29.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 30.7.2020

Ngày duyệt bài: 10.8.2020

**cứu:** nghiên cứu mô tả loạt ca dựa trên hồ sơ bệnh án của bệnh nhi từ 1 tháng đến 15 tuổi được chẩn đoán là sốt rét bằng phết máu ngoại vi hoặc xét nghiệm chẩn đoán nhanh phát hiện kháng nguyên sốt rét. **Kết quả:** Có 47 trường hợp được đưa vào nghiên cứu. Tỷ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn nữ 1,6 lần. Tuổi mắc bệnh trung vị là 79 (49 – 137) tháng. Triệu chứng thường gặp là sốt (100%), gan to (64,3%), lách to (64,3%), thiếu máu (48,9%), rối loạn tiêu hóa (17,0%). Các bất thường về cận lâm sàng phổ biến là thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng men gan, tăng CRP. Nguyên nhân gây sốt rét chủ yếu là do *P.falciparum* (72,7%), *P.vivax* (25,0%). **Kết luận:** Bệnh cảnh lâm

sàng và cận lâm sàng của sốt rét hiện tại đã có khác biệt so với trước đây, có thể bỏ sót nếu không quan tâm đến. Do đó cần phải tiến hành các xét nghiệm tìm ký sinh trùng sốt rét khi bệnh cảnh lâm sàng gợi ý như sốt kèm theo thiếu máu, gan hay lách to.

**Từ khóa:** sốt rét; trẻ em.

## SUMMARY

### CLINICAL AND LABORATORY

#### CHARACTERISTICS OF MALARIA IN CHILDREN

**Background:** Malaria is still an important health problem in children. A review of its manifestation will help early detection and better control of malaria in children. **Study design:** A case serial study was carried out based on medical records of patients aging from 1 month to 15 years old who were diagnosed malaria with blood smear or rapid diagnostic test for malaria. **Results:** There were 47 cases enrolled in the study. The morbidity in male was 1.6 higher than in female. The mean age of malaria in children was 79 (49 – 137) months. The common clinical signs of malaria were fever (100%), enlarged liver (64.3%), enlarged spleen (64.3%), anemia (48.9%), and gastrointestinal disorders (17.0%). The common laboratory abnormalities in severe malaria were anemia, thrombocytopenia, increased liver enzymes, and high CRP level. The malaria in children was mainly caused by *P.falciparum* (72.7%), and *P.vivax* (25.0%). **Conclusion:** The clinical and laboratory manifestations of malaria have been different from the past, which is ignored if not interested in. So, it is necessary to conduct tests for malaria when clinical settings suggest malaria as fever accompanied by enlarged liver or enlarged spleen.

**Key words:** malaria; children.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt rét là bệnh truyền nhiễm do ký sinh trùng Plasmodium gây ra, qua trung gian truyền bệnh là muỗi Anopheles. Sốt rét vẫn còn là gánh nặng bệnh tật ở nhiều nước trên thế giới, đặc biệt là trẻ em chiếm tỷ lệ 61% trong tổng số tử vong do sốt rét hàng năm trên toàn thế giới<sup>(6)</sup>. Tại Việt Nam, trong những năm gần đây tỷ lệ mắc và tử vong của sốt rét nói chung và ở trẻ em nói riêng cũng được cải thiện rất nhiều, mặc dầu vậy vẫn còn xuất độ 9 - 15 trên 1000 trẻ dưới 15 tuổi mắc bệnh sốt rét<sup>(2)</sup>. Trong điều kiện hiện nay thì các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của sốt rét ở trẻ em có khác biệt gì so với trước đây hay không?. Nghiên cứu này mô tả các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân sốt rét trẻ em từ năm 2012 – 2019 để đánh giá lại các biểu hiện của sốt rét trẻ em nhằm góp phần phát hiện sớm bệnh và giúp cho việc kiểm soát bệnh hiệu quả hơn.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Dân số nghiên cứu.** Bệnh nhi từ 1 tháng đến 15 tuổi nhập bệnh viện Nhi Đồng 1 và Nhi

Đồng 2 từ 01/01/2012 đến 30/01/2019 với chẩn đoán là sốt rét bằng phết lam máu hoặc xét nghiệm chẩn đoán nhanh<sup>(2)</sup>.

**Thiết kế nghiên cứu.** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca dựa vào hồ sơ bệnh án có mã bệnh tật ICD 10 là sốt rét (B 52). Các hồ sơ sẽ được xem xét và điền phiếu thu thập dữ liệu nếu bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán sốt rét như trên. Cỡ mẫu nghiên cứu là lấy trọn. Phiếu thu thập dữ liệu bao gồm các biến số về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, diễn tiến, điều trị và kết quả cuối cùng của bệnh nhân.

**Xử lý số liệu.** Các biến rời sẽ trình bày theo tỷ lệ phần trăm, các biến liên tục trình bày dưới dạng trung bình  $\pm$  SD. Khi so sánh hai tỷ lệ dùng phép kiểm  $\chi^2$  hay phép kiểm chính xác Fisher khi tần số  $< 5$ , và sử dụng phép kiểm Mann-Whitney cho các biến phi tham số. Giá trị  $p < 0,05$  với kiểm định hai phía được xem là có ý nghĩa thống kê. Các số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 47 trường hợp đủ tiêu chuẩn đưa vào phân tích. Tỷ lệ mắc bệnh sốt rét ở nam cao hơn gần gấp 1,6 lần so với nữ. Tuổi mắc bệnh trung vị là 79 (49 – 137) tháng, tuổi nhỏ nhất là 4 tháng và lớn nhất là 15 tuổi. Thời gian khởi phát triệu chứng đến khi nhập viện với trung vị là 8 (5 – 14) ngày (bảng 1). Chỉ có 46,8% các trường hợp chẩn đoán là sốt rét lúc nhập viện, các trường hợp còn lại trung vị 2 (1 – 3) ngày sau nhập viện mới có chẩn đoán xác định. Các ca sốt rét xảy ra quanh năm, thường tăng cao vào khoảng thời gian từ tháng 11 năm trước đến tháng 2 năm kế tiếp.

**Bảng 1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu**

Đặc điểm	Tần số (%) (n= 47)
<i>Giới:</i> Nam	29 (61,7)
Nữ	18 (38,3)
<i>Tuổi (năm)</i>	
≤ 5	18 (38,3)
> 5	29 (61,7)
Tình trạng dinh dưỡng (theo cân nặng)	
Bình thường	31 (65,9)
Suy dinh dưỡng	16 (34,1)
Thời gian từ lúc khởi phát đến nhập viện (ngày)	8 (5-14)
Nơi cư trú	
Trung – Tây Nguyên	20 (42,6)
Đông Nam bộ	22 (46,8)
TP. Hồ Chí Minh	5 (10,6)

Nghiên cứu này ghi nhận tất cả các bệnh nhân đều có sốt, sốt cơn điển hình chỉ gặp trong 55% các trường hợp. Thời gian sốt thường kéo dài với trung vị là 10 (8 -15) ngày. Bệnh nhân sốt rét có biểu hiện triệu chứng rất đa dạng từ rối loạn tiêu hóa (10 – 17%), đau đầu (15%), co giật (8,5%), thay đổi tri giác (4,2%). Trong đó triệu chứng gan và lách to khá thường gặp (61,7%), kể đến là thiếu máu (48,9%) (bảng 2).

**Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng**

Triệu chứng	Tần số (%) (n=47)
<b>Sốt ≥ 39oC</b>	36 (76,6)
<b>Tính chất sốt</b>	
Thành cơn	26 (55,3)
Sốt kèm lạnh run	20 (42,6)
Liên tục	13 (27,7)
Dao động	3 (6,4)
Không rõ	5 (10,6)
<b>Thời gian sốt (ngày) (trung vị)</b>	10 (8 – 15)
<b>Triệu chứng cơ năng</b>	
Nôn ói	8 (17,0)
Đau đầu	7 (15,2)
Tiêu chảy	6 (12,8)
Đau bụng	5 (10,6)
<b>Triệu chứng thực thể</b>	
Gan to	36 (76,6)
Lách to	30 (63,8)
Gan to và lách to	29 (61,7)
Niêm nhạt	23 (48,9)
Vàng da	4 (8,5)
<b>Co giật</b>	
Co giật toàn thể	4 (8,5)
Co giật khu trú	3 (6,4)
<b>Đánh giá tri giác</b>	
Không rối loạn tri giác	45 (95,8)
Lú lẫn, ngủ gà	2 (4,2)

Đa số các trường hợp có thiếu máu với Hb < 11g/L với tỷ lệ là 87,2% và một tỷ lệ nhỏ là thiếu máu nặng Hb < 5g/L là 6,4%. Tiểu cầu có xu hướng thấp với mức <150.000/mm<sup>3</sup> chiếm tỷ lệ 68,1%. Mức CRP trong máu tăng cao với trung vị 68,1 (41,0 – 121,0) mg/dL. Men gan tăng nhẹ với tỷ lệ AST > 40 UI/L là 44,7%. Có 4 trường hợp có hemoglobin trong nước tiểu (bảng 3).

**Bảng 3. Triệu chứng cận lâm sàng**

Triệu chứng cận lâm sàng	Trung vị (25th - 75th) (n=47)
<b>Công thức máu</b>	
Bạch cầu (1.000 TB/mm <sup>3</sup> )	6,34 (4,75 – 8,41)
Neutrophil máu (1.000 TB/mm <sup>3</sup> )	2,75 (1,68 – 3,67)
Lymphocyte máu (1.000	2,15 (1,31 – 3,53)

TB/mm <sup>3</sup> )	
Eosinophil máu (1.000 TB/mm <sup>3</sup> )	0,07 (0,02 – 0,16)
Monocyte máu (1.000 TB/mm <sup>3</sup> )	0,54 (0,35 – 0,86)
Hemoglobin (g/dL)	8,80 (7,01 – 10,6)
Hematocrit (%)	25,93 (21,47 – 31,80)
MCV (fL)	80,2 (75,5 – 85,6)
MCH (pg)	26,8 (24,9 – 28,3)
Tiểu cầu(1.000 TB/mm <sup>3</sup> )	107 (63 – 177)
CRP hs (mg/dL)	68,1 (41,0 – 121,0)
<b>Men gan</b>	
AST (U/L)	35,2 (25,0 – 67,0)
ALT (U/L)	21,0 (16,0 – 44,3)
<b>Chức năng thận (n=45)</b>	
Urea (mmol/L)	4,07 (2,83 – 5,36)
Creatinin (umol/L)	48,56 (40,19 – 57,21)

**Bảng 4. Phết máu và RDTs phát hiện ký sinh trùng sốt rét (n=47)**

	Phết máu (+) n (%)	Phết máu (-) n (%)	Tổng cộng
RDTs (+)*	38 (80,8%)	3 (6,4%)	41
RDTs (-)	2 (4,2%)	0 (0)	2
Không làm RDTs	4 (8,5%)	0 (0)	4
<b>Tổng</b>	44	3	47

\*RDTs: rapid diagnosis tests

Tỷ lệ tỉ lệ thử nghiệm chẩn đoán nhanh (RDTs) dương tính chiếm 87,2%, thấp hơn phết máu phát hiện thấy ký sinh trùng sốt rét (KSTSR) là 93,6% (bảng 4). Trong các trường hợp chẩn đoán sốt rét dựa vào phết lam máu phát hiện KST SR, tỉ lệ P. falciparum chiếm 74,5% cao hơn P. vivax chiếm 23,4%, tỉ lệ đồng mắc P. falciparum và P. vivax chỉ chiếm 2,1%. Không ghi nhận trường hợp nào mắc P. knowlesi, P. ovale và P. malariaiae (bảng 5).

**Bảng 5. Thành phần ký sinh trùng sốt rét trên lam máu (n=44)**

Loại ký sinh trùng	Tần số (%) (n= 44)
<b>P. falciparum</b>	
Trophozoite +	14
Trophozoite ++	8
Trophozoite +++	8
Trophozoite ++++	1
Trophozoite và gametocyte +	1
<b>P. vivax</b>	
Trophozoite +	4
Trophozoite ++	3
Trophozoite +++	1
Trophozoite và gametocyte +	2
Schizoite +	1 (9,1)
<b>P. falciparum và P. vivax</b>	
Trophozoite và gametocyte +	1 (2,3)

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này ghi nhận tuổi mắc bệnh có thể gặp ở các lứa tuổi, tuy nhiên trẻ > 5 tuổi có tỷ lệ mắc bệnh sốt rét cao hơn do nguy cơ tiếp xúc nguồn lây cao hơn. Trẻ dưới 5 tuổi ít mắc bệnh hơn nhưng dễ có các biến chứng nặng và tử vong cao hơn<sup>(1,3)</sup>. Trẻ dưới 6 tháng thường ít mắc bệnh sốt rét vì kháng thể mẹ qua nhau thai và tỉ lệ hemoglobin F cao làm hạn chế KSTSR phát triển. Nghiên cứu này chỉ ghi nhận 2 trường hợp mắc bệnh dưới 6 tháng (4,3%). Nam mắc bệnh nhiều hơn nữ có thể có liên quan đến yếu tố di truyền liên quan đến giới tính<sup>(3)</sup>. Phần lớn các trường hợp sốt rét trong nghiên cứu này đều có yếu tố tiếp xúc đó là sống hay di chuyển đến vùng dịch tễ sốt rét, chỉ có 3 trường hợp không ghi nhận rõ yếu tố dịch tễ. Đỉnh của sốt rét từ tháng 11 đến tháng 2 hàng năm không trùng với mùa mưa của các tỉnh phía Nam, đây là một đặc điểm mới cần phải lưu ý trong vấn đề phòng chống bệnh sốt rét.

Triệu chứng chính của sốt rét trẻ em trong nghiên cứu này là sốt. Tuy nhiên sốt cơn và rét run điển hình như trước đây chỉ gặp khoảng 50% trường hợp. Thường gặp là sốt kéo dài với thời gian sốt trung vị là 10 ngày. Do đặc tính sốt không điển hình, và thường có các triệu chứng đi kèm không đặc hiệu như rối loạn tiêu hóa: nôn ói (17%), tiêu chảy (12,8%), đau bụng (10,6%); đau đầu (15,2%) nên dễ bị bỏ sót, chỉ có 48% các trường hợp được chẩn đoán sốt rét lúc nhập viện, các trường hợp còn lại sau 2 ngày mới phát hiện. Các triệu chứng thần kinh như co giật, rối loạn tri giác chiếm tỷ lệ thấp thậm chí ở các trường hợp được xác định là sốt rét nặng và biến chứng chỉ gặp 4/14 ca. Đây cũng là điều khác biệt so với các trường hợp sốt rét trước đây khi triệu chứng nào thường hay gặp ở sốt rét trẻ em, nhất là sốt rét nặng và biến chứng trên 60% trường hợp<sup>(4)</sup>.

Các dấu hiệu thường gặp ở sốt rét trẻ em trong nghiên cứu này đó là thiếu máu (48,9%), gan to (76,6%) và lách to (63,8%). Đây là triệu chứng cũng thường được mô tả trong y văn do KSTSR phát triển trong gan, hồng cầu bị phá hủy tại lách gây lách to và thiếu máu. Do vậy khi bệnh nhân bị sốt kéo dài nếu có triệu chứng thiếu máu hay gan to, lách to cần phải chú ý đi tìm nguyên nhân do KSTSR gây ra sốt.

Thay đổi rõ rệt nhất trong công thức máu ở bệnh nhân sốt rét trong nghiên cứu này là thiếu máu chủ yếu là đẳng sắc và đẳng bào chứng tỏ triệu chứng thiếu máu là cấp tính. Có sự khác biệt về số lượng monocyte ở bệnh nhân sốt rét

thường và bệnh nhân sốt rét nặng có biến chứng được ghi nhận có ý nghĩa thống kê ( $p=0,016$ ) trong nghiên cứu này. Do vậy việc giảm monocyte có thể xem như là một dấu hiệu cho thấy có nguy cơ dẫn đến sốt rét nặng và biến chứng ở trẻ em. Số lượng tiểu cầu trong máu ngoại vi của những bệnh nhân trong nghiên cứu này có xu hướng thấp, có thể là do giảm sản xuất và rối loạn đông máu<sup>(3)</sup>. Do có giảm tiểu cầu nên một số trường hợp chẩn đoán nhầm với sốt xuất huyết. Vì thế cần phải chẩn đoán phân biệt sốt xuất huyết với sốt rét khi bệnh nhân có sốt nhất là sốt kéo dài và có giảm tiểu cầu.

Nghiên cứu này ghi nhận có sự gia tăng mức CRP trong huyết thanh trong huyết thanh với trung vị 48,56 (40,19 – 57,21) mg/dL. Mức gia tăng này phản ánh tình trạng phản ứng viêm mạnh trong cơ thể nhằm đáp ứng với nhiễm KSTSR. Do sự gia tăng mức CRP trong máu nên một số trường hợp chẩn đoán nhầm với nhiễm trùng huyết. Ngoài ra có sự gia tăng men gan mức độ nhẹ với tỷ lệ ALT > 40UI/L chiếm 44,7% do tổn thương gan trong sốt rét cùng với hiện tượng huyết tán<sup>(1)</sup>.

Nghiên cứu này ghi nhận tỉ lệ phết máu phát hiện KSTSR là 93,6%, cao hơn so với kết quả dương tính với KSTSR của RDTs là 87,2%. Trong nghiên cứu này có những trường hợp phết máu không phát hiện nhưng RDTs dương tính, và ngược lại. Chính vì thế, cần kết hợp lâm sàng cùng với cả hai nhóm xét nghiệm, hơn là chỉ một nhóm, sẽ giúp chẩn đoán tốt hơn, ít bỏ sót hơn.

Loại KSTSR gây ra sốt rét trong nghiên cứu này chủ yếu là *P. falciparum* (74,5%), kể đến là *P. vivax* (23,4%), đồng nhiễm 2 loại là 2,1%. Về mật độ KSTSR trong nghiên cứu này ở mức độ không cao chiếm tỷ lệ 68,8% đối với *P. falciparum* và 90,9% đối với *P. vivax*. Mật độ KSTSR thấp có thể phần nào giải thích bệnh cảnh không điển hình và khác so với trước đây của sốt rét ở bệnh nhân trẻ em trong nghiên cứu này. Chính bệnh cảnh không điển hình làm cho bệnh phát hiện trễ có thể dẫn đến biến chứng nặng nếu không xử trí kịp thời, ngoài ra có thể tạo ra mối nguy cơ tiềm ẩn đó là lây lan trong cộng đồng. Ngoài ra trong nghiên cứu này cũng ghi nhận mật độ KSTSR cao có liên quan đến biểu hiện nặng và biến chứng của sốt rét trẻ em. Mật độ KSTSR sẽ giảm nhiều khi điều trị. Do đó xác định mật độ KSTSR trong chẩn đoán sốt rét có ý nghĩa quan trọng trong tiên lượng và theo dõi đáp ứng điều trị.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này cho thấy bệnh cảnh lâm sàng và cận lâm sàng hiện nay của sốt rét trẻ em đã có khác biệt so với trước đây, có thể bỏ sót hay chẩn đoán nhầm nếu không quan tâm đến. Do đó cần phải tiến hành các xét nghiệm tìm KSTSR để chẩn đoán xác định khi bệnh cảnh lâm sàng gợi ý như sốt kèm theo thiếu máu, gan hay lách to.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Al-Ta'iar A, Jaffar S, Assabri A, et al. (2006)**, "Severe malaria in children in Yemen: Two site observational study", *British Medical Journal*, 333 (7573): 827.
2. **Bộ Y tế (2016)**, Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh sốt rét, Hà Nội.
3. **Dzeing-Ella A, Nze Obiang PC, Tchoua R, et al. (2005)**, "Severe falciparum malaria in Gabonese children: Clinical and laboratory features", *Malaria Journal*, 4: 1.
4. **Gutman J, Guarner J (2010)**, "Pediatric malaria: 8 year case series in Atlanta, Georgia, and Review of the Literature", *International Society of Travel Medicine*, 17 (5), pp. 334-338.
5. **Singh G, Urhekar AD, Singh R, et al. (2016)**, "Malarial Parasitic Infection in Paediatric Age Group", *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 5 (3), pp. 598-604.
6. **World Health Organization (2016)**, World Malaria Report, World Health Organization: Geneva.

# KẾT QUẢ SỚM PHẪU THUẬT BẮC CẦU ĐỘNG MẠCH VÀNH OFF-PUMP BẰNG CẦU NỐI TOÀN ĐỘNG MẠCH VỚI CÁC CUỐNG MẠCH RIÊNG BIỆT

Nguyễn Thành Luân\*, Trần Quyết Tiến\*

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước và trong phẫu thuật, các kết quả hậu phẫu, biến chứng chung và tử vong sớm trong viện. **Phương pháp:** Hồi cứu, mô tả loạt ca không đối chứng. **Kết quả:** 71 trường hợp trong nghiên cứu có tuổi trung bình là 59,8 ± 8,3 tuổi, Nam chiếm 89,3%, Bệnh nội khoa và yếu tố nguy cơ thường gặp là tăng huyết áp 80%, rối loạn lipid máu 36%, đái tháo đường 28%. Chức năng thất trái: phân suất tổng máu 59,8 ± 8,3%, LVEDD 52,2 ± 8,6mm. Tồn thương cạ 3 ĐMV là 90,7%, thân chung 38,7%. Thời gian phẫu thuật trung bình là 5,4 giờ, ngắn nhất là 3 giờ, dài nhất là 8 giờ. Số lượng cầu nối: 3,2 ± 0,5 cầu nối, vật liệu cầu nối: ĐM ngực trong (T): 100%, ĐM ngực trong (P): 97,3%, ĐM vị mạc nối (P): 93,3%. Chiến lược cấp máu cho động mạch vành: LAD: 90,7% từ RIMA, LCx: 86,7% từ LIMA, RCA: 93,3% từ GEA. Thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức, thời gian nằm viện sau mổ trung bình là 21,5 giờ (thở máy kéo dài 18,7%); 65 giờ và 11,5 ngày. Vận mạch sau mổ chủ yếu 1 vận mạch và không vận mạch. Tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật là 2,8%. **Kết luận:** Kỹ thuật bắc cầu mạch vành không dùng tuần hoàn ngoài cơ thể với cầu nối 2 động mạch ngực trong và động mạch vị mạc nối phải cho thấy an toàn hiệu quả tỷ lệ tử vong thấp 2,8%. Đồng thời thứ tự cầu nối RIMA cấp máu vào động mạch liên thất trước, LIMA cấp máu cho hệ nhánh mũ động mạch vành trái, GEA cấp máu cho hệ vành phải là thuận lợi về mặt đường đi, giữ lại các cuống mạch và chất lượng cầu nối tốt.

\**Bệnh viện Chợ Rẫy*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thành Luân

Email: tluan.yak36@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 3.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

## SUMMARY

### EARLY RESULTS OF TOTAL ARTERIAL OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING WITH DIFFERENT SOURCES OF INFLOW

**Objectives:** Describe clinical, paraclinical characteristics, postoperative results, general complications and hospital mortality. **Methods:** A retrospective study. **Results:** In 71 patients (Male 89.3%). Mean age was 59.8 ± 8.3 years, History and common risk factors were hypertension 80%, dyslipidemia 36%, diabetes 28%. Left ventricular function: ejection fraction 59.8 ± 8.3%, LVEDD 52.2 ± 8.6mm. Three-vessel disease accounted for 90.7%, Left Main was 38.7%. The average operative time was 5.4 hours, the shortest was 3 hours, the longest was 8 hours. Average number of grafts 3.2 ± 0.5, Arterial conduits: 100% LIMA, 97.3% RIMA, 93.3% GEA. the superior conduit choice when grafting to LAD: 90.7% from RIMA, LCx: 86.7% from LIMA, RCA: 93.3% from GEA. Mechanical ventilation, time of resuscitation, average hospitalization time after surgery was 21.5 hours (Prolonged ventilation 18.7%); 65 hours and 11.5 days, respectively. Postoperative Inotrope and Vasopressors are mainly one or not. hospital mortality was 2.8%. **Conclusion:** Total Arterial Off-Pump Coronary artery bypass technique with BIMA + GEA with different sources of inflow yielded good clinical results, low mortality 2.8%.

**Keywords:** Total Arterial Off-Pump CABG, bilateral internal mammary artery (BIMA), the right gastroepiploic artery (GEA), Three-vessel disease, Arterial conduits.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh động mạch vành (ĐMV) là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới. Về điều

trị bệnh động mạch vành, bên cạnh các biện pháp phòng bệnh, điều trị nội khoa và can thiệp can thiệp nội mạch như bóc nội mạc bằng laser hay sóng cao tần, stent thuốc, liệu pháp gen để điều trị bệnh lý hẹp mạch vành đã có rất nhiều tiến bộ với những kết quả tốt. Tuy vậy qua nhiều nghiên cứu đặc biệt là nghiên cứu SYNTAX thì phẫu thuật bắc cầu động mạch vành (PTBCMĐV) vẫn luôn được coi là phương pháp điều trị tốt nhất ở nhóm bệnh nhân bệnh hẹp thân chung kèm với các nhánh mạch vành khác và bệnh 3 nhánh mạch vành có hoặc không kèm đái tháo đường nhằm mục đích: (1) *Cải thiện triệu chứng*; (2) *Cải thiện sống còn vì với PTBCMĐV, khả năng thực hiện được tái tuần hoàn toàn bộ ĐMV là tốt nhất.*

Trong phẫu thuật bắc cầu động mạch vành, có 2 kỹ thuật chính được thực hiện cho tới nay là có sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể (THNCT) (OPCAB) và không sử dụng THNCT (ONCAB). Trong OPCAB có nhiều yếu tố quyết định kết quả phẫu thuật. Trong đó, việc lựa chọn vật liệu làm cầu nối sao cho thuận tiện, độ bền và hạn chế tối thiểu sang thương khi phẫu thuật là yếu tố then chốt góp phần tạo sự thành công của phẫu thuật và tỷ lệ sống còn tăng lên đáng kể khi dùng cầu nối toàn động mạch. Vì thế sự kết hợp phẫu thuật OPCAB và cầu nối toàn động mạch với các cuống mạch riêng biệt là một kỹ thuật "Anaortic" hay còn gọi là kỹ thuật không thao tác trên động mạch chủ "No-touch" sẽ là sự kết hợp vừa mang tính xâm lấn tối thiểu vừa đảm bảo chất lượng cầu nối, mang lại hiệu quả cao, an toàn giảm đáng kể biến chứng thần kinh, thậm chí ở bệnh nhân nguy cơ cao. Bệnh viện Chợ Rẫy bắt đầu triển khai PTBCMĐV không dùng THNCT và vật liệu cầu nối toàn động mạch với các cuống mạch riêng biệt, không thao tác trên động mạch chủ từ năm 2010 mang lại nhiều kết quả khả quan. Tuy nhiên chưa có một công trình nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả bắc cầu mạch

vành với vật liệu cầu nối toàn động mạch tại bệnh viện Chợ Rẫy

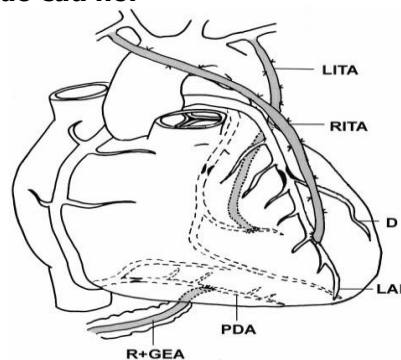
## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1 Tiêu chuẩn chọn mẫu.** Tất cả các trường hợp PTBCMĐV đơn thuần được mổ với kỹ thuật không sử dụng THNCT và sử dụng cầu nối toàn động mạch (động mạch ngực trong, động mạch vị mạc nối phải) từ tháng 1 năm 2017 tới tháng 12 năm 2018.

**2.2. Tiêu chuẩn loại trừ.** Bệnh nhân dùng toàn động mạch nhưng dùng mạch ghép tự do "Y graft" hoặc "T graft"

**2.3 Phương pháp nghiên cứu:** hồi cứu, mô tả loạt ca không đối chứng

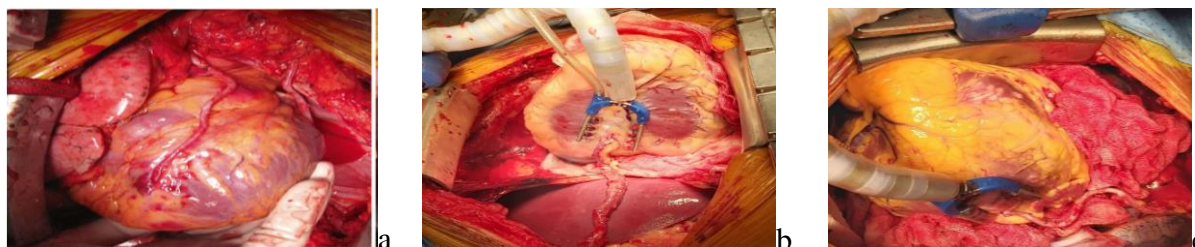
### 2.4 Sơ đồ nghiên cứu Sơ đồ cầu nối



**Hình 1.** Phẫu thuật BCMV không dùng THNCT với cầu nối toàn động mạch (LIMA – OM1, RIMA – LAD, GEA – PDA)

Từ tháng 1 năm 2017 đến tháng 12 năm 2018, tại khoa Hồi sức – Phẫu thuật tim Bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi ghi nhận có 197 bệnh nhân PTBCMĐV không dùng THNCT trong đó có 71 bệnh nhân dùng cầu nối toàn động mạch với các cuống mạch riêng biệt (dùng 2 động mạch ngực trong (BIMA) hoặc 2 động mạch ngực trong với động mạch vị mạc nối phải (BIMA + GEA).

### Hình phẫu thuật



**Hình 2:** a.cầu nối RIMA – LAD, b.cầu nối GEA – PDA, c.cầu nối LIMA - OM

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 1 năm 2017 đến tháng 12 năm 2018, tại khoa Hồi sức – Phẫu thuật tim Bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi ghi nhận có 71 bệnh nhân OPCAB với vật liệu cầu nối toàn động mạch với các cuống mạch riêng biệt đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu với các đặc điểm sau:

**1. Đặc điểm bệnh nhân:**

Đặc điểm trước mổ	Giá trị	Đặc điểm trước mổ	Giá trị
Tuổi	59,8 ± 8,3	Suy thận trước mổ (GFR <60)	37,3%
<70 tuổi	93,3%	Giai đoạn 1 (>=90)	25,3%
Nam	89,3%	Giai đoạn 2 (60-89)	37,3%
Lao động chân tay	48%	Giai đoạn 3 (30-59)	34,7%
BMI bình thường	42,7%	Giai đoạn 4 (15-29)	2,7%
Hút thuốc lá	25,3%	Giai đoạn 5 (<15)	0
Tăng huyết áp	80%	NYHA	
ĐTĐ	28%	I	0%
ĐTĐ có dùng Insulin	6,7%	II	41,3%
Rối loạn lipid máu	36%	III	42%
Tiền sử NMCT	22,7%	IV	2%
Tiền sử PCI	9,3%	CCS	
Hẹp ĐM cảnh > 50%	17,3%	1	0%
Tiền sử đột quy	10,7%	2	26,7%
Bệnh lý mạch máu ngoại biên	10,7%	3	69,3%
Bệnh phổi mạn	8%	4	4%

**2. Đặc điểm cận lâm sàng trước phẫu thuật**

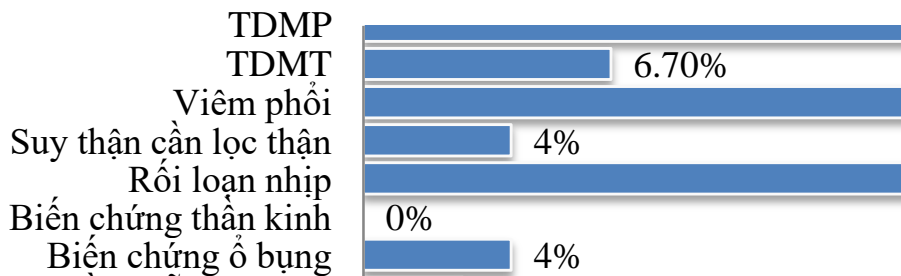
Phân suất tổng máu (EF)	<b>52,2% ± 15,4</b>
LVEDD	52,2±8,6mm
tổn thương 3 nhánh động mạch vành	90,7%
tổn thương thân chung	38,7%
tổn thương thân chung là 3 nhánh mạch vành	37,3%

**3. Đặc điểm trong phẫu thuật:** Thời gian phẫu thuật trung bình là 325 ± 65 phút. Trung bình là 5,4 giờ, ngắn nhất là 3 giờ, dài nhất là 8 giờ. trung bình là 3,2 ± 0,5 cầu nối, ít nhất là 1 cầu, nhiều nhất là 5 cầu. Tỷ lệ làm 3 cầu nối là

nhiều nhất chiếm 76%. Chiến lược cấp máu cho động mạch vành: LAD: 90,7% từ RIMA, LCx: 86,7% từ LIMA, RCA: 93,3% từ GEA

**4. Kết quả hậu phẫu:** Thở máy trung bình 21,5±16,2 giờ, thời gian thở máy ngắn nhất là 6 giờ, dài nhất là 100 giờ. Trong đó thời gian thở máy ≤ 24 giờ có 61 trường hợp chiếm tỷ lệ 81,3%, thời gian thở máy > 24 giờ có 14 trường hợp chiếm tỷ lệ 18,7%. Thời gian nằm hồi sức trung bình là 65±33 giờ, ngắn nhất là 18 giờ và lâu nhất là 180 giờ. hầu hết các trường hợp đều chỉ sử dụng 1 vận mạch sau mổ chiếm tỷ lệ 48%, không dùng vận mạch sau mổ là 41,8%, sử dụng từ 2 vận mạch trở lên chiếm tỷ lệ rất thấp 10,7%.

**BIẾN CHỨNG SAU PHẪU THUẬT**



**Biểu đồ 3.2.** Các biến chứng sau phẫu thuật

Có 2 trường hợp tử vong trong viện chiếm tỷ lệ 2,8%. Trong đó có 1 trường hợp do rối loạn nhịp là rung thất sau mổ dẫn đến tổn thương thận cấp phải lọc thận cấp cứu, 1 trường hợp shock nhiễm trùng do viêm phổi, tổn thương thận cấp phải lọc thận.

**IV. BÀN LUẬN**

**1. Lựa chọn phương pháp phẫu thuật.** Phẫu thuật bắc cầu mạch vành không dùng tuần hoàn ngoài cơ thể (OPCAB) hay có tuần hoàn ngoài cơ thể (ONCAB) đã là chủ đề nóng trong

phẫu thuật tim người lớn từ những năm 2000. Nhiều nghiên cứu đã so sánh 2 phương pháp trên tuy nhiên khó có thể đưa ra kết luận cuối cùng, các nghiên cứu đã đưa ra những nhận định chung rằng kết quả phẫu thuật của 2

phương pháp đều rất tốt. Tuy nhiên OPCAB có xu hướng ít cần truyền máu hơn, ít biến chứng thần kinh nếu không đụng chạm vào động mạch chủ, ít ảnh hưởng đến chức năng thận hơn, ít rung nhĩ hơn. Nghiên cứu phân tích gộp dữ liệu trên Cochrane Database 2012 trong 68 nghiên cứu cho thấy rằng OPCAB có số cầu nối trung bình ít hơn, làm tăng nguy cơ tử vong khi theo dõi dài hạn ( $p = 0.04$ ). Tuy nhiên nghiên cứu lâm sàng có nhóm chứng ngẫu nhiên đa trung tâm của Lemma (2012) trên 400 bệnh nhân có nguy cơ phẫu thuật cao (Euroscore >6). Kết cuộc nghiên cứu gộp bao gồm tử vong, NMCT, đột quy, suy thận, mổ lại cầm máu và hội chứng ARDS trong vòng 30 ngày sau mổ cho thấy tỷ lệ kết cuộc thấp hơn ( $P = 0,01$ ) ở nhóm OPCAB (5,8% so với 13,3%). Nguy cơ gặp các kết cuộc chính ở nhóm ONCAB cao hơn (OR=3.07; 95% CI là 1,32-7,14;  $P=0,009$ )[4]. Nghiên cứu lớn của David P. Taggart 2020 về kết cục 10 năm Arterial Revascularization Trial cho thấy OPCAB và ONCAB không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim, tái thông lại. Tuy nhiên OPCAB thực hiện bởi các phẫu thuật viên mổ off-pump số lượng ít thì có sự khác biệt đáng kể về số lượng cầu nối, tăng tỷ lệ chuyển on-pump trong mổ, tăng nguy cơ tử vong tim mạch (HR 2,39, CI 1,28-4,47,  $p=0,006$ )[2]. Chính vì điều này càng khẳng định hơn nữa ảnh hưởng của phẫu thuật viên đến kết quả phẫu thuật. Tại bệnh viện Chợ Rẫy chúng tôi đã bắt đầu thực hiện OPCAB từ năm 2010 chính vì thói quen của phẫu thuật viên và dựa vào những lợi ích mà các nghiên cứu đã ủng hộ nên chúng tôi thực hiện đại đa số phẫu thuật OPCAB cho bệnh nhân.

Số cầu nối trung bình trong nghiên cứu là  $3,2 \pm 0,5$  cầu. Tỷ lệ số lượng cầu nối nhiều nhất là 3 cầu nối (76%), kể đến là 4 cầu nối (18,7%). Điều này chứng tỏ rằng dùng 3 động mạch vẫn có thể tái thông toàn bộ mạch vành và quan trọng thực hiện được nhiều cầu nối trong OPCAB với vật liệu cầu nối toàn động mạch là việc mang ý nghĩa lớn và tích cực hơn trong việc tái tuần hoàn cho hệ vành giúp cơ tim hoạt động tốt hơn và cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân, bên cạnh đó nó còn thể hiện kinh nghiệm và tay nghề của phẫu thuật viên đối với phương pháp này.

**2 Lựa chọn vật liệu cầu nối:** Qua nhiều nghiên cứu cho thấy rằng sử dụng 2 động mạch ngực trong (BIMA) đã cho thấy tỷ lệ tử vong thấp và kết cục lâu dài tốt. Trong OPCAB nhiều phương án có thể lựa chọn là: BIMA + RA, BIMA + SVG, BIMA + GEA.

Trong nghiên cứu chúng tôi không có trường

hợp nào phải dùng động mạch quay vì xâm lấn nhiều và nguy cơ co thắt mạch rất cao, thời gian phẫu thuật kéo dài. Hơn nữa nghiên cứu của Formica 2019 hồi cứu lớn trên 660 trường hợp bệnh 3 nhánh mạch vành dùng BIMA + RA so với BIMA +SVG thì tỷ lệ tử vong trong viện tương ứng 1,1%, 1,1%. Theo dõi sau 5,10,15 năm thì tỷ lệ sống còn không khác biệt về mặt sống còn lâu dài[3].

GEA được chúng tôi sử dụng nhiều nhất làm vật liệu cầu nối thứ 3 vì cho kết quả lâu dài tốt phù hợp cho vị trí động mạch vành phải. Trong thống kê nhiều nghiên cứu thì khi so sánh mức độ bệnh lý về mô học của GEA so với động mạch ngực trong và động mạch quay cho thấy tổn thương bệnh học của động mạch VMNP bao gồm (tăng sinh nội mạc, xơ vữa và vôi hóa động mạch) chiếm tỷ lệ cao hơn động mạch ngực trong trái nhưng ít hơn động mạch quay[1].

Nghiên cứu Suzuki và cộng sự trên 320 bệnh nhân cho thấy tỉ lệ sống còn của bệnh nhân sau 5 năm đối với dùng GEA là 96% và TM hiển là 82,2%. Tác giả kết luận sử dụng GEA dạng bóc trần tốt hơn tĩnh mạch hiển khi kết hợp với động mạch ngực trong 2 bên [8]. Suma với 30 năm kinh nghiệm việc sử dụng GEA làm cầu nối ghi nhận 80,5% các trường hợp sử dụng động mạch này làm cầu nối vào RCA, 19,8% vào các nhánh LCx, ít hơn 1% gắn vào LAD. Tử vong chu phẫu là 1,26%, tỉ lệ sống còn chung sau 5 năm, 10 năm và 15 năm tương ứng là 95,8%, 91,7% và 88,6%. Tỉ lệ không tắc hẹp, hay bệnh lý của cầu nối sau mổ 1 tháng, 5 năm, 10 năm và 15 năm lần lượt là 97,1%; 92,3%; 85,5% và 66,5%. Tuy nhiên, ở thời điểm 10 và 15 năm, hai kết quả này chỉ ghi nhận qua chụp mạch khi có triệu chứng của đau thắt ngực, chứ không phải cho tất cả bệnh nhân. Do đó, tác giả cũng khẳng định rằng tuổi thọ của cầu nối chắc chắn cao hơn số đã nêu. Kết luận của tác giả là cầu nối GEA tỏ ra an toàn và hiệu quả khi được ứng dụng trong phẫu thuật bắc cầu mạch vành[7].

Tác giả Đoàn Văn Phụng cũng đã chứng minh sử dụng GEA trong bắc cầu mạch vành được xem là an toàn, ít biến chứng ổ bụng và hiệu quả ở giai đoạn sớm cũng như trung hạn[1]. Như vậy, tính đến thời điểm hiện tại hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận, cầu nối có độ bền cao, an toàn trong cách lấy, cải thiện tỷ lệ sống còn sớm và lâu dài. GEA cũng được xem là lựa chọn thứ hai sau động mạch ngực trong bên trái.

**3. Chiến lược cầu nối cấp máu cho động mạch liên thất trước.** Như chúng ta đã biết sử dụng LIMA cấp máu cho LAD đã thành một quy

lượt chuẩn cho phẫu thuật bắc cầu động mạch vành[6]. Tuy vậy, hầu hết trong nghiên cứu của chúng tôi >90% cấp máu cho động mạch liên thất trước là động mạch vú trong (P). Chúng ta biết rằng LAD là một trong những động mạch quan trọng nhất của tim và LIMA là 1 trong những động mạch có độ bền cao trên 10 năm. Sự hiện diện của Nitric Oxide (NO) trong LIMA ngăn không cho phép hình thành cục máu đông và ngăn ngừa hình thành mảng xơ vữa tạo nên độ bền của vật liệu cầu nối.

Chúng ta thường nghĩ rằng RIMA tiếp cận với LAD thường sẽ không đủ độ dài. Điều thứ 2 là bị mỡ chèn. Tuy nhiên chúng tôi thấy rằng RIMA hoàn toàn có thể tiếp cận LAD trên 90% trường hợp. Xẻ màng tim, tạo đường hầm là kỹ thuật quan trọng tránh kinking RIMA. Bên cạnh đó RIMA gần thường gặp khi lấy theo kỹ thuật lấy nguyên khối (Pedicle), kỹ thuật lấy bóc trần (Skeletonize) với dao siêu âm thì cho thấy độ dài của RIMA là đủ để tiếp cận đoạn xa LAD.

Tác giả Suzuki cho thấy nhìn chung thực hiện các kiểu bắc cầu mạch vành LIMA – LAD và RIMA – LCx bằng cách đi sau động mạch chủ qua xoang ngang thì có vẻ làm tăng các nguy cơ làm giảm chất lượng cầu nối vì do đè ép từ động mạch chủ ở trên, khó phát hiện xoắn vặn hoặc làm căng quá mức LIMA nên Suzuki khuyến cáo rằng nên thực hiện LIMA – LCx, RIMA – LAD[8].

Về độ an toàn và chất lượng cầu nối thì nghiên cứu Raja 2014 sau khi hiệu chỉnh số liệu có 546 trường hợp RIMA-LAD và 546 trường hợp LIMA – LAD, theo dõi sau thời gian trung bình 4,6±2,9 năm thì tỷ lệ cần phải tái thông lại và tỷ lệ tử vong giữa 2 nhóm không có sự khác biệt với P lần lượt là 0,6 và 0,9. Qua nghiên cứu này cho thấy được RIMA – LAD thật sự an toàn và hiệu quả[6]. Gần đây Shinji Ogawa 2019 nghiên cứu 877 bệnh nhân (683 BN RIMA- LAD, 194 BN LIMA – LAD) cho thấy kết quả trung hạn cho thấy RIMA – LAD cho chất lượng cầu nối tốt, biến cố tim mạch (tử vong, tái thông lại, nhồi máu cơ tim) ít hơn ở nhóm LIMA – LAD[5]. Điều này chứng tỏ rằng tuy nhiều nghiên cứu vẫn cho rằng LIMA là cầu nối tiêu chuẩn để cấp máu cho động mạch liên thất trước nhưng gần đây các nghiên cứu đã ủng hộ việc dùng RIMA cấp máu cho động mạch liên thất trước với độ thông suốt cầu nối cao và thuận lợi để tiếp cận tái tưới máu toàn bộ hệ mạch vành.

Trong những trường hợp tái tưới máu đơn độc LAD thì LIMA – LAD là sự lựa chọn tối ưu nhất. Tuy nhiên trong những trường hợp cần tái tưới máu cho thành trước và thành bên thì RIMA

– LAD, LIMA – LCx là thuận lợi về mặt đường đi và giữ lại được các cuống mạch.

## V. KẾT LUẬN

Chiến lược bắc cầu mạch vành Off-pump dùng 2 động mạch ngực trong và động mạch vị mạc nối phải cho thấy an toàn hiệu quả tỷ lệ tử vong thấp 2,8%. Đồng thời thứ tự cầu nối RIMA cấp máu vào động mạch liên thất trước, LIMA cấp máu cho hệ nhánh mũ động mạch vành trái, GEA cấp máu cho hệ vành phải là kỹ thuật mổ không chạm vào động mạch chủ, có thể tái thông toàn bộ mạch vành, thuận lợi về mặt đường đi, giữ lại các cuống mạch riêng biệt.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đoàn Văn Phụng, (2018)**, nghiên cứu đặc tính mô bệnh học và ứng dụng lâm sàng động mạch vị mạc nối phải làm cầu nối trong phẫu thuật bắc cầu mạch vành, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học y dược thành phố Hồ Chí Minh.
2. **David P. Taggart, Mario F. Gaudino, Stephen Gerry, Alastair Gray, Belinda Lees, Lokeswara R. Sajja, Vipin Zamvar, Marcus Flather, Umberto Benedetto, 2020.** Ten-year outcomes after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: Insights from the Arterial Revascularization Trial, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, ISSN 0022-5223, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.02.035>.
3. **Formica F, D'Alessandro S, Singh G, Ciobanu A M, et al, (2019)**, "The impact of the radial artery or the saphenous vein in addition to the bilateral internal mammary arteries on late survival: A propensity score analysis", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 158 (1), pp. 141-151.
4. **Lemma M G 80, Coscioni, E., Tritto, F. P., Centofanti, P., Fondacone, C., Salica, A., et al, (2012)**, "On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in high-risk patients: operative results of a prospective randomized trial (on-off study)", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143(3) pp. 625-631.
5. **Ogawa S, Tsunekawa T, Hosoba S, et al.** Bilateral internal thoracic artery grafting: propensity analysis of the left internal thoracic artery versus the right internal thoracic artery as a bypass graft to the left anterior descending artery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(4):701-708. doi:10.1093/ejcts/ezz290
6. **Raja S G, (2015)**, "Surgical strategies for bilateral internal mammary artery grafting", *International Journal of Surgery*, 16 pp. 140-145.
7. **Suma, Hisayoshi, (2016)**, "The Right Gastroepiploic Artery Graft for Coronary Artery Bypass Grafting: A 30-Year Experience", *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 49 (4), pp. 225-231.
8. **Suzuki T, Asai T, Nota H, Kinoshita T, et al, (2015)**, "Impact of Total Arterial Reconstruction on Long-Term Mortality and Morbidity: Off-Pump Total Arterial Reconstruction Versus Non-Total Arterial Reconstruction", *The Annals of Thoracic Surgery*, 100 (6), pp. 2244-2249.

## HÀNH VI SỬ DỤNG DỊCH VỤ KHÁM SỨC KHỎE ĐỊNH KỲ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN CỦA NGƯỜI CAO TUỔI TẠI THÀNH PHỐ MỸ THO, TỈNH TIỀN GIANG NĂM 2020

Lê Trần Thu Thủy<sup>1</sup>, Hứa Thanh Thủy<sup>2</sup>, Tạ Văn Trâm<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Tại thành phố Mỹ Tho, tỷ lệ người cao tuổi (NCT) được khám sức khỏe định kỳ (KSKĐK) do Trung tâm y tế (TTYT) thực hiện trong năm 2019 rất thấp. Việc tìm hiểu hành vi sử dụng dịch vụ KSKĐK và các yếu tố liên quan là cơ sở xây dựng kế hoạch chăm sóc sức khỏe NCT tại địa phương. **Mục tiêu:** Mô tả thực trạng và phân tích một số yếu tố liên quan đến hành vi sử dụng dịch vụ KSKĐK của NCT tại thành phố (TP) Mỹ Tho tỉnh Tiền Giang năm 2020. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích thực hiện trên 810 NCT từ tháng 11/2019-tháng 5/2020 tại phường 4 và xã Trung An, thành phố Mỹ Tho. **Kết quả:** Có 32,7% NCT có khám sức khỏe định kỳ (KSKĐK) trong vòng 1 năm qua. Có 48% NCT KSKĐK tại Trung tâm Y tế (TTYT) và Trạm Y tế, 46,8% khám tại bệnh viện tuyến tỉnh/trung ương. Lý do NCT không KSKĐK tại y tế cơ sở (TTYT và YT) là do NCT cho rằng y tế cơ sở (YTCS) không có đầy đủ trang thiết bị y tế (42,8%); không có bác sĩ giỏi (37,7%). Các yếu tố cá nhân, kiến thức, thái độ,... có liên quan đến hành vi sử dụng dịch vụ KSKĐK. **Kết luận:** Tỷ lệ NCT KSKĐK tại YTCS trên địa bàn TP Mỹ Tho còn thấp. Nâng cao khả năng chuyên môn, cải thiện cơ sở vật chất, trang bị đầy đủ trang thiết bị cho YTCS đồng thời tăng cường công tác truyền thông là những việc làm cần thiết

**Từ khóa:** Người cao tuổi, khám sức khỏe định kỳ, chăm sóc sức khỏe.

### SUMMARY

#### THE BEHAVIOR OF USING AN ANNUAL HEALTH CHECK-UP SERVICE AND SOME FACTORS RELATE TO THE BEHAVIOR OF AGING PEOPLE AT THE MY THO CITY, TIEN GIANG PROVINCE IN 2020

**Background:** In My Tho city, the ratio check-up annually of aging people (EP) at the District Health Center and Clinic are low in 2019. Research the behavior of using an annual health check-up service for EP basis for developing a health care plan for EP. **Objective:** Describe the actual situation and analyze some factors relate to the behavior of using an annual health check-up service for aging people (EP) at My Tho, Tien Giang in the year of 2020. **Methodology:**

This method cross-sectional descriptives with analysis 810 aging people through two steps from November 2019 to May 2020 at 4th district and Trung An Village.

**Results:** There was 32.7 percent EP to see the Doctors for an annual health check-up. The reasons that EP ignored the regular check-up because they thought that it was not necessary (52.3%) and finance problem (37.4%). Within 265 EP who had check-up annually, 48 percent EP is at the District Health Center/Clinic and 46.8 percent is at the Province Hospital. The reasons that aging people didn't want a check-up at the District Health Center and Clinic were not enough health equipment (42.8%) and not many expert doctors (37.7%). Other personal factors related to annual health check-up including aging, education, income, previous job, current health, attitude,... **Conclusion:** The ratio check-up annually of EP at the District Health Center and Clinic in My Tho city are still low. To increase the number of regular health check-up, improving the professional knowledge, health services, equipment, medicines and also increasing the health education through radio are important.

**Keywords:** Aging people, Annual health check-up, Health care

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ năm 2011, Việt Nam đã chính bước vào giai đoạn già hóa dân số khi số người cao tuổi (NCT) từ 60 tuổi trở lên chiếm 10,2% tổng số dân số và dự báo sẽ trở thành nước có dân số rất già vào năm 2038 với tỷ lệ NCT 60 tuổi trở lên đạt 20,1%.

Đối với NCT, nhu cầu chăm sóc sức khỏe (CSSK) là hết sức cần thiết, bởi lẽ con người khi trở nên già đi thì diễn ra sự suy giảm cấu trúc và chức năng sinh học của cơ thể. Trong giai đoạn này, bệnh tật xuất hiện ngày càng nhiều và việc chữa trị, phục hồi sức khỏe cũng trở nên khó khăn hơn so với người trẻ tuổi. Tại Việt Nam, NCT thường mắc đồng thời nhiều bệnh, trung bình một NCT mắc 2,69 bệnh [3]. Việc KSKĐK để phát hiện bệnh sớm, giúp điều trị hiệu quả là việc làm rất cần thiết.

Tại thành phố Mỹ Tho, tỷ lệ NCT được KSKĐK do Trung tâm y tế (TTYT) thực hiện trong năm 2019 rất thấp. Câu hỏi được đặt ra là: NCT ở Tp Mỹ Tho sử dụng dịch vụ KSKĐK ở đâu? Những yếu tố nào có liên quan đến hành vi sử dụng dịch vụ KSKĐK của NCT? Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả hành vi sử dụng dịch vụ và phân tích một số yếu tố liên quan đến hành vi

<sup>1</sup>Chi cục Dân số-KHHGD Tiền Giang,

<sup>2</sup>Trường Đại học Y tế công cộng,

<sup>3</sup>Bệnh viện Đa khoa Tiền Giang

Chịu trách nhiệm chính: Tạ Văn Trâm

Email: tavantram@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 4.8.2020

Ngày duyệt bài: 12.8.2020

sử dụng dịch vụ KSKĐK của NCT tại Tp Mỹ Tho tỉnh Tiền Giang năm 2020

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**Đối tượng nghiên cứu:** NCT từ 60 tuổi trở lên từ danh sách trích từ kho dữ liệu thuộc Trạm Y tế phường 4, xã Trung An (thuộc 2 địa bàn nghiên cứu). Loại trừ: NCT không có khả năng nói, nghe hoặc không trả lời được; NCT rối loạn tâm thần hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang có phân tích

Cỡ mẫu: Sử dụng công thức tính cỡ mẫu một tỷ lệ cho nghiên cứu cắt ngang:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot P(1-P)}{d^2} \times \text{HSTK}$$

Giá trị p được tham khảo từ nghiên cứu của Phạm Vũ Hoàng (2013), tỷ lệ NCT KSKĐK là 27,7%, lấy giá trị p = 0,277; chọn d=5% là sai số mong muốn, Z hệ số phân phối chuẩn, với độ tin cậy 95% thì  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ ; HSTK: 2, tính được cỡ mẫu n= 616 Dự trừ 15% NCT thuộc đối tượng loại trừ, khi đó cỡ mẫu là 710 người. Thực tế phỏng vấn được 810 NCT

**Phương pháp chọn mẫu:** Sử dụng phương pháp chọn mẫu qua hai giai đoạn: Giai đoạn 1: Chọn ngẫu nhiên 1 xã và 1 phường (đại diện cho khu vực nông thôn và thành thị) vào nghiên cứu: Phường 4 và xã Trung An; Giai đoạn 2: chọn mẫu ngẫu nhiên hệ thống: Tổng số có 6.256 NCT từ 60 tuổi trở lên, hệ số k = 6.256/710 =9.

**Bộ công cụ thu thập số liệu:** Tìm hiểu hành vi sử dụng dịch vụ KSKĐK của NCT thông qua việc thực hành KSKĐK trong 1 năm. Các yếu tố liên quan bao gồm: yếu tố nhân khẩu học, kiến thức, thái độ, sự quan tâm của người thân. Đánh giá

kiến thức KSKĐK dựa trên 8 câu hỏi với tổng số điểm là 34, điểm đạt từ 20 điểm, thái độ KSKĐK dựa trên 15 câu hỏi với tổng số điểm là 30, điểm đạt từ 24,5 điểm (75%),

**Phương pháp thu thập thông tin:** Phỏng vấn trực tiếp đối tượng bằng bộ câu hỏi trong khoảng thời gian từ tháng 11/2019 đến tháng 3/2020.

**Xử lý số liệu:** Nhập liệu bằng phần mềm Epidata 3.1 và phân tích bằng phần mềm SPSS 25.0. Sử dụng kiểm định Chi bình phương để xác định các yếu tố liên quan

**Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu được triển khai sau khi đã được Hội đồng đạo đức trường Đại học Y tế công cộng thông qua (Quyết định số 48/2020/YTCC-HD3 ngày 20/02/2020).

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**1.Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu.**

Trong nghiên cứu này, chúng tôi phỏng vấn được 810 NCT, trong đó NCT nữ là chủ yếu là nữ (63,7%). Về trình độ học vấn, có 41,4% NCT có trình độ cấp 2,3; 17,5% có học vấn từ trung cấp trở lên trở lên. Nghề nghiệp trước đây của NCT chủ yếu là buôn bán (31,1%), công chức/viên chức (19,0%). Có 64,7% NCT mất sức/ngỉ hưu, hiện tại vẫn còn 35,3% NCT còn làm việc tạo thu nhập. Có 6,3% NCT tham gia nghiên cứu thuộc hộ nghèo, cận nghèo. Tỷ lệ NCT có bảo hiểm y tế (BHYT) là 97,5%. NCT hiện sống cùng vợ/chồng và con cái, chiếm tỷ lệ cao nhất (62,6%). Người có trách nhiệm chi trả cho các dịch vụ chăm sóc sức khỏe NCT là chính bản thân NCT, chiếm 39,8%, kể đến là con cái, chiếm 33,8%. Về tình trạng sức khỏe hiện tại, có 74% NCT có mắc từ 1 bệnh trở lên.

**1. Thực trạng sử dụng dịch vụ khám sức khỏe định kỳ của người cao tuổi**

**Bảng 1.** Thực trạng NCT sử dụng dịch vụ khám sức khỏe định kỳ trong năm qua

Nội dung		Tổng cộng		
		Tần số	Tỷ lệ %	
Sử dụng dịch vụ KSKĐK (n=810)	Có	265	32,7	
	Không	545	67,3	
Lý do chính không KSKĐK (n=545)	Thấy không cần thiết	285	52,3	
	Không có khả năng chi trả	204	37,4	
	Không có người thân đưa đi	115	21,1	
	Không biết KSKĐK nhằm mục đích gì	102	18,7	
	Mất nhiều thời gian	49	9,0	
	Nơi khám sức khỏe xa	23	4,2	
Có KSKĐK	Nơi KSKĐK (n=265)	TYT xã phường (Đoàn khám TTYT)	77	29,1
		Các BV tuyến TW – tại TPHCM	71	26,8
		Bệnh viện ĐKTT tỉnh Tiền Giang	53	20,0
		Trung tâm Y tế Tp Mỹ Tho	50	18,9
		Bệnh viện K120	11	4,2
		Nơi khác: Phòng khám tư nhân, Đoàn	3	1,1

	Sự hài lòng đối với dịch vụ KSKĐK của YTCS (TYT và TTYT) (n=127)	khám từ thiện		
		Hài Lòng	58	45,7
		Bình thường	69	54,8
	Đánh giá chi phí của dịch vụ KSKĐK YTCS so với thu nhập (n=127)	Không hài lòng	<b>0</b>	<b>0</b>
		Quá cao	<b>3</b>	<b>2,36</b>
		Bình thường	<b>43</b>	<b>33,5</b>
		Thấp	<b>5</b>	<b>3,14</b>
	Lý do không chọn YTCS để KSKĐK n=138	Miễn phí, không phải trả tiền	<b>77</b>	<b>60,3</b>
		Không có đầy đủ trang thiết bị y tế	<b>59</b>	<b>42,8</b>
		Không có BS giỏi	<b>52</b>	<b>37,7</b>
		Thiếu thuốc	<b>13</b>	<b>9,4</b>
		Xa nhà	<b>5</b>	<b>3,6</b>
		Lý do khác: Chờ lâu, chật hẹp,.....	<b>5</b>	<b>3,6</b>
	Không có BHYT	<b>0</b>	<b>0</b>	
	Thái độ phục vụ không tốt	<b>4</b>	<b>2,9</b>	

Nghiên cứu cho thấy chỉ có 32,7% NCT có KSKĐK trong 1 năm qua. Lý do chính không KSKĐK là NCT cho rằng không cần thiết (52,3%), không có khả năng chi trả (37,4%), không biết mục đích KSKĐK để làm gì (17,5%). Đối với 265 NCT có sử dụng dịch vụ KSKĐK trong năm qua, tỷ lệ lựa chọn y tế cơ sở (gồm TYT và TTYT) là 47,92% (trong đó khám tại TYT là 29,1%). Ngoài YTCS, nơi mà NCT chọn để KSKĐK nhiều nhất là các bệnh viện tuyến Trung

Ương ở TP Hồ Chí Minh (26,8%), tiếp đến Bệnh viện Đa khoa trung tâm tỉnh (20%). Trong 127 NCT KSKĐK tại YTCS, có 60,3% NCT được khám miễn phí, 33,5% NCT cho rằng chi phí chi trả cho dịch vụ KSKĐK là bình thường, 45,7% thấy hài lòng với dịch vụ KSKĐK tại YTCS. Trong số 138 NCT không lựa chọn YTCS để KSKĐK, lý do chính là NCT cho rằng YTCS thiếu trang thiết bị y tế (42,7%), không có bác sĩ giỏi (37,7%).

### 3. Một số yếu tố liên quan đến hành vi sử dụng dịch vụ KSKĐK của NCT

**Bảng 2.** Mối liên quan giữa yếu tố thuộc về nhân khẩu học với hành vi KSKĐK

Nội dung	Khám sức khỏe định kỳ				OR, 95%CI,	p-value	
	Có khám		Không khám				
	n	%	n	%			
Nhóm tuổi	60 -69	138	27,3	367	72,7	0,000	
	70-79	41	23,6	133	76,4		
	Từ 80+	86	65,6	45	34,4		
Trình độ học vấn	Từ cấp 3 trở xuống	193	29,3	465	70,7	0,46 0,32-0,66	0,000
	Từ trung cấp trở lên	72	47,4	80	52,6		
Nghề nghiệp trước đây	Công chức/viên chức	74	48,1	80	51,9	2,25 1,57-3,22	0,000
	Nghề khác	191	29,1	465	70,9		
Hiện tại còn làm việc tạo thu nhập	Còn làm việc	86	30,1	200	69,9	0,83 0,61-1,13	0,24
	Mất sức/không còn lao động	179	34,2	345	65,8		
Kinh tế hiện tại của gia đình	Hộ nghèo/cận nghèo	9	17,6	42	82,4	0,42 0,20-0,87	<b>0,018</b>
	Không phải hộ nghèo/cận nghèo	256	33,7	503	66,3		
Thành viên sống cùng với NCT hiện tại	Sống một mình	9	20,0	36	80,0	0,174	
	Vợ/chồng	39	38,6	62	61,4		
	Vợ/chồng và con	167	32,9	340	67,1		
	Sống với thành viên khác	50	31,8	107	68,2		
Người có trách nhiệm chi trả các dịch vụ CSSK cho NCT	Bản thân NCT hoặc Vợ/chồng	147	30,4	336	69,6	0,000	
	Con	83	30,3	191	69,7		
	Người khác: chị, em, nhà nước hỗ trợ,...	35	66,0	18	34,0		
Tình trạng sức khỏe hiện tại	Hoàn toàn khỏe mạnh	32	15,2	179	84,8	0,28 0,18-0,42	<b>0,000</b>
	Có mắc bệnh	233	38,	366	61,1		
Bảo hiểm y tế	Có	262	33,2	528	66,7	<b>0,87</b>	
	Không có	3	15,0	17	90,0		

Nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hành vi KSKĐK giữa các nhóm tuổi ( $p < 0,01$ ), trong đó tỷ lệ KSKĐK ở nhóm tuổi từ 80 tuổi trở lên là cao nhất (65,6%); Nghiên cứu cũng cho thấy nhóm có trình độ học vấn từ trung cấp trở lên, nghề nghiệp là công chức, viên chức, nhóm NCT không thuộc hộ nghèo/cận nghèo, nhóm NCT có mắc ít nhất 01 bệnh và nhóm NCT có bảo hiểm y tế có tỷ lệ KSKĐK cao hơn các nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), (OR tương ứng là 0,46; 2,25;

0,42; 0,28; 4,49). Ngoài ra, nghiên cứu cũng cho thấy người chịu trách nhiệm chi trả cho các dịch vụ CSSK của NCT có liên quan với hành vi KSKĐK ( $p < 0,05$ ), trong đó nhóm NCT được nhà nước hỗ trợ có tỷ lệ KSKĐK cao nhất (66,0%).

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy thành viên mà NCT sống cùng, hiện tại NCT có còn làm việc tạo thu nhập hay không, không liên quan đến thực hành KSKĐK ( $p > 0,05$ ).

**Yếu tố thuộc về kiến thức, thái độ:**

**Bảng 3.** Mỗi liên quan giữa yếu tố thuộc về kiến thức, thái độ với KSKĐK

Đặc điểm		Khám sức khỏe định kỳ				OR, 95%CI	p
		Có khám		Không khám			
		n	%	n	%		
Hiểu như thế nào là KSKĐK	Đúng	238	77,5	69	22,5	60,80 37,95-97,4	0,000
	Chưa đúng	27	5,4	476	94,6		
Hiểu mục đích KSKĐK	Đúng	239	35,1	441	64,9	2,2 1,37-3,43	0,001
	Chưa đúng	26	20,0	104	80,0		
Biết nơi có thể KSKĐK	Biết	246	38,2	398	61,8	4,78 2,89-7,91	0,000
	Không biết	19	11,4	147	88,6		
Biết cơ sở y tế của địa phương để KSKĐK	Biết	248	50,4	244	49,6	17,99 10,7-30,26	0,000
	Không biết	17	5,3	301	94,7		
Hoạt động CSSK NCT do YTCS tổ chức	Biết	175	43,8	225	56,3	2,76 2,03-3,75	0,000
	Không biết	90	22,0	320	78,0		
Kiến thức chung về KSKĐK	Đạt	126	44,5	157	55,5	2,24 1,65-3,05	0,000
	Chưa đạt	139	26,4	388	73,6		
Thái độ chung đối với KSKĐK	Tích cực	140	46,7	160	53,3	2,69 1,98-3,65	0,000
	Chưa tích cực	125	24,5	385	75,5		

Nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa kiến thức và KSKĐK ( $p < 0,01$ ), tỷ lệ KSKĐK ở nhóm có kiến thức đạt cao gấp 2,2 lần nhóm kiến thức không đạt. Cụ thể, tỷ lệ NCT biết như thế nào là KSKĐK, biết mục đích KSKĐK là để làm gì, biết nơi có thể KSKĐK, biết CSYT của địa phương để KSKĐK, biết các hoạt động CSSK cho

NCT do YTCS tổ chức cao hơn các nhóm có hiểu biết chưa đầy đủ về các nội dung nói trên (OR tương ứng 60,8; 2,2; 4,78; 17,99; 2,76)

Nghiên cứu cũng cho thấy có liên quan giữa thái độ và thực hành KSKĐK ( $p < 0,01$ ), tỷ lệ NCT có KSKĐK ở nhóm có thái độ tích cực cao gấp 2,7 lần nhóm có thái độ chưa tích cực.

**Bảng 4.** Mỗi liên quan giữa sự quan tâm của người thân, hoạt động động truyền thông với hành vi khám sức khỏe định kỳ

Đặc điểm		Khám sức khỏe định kỳ				OR, (CI: 95%)	p-value
		Có khám		Không khám			
		n	%	n	%		
Sự quan tâm của người thân	<b>Quan tâm</b>	248	40,3	367	59,7	7,08 4,19-11,94	0,000
	Không quan tâm	17	8,7	178	91,3		
Người thân sẵn sàng chi trả cho dịch vụ CSSK	Có	246	35,2	453	64,8	2,62 1,57- 4,41	0,000
	Không	19	17,1	92	82,9		
Tham gia các CLB NCT ở địa phương	Có	197	38,9	310	61,1	2,19 1,59-3,04	0,000
	Không	68	22,4	235	77,6		
Quan tâm của các thành viên CLB	Quan tâm	173	44,2	214	55,3	3,37 2,06-5,4	0,000
	Không quan tâm	24	20,0	100	80,6		
Tình nguyện viên chăm sóc	Có	95	45,9	112	54,1	2,16 1,56-2,99	0,000
	Không	170	28,2	433	71,8		
Tham dự các buổi truyền thông	Có	127	36,6	220	63,4	1,36 1,01-1,82	0,041
	Không	138	29,8	325	70,2		

Nghiên cứu cho thấy nhóm NCT có sự quan tâm của người thân, có được sự sẵn sàng chi trả để thực hiện dịch vụ CSSK của các thành viên gia đình, có tham gia làm thành viên các CLB NCT ở địa phương, có được sự quan tâm của các thành viên CLB, có được sự chăm sóc của Tổ tình nguyện viên cũng như có tham gia các buổi truyền thông cung cấp kiến thức cho NCT cao hơn các nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) (OR tương ứng là 7; 2,6; 2,2; 3,4; 2,2; 1,4)

#### IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy, NCT trên địa bàn thành phố Mỹ Tho thực hiện KSKĐK đạt khá thấp (32,7%), kết quả này tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Kim Chung, năm 2010 tại Trạm y tế phường Nguyễn Trung Trực, quận Ba Đình, Hà Nội: Tỷ lệ NCT tự đi khám sức khỏe định kỳ chiếm 33,3% [2].

Lý do chính không KSKĐK là do NCT cho rằng không cần thiết (52,3%), một tỷ lệ khá lớn cho rằng không có khả năng chi trả (37,4%), kết quả này có khác biệt với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Kim Chung: Lý do chính NCT không tự đi KSKĐK là thấy không cần thiết (66,1%), sợ tốn nhiều chi phí (22,4%) [2]. Lý giải cho sự khác biệt này là do địa bàn nghiên cứu khác nhau, về kinh tế Hà Nội phát triển hơn TP Mỹ Tho, khả năng chi trả của NCT ở TP Mỹ Tho sẽ thấp hơn. Tại TP Mỹ Tho, từ năm 2017 đến nay, NCT (từ 80 tuổi trở lên) được KSKĐK miễn phí, hàng năm, YTCS có tổ chức các hoạt động truyền thông cung cấp kiến thức về CSSK cho NCT vì vậy một số NCT nhận thấy được tầm quan trọng của việc KSKĐK. Tuy nhiên, các hoạt động truyền thông còn khá ít, chưa thường xuyên, chất lượng các buổi truyền thông chưa cao, vì vậy vẫn còn rất nhiều NCT chưa hiểu biết đầy đủ về KSKĐK, một số NCT không biết mục đích KSKĐK là để làm gì (17,5%). Vì vậy, việc tăng cường và nâng cao chất lượng hoạt động truyền thông cung cấp kiến thức cho NCT là việc làm hết sức cần thiết.

Nơi mà NCT thực hiện KSKĐK nhiều nhất là ở Trạm Y tế (29,1%), kể đến là các bệnh viện tuyến tỉnh (20%) và các bệnh viện Trung Ương tại thành phố Hồ Chí Minh (26,8%). Điều này có thể nói rằng, ngoài việc khám miễn phí tại Trạm Y tế, NCT chọn KSKĐK tại các bệnh viện tuyến tỉnh và Trung ương là nhiều nhất. Kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Ngô Hoàng Dũng, NCT chọn bệnh viện ngoài tỉnh là nơi KSKĐK cao nhất. Lý do không chọn YTCS để KSKĐK là do NCT cho rằng YTCS không có đầy

đủ trang thiết bị y tế (42,8%), không có bác sĩ giỏi (37,7%). Thực tế cho thấy, cơ sở vật chất của TTYT khá chật hẹp và luôn quá tải trong việc KCB, TTYT chỉ có 1 phòng và 5 giường nội trú phục vụ cho KCB cho NCT, trang thiết bị và nguồn nhân lực hạn chế, bác sĩ của TTYT đa phần có chuyên khoa nội được tập huấn ngắn hạn về lão khoa, chưa có bác sĩ chuyên về lão khoa, đây cũng là một cản trở đối với việc KSKĐK cho NCT. Vì vậy, việc cải thiện cơ sở vật chất, đào tạo nguồn nhân lực có chuyên môn lão khoa... là hết sức cần thiết nhằm nâng cao chất lượng KCB nói chung, KSKĐK cho NCT nói riêng trong thời gian tới.

**Các yếu tố liên quan đến hành vi sử dụng dịch vụ KSKĐK:** Kết quả nghiên cứu cho thấy các đặc điểm cá nhân đều có mối liên quan giữa các với hành vi KSKĐK của NCT. Cụ thể gồm: tuổi, học vấn, nghề nghiệp trước đây, tình trạng kinh tế, người thân mà NCT sống cùng, tình trạng sức khỏe NCT. Kết quả này tương tự như các kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Kim Chung năm 2010, tại Trạm y tế phường Nguyễn Trung Trực, quận Ba Đình, Hà Nội: Có mối liên quan giữa nhu cầu KSKĐK với trình độ học vấn, nghề nghiệp chính trước đây, hoàn cảnh kinh tế hiện tại [2]; Nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Tâm năm 2013, đánh giá các yếu tố tác động đến chi tiêu cho CSSK của NCT ở Việt Nam cho thấy thu nhập của hộ gia đình là nhân tố ảnh hưởng rõ rệt nhất đến chi tiêu chăm sóc Y tế của NCT [1].

Ngoài các yếu tố cá nhân, kiến thức, thái độ, sự quan tâm của người thân, các thành viên CLB NCT, các hoạt động truyền thông cung cấp kiến thức cho NCT cũng có liên quan đến hành vi sử dụng dịch vụ KSKĐK của NCT. Kết quả này cũng phù hợp với các kết quả của một số nghiên cứu: Nghiên cứu đánh giá nhu cầu sức khỏe và các yếu tố quyết định hành vi tìm kiếm sức khỏe ở người già Nigeria của tác giả IS Abdulraheem, học vấn là một trong những yếu tố quyết định quan trọng nhất của hành vi tìm kiếm sức khỏe [5].

Như vậy, nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cũng cho kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Kiến thức, thái độ, các hoạt động truyền thông cung cấp kiến thức,... có mối liên quan đến hành vi sử dụng dịch vụ KSKĐK, đồng thời kết quả nghiên cứu cũng cho thấy rất nhiều NCT thấy KSKĐK là không cần thiết, không biết KSKĐK nhằm mục đích gì,... Kết quả này khẳng định 1 lần nữa về sự cần thiết của công tác truyền thông, việc tăng cường và nâng cao chất lượng các buổi truyền thông cung cấp kiến thức

về CSSK cho NCT, người thân NCT là một việc làm hết sức cần thiết nhằm nâng tỷ lệ KSKĐK của NCT trong thời gian tới. Bên cạnh đó, việc cải thiện cơ sở vật chất, đào tạo nguồn nhân lực có chuyên môn lão khoa, cũng không kém phần quan trọng nhằm nâng cao tỷ lệ KSKĐK tại YTCS.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi chưa ghi nhận sự khác biệt về KSKĐK đối các nhóm NCT sống cùng với ai, hiện tại NCT có còn làm việc tạo thu nhập hay không, có hay không có bảo hiểm y tế. Hy vọng rằng chúng tôi sẽ có cơ hội để thực hiện nghiên cứu khác sâu hơn về những nội dung này.

#### V. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

- 67,3% NCT không KSKĐK, với lý do chủ yếu là: cảm thấy không cần thiết, không có khả năng chi trả, không có người thân đưa đi, không biết KSKĐK nhằm mục đích gì. 32,7% NCT có KSKĐK, chủ yếu tại bệnh viện tuyến tỉnh, tuyến Trung ương (47,9%). NCT không KSKĐK tại YTCS vì cho rằng YTCS thiếu bác sĩ có chuyên môn lão khoa giỏi, trang thiết bị y tế không hiện đại, cơ sở vật chất chật hẹp, thiếu thuốc. NCT khám sức khỏe tại YTCS chủ yếu là do được khám miễn phí, tỷ lệ hài lòng đạt 45,7%.

- Các yếu tố cá nhân (tuổi, trình độ học vấn, nghề nghiệp trước đây, tình trạng sức khỏe hiện tại, bảo hiểm y tế), kiến thức, thái độ,... có liên

quan đến hành vi sử dụng dịch vụ KSKĐK

- Trung tâm Y tế cần quan tâm nâng cao khả năng chuyên môn, cải thiện cơ sở vật chất, trang bị đầy đủ trang thiết bị, thuốc thiết yếu nhằm nâng cao chất lượng khám chữa bệnh. Các cơ quan, ban, ngành có liên quan phối hợp cùng ngành y tế địa phương thực hiện tốt công tác truyền thông, nhằm nâng cao tỷ lệ NCT khám sức khỏe định kỳ hàng năm nói chung, tại YTCS nói riêng.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đình Thị Tâm (2013)**, Phân tích yếu tố tác động đến chỉ tiêu cho chăm sóc sức khỏe người cao tuổi Việt Nam, Đại học Kinh tế Thành phố Hồ Chí Minh.
2. **Nguyễn Kim Chung (2009)**, Đánh giá công tác khám sức khỏe định kỳ và tư vấn sức khỏe dành cho người cao tuổi tại Trạm Y tế phường Trung trực, Quận Ba Đình, Hà Nội năm 2008-2009, Đại học Y tế cộng đồng.
3. **Phạm Thăng và Đỗ Thị Khánh Hỷ (2009)**, Báo cáo tổng quan về chính sách người già thích ứng với thay đổi cơ cấu tuổi tại Việt Nam.
4. **Tổng cục thống kê (2013)**, "Điều tra biến động Dân số và kế hoạch hóa gia đình thời điểm 01/4/2012, các kết quả chủ yếu", GSO.
5. **IS Abdulraheem** (Date of Web Publicatio 10-Oct-2009), Health needs assessment and determinants of health-seeking behaviour among elderly Nigerians: A house-hold survey, Department of Epidemiology and Community Health, College of Medicine.
6. <https://doi.org/10.2147/PROM.S11141>.

## CAN THIỆP ĐẶT STENT ĐỘNG MẠCH CẢNH TRONG ĐOẠN NGOÀI SỢ GIAI ĐOẠN CẤP Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO - NGHIÊN CỨU TRƯỜNG HỢP

Phạm Nguyễn Thành Thái\*, Hồ Hoàng Vũ\*

#### TÓM TẮT

Trong một thập kỷ qua, đặt stent ĐM cảnh (CAS) đã xuất hiện như một sự thay thế ít xâm lấn hơn phẫu thuật điều trị hẹp ĐM cảnh. Tuy nhiên còn nhiều tranh cãi về tổn thương nào được điều trị trước tiên, bao gồm: loại bỏ huyết khối bằng dụng cụ cơ học với cố gắng không can thiệp vào tổn thương ở động mạch (ĐM) cảnh trong đoạn ngoài sọ, nong bóng và đặt stent ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ, sau đó là lấy huyết khối động mạch nội sọ hoặc điều trị lấy huyết khối bằng dụng cụ động mạch nội sọ trước, theo sau là điều trị tổn thương ĐM cảnh đoạn ngoài sọ. Nghiên

cứu báo cáo trường hợp (Case Study) nhồi máu não do tắc ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ và tắc đoạn cuối ĐM não giữa bán cầu trái tại Bệnh viện Nhân Dân 115. Phương pháp điều trị là đặt stent ĐM cảnh trong trái - Lấy huyết khối bằng Solitaire Stent Retriever ĐM não giữa tái thông TICI 3 phối hợp với sử dụng rosuvastatin liều cao ngay sau khi can thiệp. Kết quả sau 30 ngày bệnh nhân hồi phục gần như bình thường, có thể tự đi lại và sinh hoạt vệ sinh cá nhân độc lập; mRS = 1 điểm. Từ đó, cho thấy được phương pháp này là niềm hi vọng cho một phương pháp điều trị mang lại kết quả tốt nhất.

**Từ Khóa:** Đột quy, nhồi máu não, TICI3, Stent ĐM cảnh trong.

#### SUMMARY

**CAROTID ANGIOPLASTY AND STENTING TO SURGICAL EXTRACRANIAL OBSTRUCTIVE DISEASE FOR ACUTE CEREBRAL INFARCTION PATIENTS - A CASE STUDY**

\*Bệnh viện Nhân dân 115

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Nguyễn Thành Thái

Email: drthanhthai115@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 3.8.2020

Ngày duyệt bài: 12.8.2020

In an effort to minimise interventions, in the last decade Carotid angioplasty and stenting (CAS) has been suggested as an alternative to surgical extracranial obstructive disease. However, there has been controversy about which lesions should be treated first, including: removing thrombosis by using mechanical devices without affect to the carotid artery lesions, inflating the balloon and Carotid angioplasty and stenting, taking out intracranial thrombosis or thromboembolism treatment, treating the extracranial carotid segment. This is a case study about cerebral infarction due to carotid obstruction in the extracranial segment and terminal obstruction of the left hemisphere at People's Hospital 115. The treatment method was left-sided carotid stenting, removing Thrombosis with Solitaire stent retriever thrombectomy in order to TICI 3 recanalization in middle cerebral artery occlusion, using high dose of Rosuvastatin after intervention. As a result, after 30 days, the patient recovers almost to normal, can move around by themselves and do independent personal hygiene activities; mRS = 1 point. The method was recommended as the best way to treat certain types of lesions.

**Keywords:** stroke, cerebral infarction, TICI3, carotid artery stenting

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhồi máu não là nguyên nhân phổ biến nhất dẫn đến khuyết tật vĩnh viễn, là nguyên nhân thứ hai của suy giảm nhận thức và là đứng hàng thứ ba trong các nguyên nhân tử vong ở phương Tây. Tắc động mạch cảnh cấp tính đoạn ngoài sọ đồng thời với tắc động mạch não giữa chiếm tỷ lệ 15% các trường hợp nhồi máu não do bệnh lý mạch máu lớn (Tandem occlusion) (7). Tandem lesions thường có tiên lượng xấu hơn một tổn thương động mạch nội sọ đơn thuần với xuất huyết nội sọ có triệu chứng chiếm tỷ lệ 22% và tỷ lệ tử vong ở thời điểm 90 ngày là 39% (3).

Truyền tĩnh mạch thuốc làm tan huyết khối bằng chất kích hoạt plasminogen mô (IV-tPA) là liệu pháp tiêu chuẩn trong đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp tính. Điều trị IV-tPA là một thách thức lớn bệnh lý đột quỵ thiếu máu não cấp do tắc động mạch cảnh trong đoạn ngoài sọ vì tỷ lệ tái thông mạch máu thấp, dao động từ 4% đến 32% tùy thuộc vào vị trí mạch máu (4% đối với ĐM cảnh trong, 32% đối với ĐM não giữa) (2). Điều trị IV-tPA đơn thuần chỉ cho kết quả tốt trong 17% các trường hợp và tỷ lệ tử vong cao đến 55%. Điều trị tái thông ĐM cảnh trong có thể dẫn đến cải thiện triệu chứng cấp tính của đột quỵ và làm giảm nguy cơ lâu dài của đột quỵ (4).

Hiện tại không có sự đồng thuận trong điều trị đột quỵ thiếu máu não cấp tính với các triệu chứng lâm sàng nghiêm trọng tắc nghẽn do xơ vữa ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ. Các tài liệu chỉ bao gồm các nghiên cứu riêng biệt và báo cáo trường hợp về tái thông động mạch cảnh

trong cấp tính (4).

Trong một thập kỷ qua, đặt stent ĐM cảnh (CAS) đã xuất hiện như một sự thay thế ít xâm lấn hơn phẫu thuật điều trị hẹp ĐM cảnh (1). Tuy nhiên còn nhiều tranh cãi về tổn thương nào (trong sọ hay ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ) được điều trị trước tiên, bao gồm: loại bỏ huyết khối bằng dụng cụ cơ học với cố gắng không can thiệp vào tổn thương ở ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ, nong bóng và đặt stent ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ, sau đó là lấy huyết khối động mạch nội sọ hoặc điều trị lấy huyết khối bằng dụng cụ động mạch nội sọ trước, theo sau là điều trị tổn thương ĐM cảnh đoạn ngoài sọ. Tranh cãi về phương pháp điều trị tối ưu khiến một số tác giả suy đoán việc đặt stent cấp tính và điều trị kháng kết tập tiểu cầu kép là thích hợp (7).

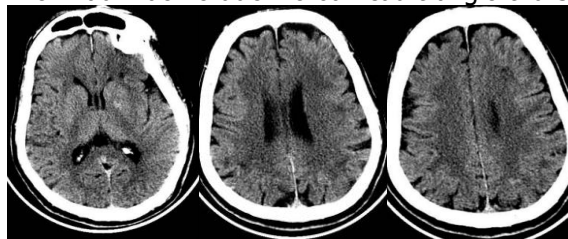
## TRÌNH BÀY BỆNH ÁN

Bệnh nhân nam 61 tuổi, nhập viện sau 5 giờ kể từ khi khởi phát các dấu hiệu méo miệng, không nói được và liệt nửa thân phải.

Khám lâm sàng lúc nhập viện tại khoa cấp cứu Bệnh viện Nhân Dân 115:

- Bệnh nhân tỉnh
- Mất vận ngôn Broca
- Liệt VII trung ương bên phải
- Liệt hoàn toàn nửa thân phải sức cơ 0/5
- Đánh giá theo thang điểm "Neurologic evaluation with the National Institutes of Health Stroke Scale" (NIHSS): 18 điểm (bao gồm: 1B 2 điểm, liệt mặt: 2 điểm, liệt hoàn toàn tay phải và chân phải: 8 điểm, cảm giác: 1 điểm, mất ngôn ngữ: 3 điểm và nói khó 2 điểm)
- Thang điểm "The Modified Rankin Scale" (mRS): 4 điểm (không đi lại được, không tự phục vụ bản thân).

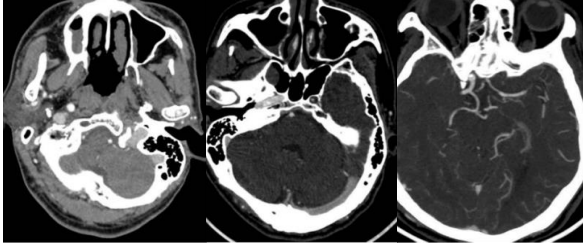
Bệnh nhân được chụp CT scan sọ não khẩn với kết quả không ghi nhận hình ảnh xuất huyết não và nhồi máu não cấp tính với thang điểm ASPECT (Alberta Stroke Programme Early CT score) là 10 điểm (Hình 1). Chẩn đoán lúc này: Nhồi máu não vỏ dưới vỏ bán cầu trái giờ thứ 5.



**Hình 1:** CT scan não không cản quang lúc nhập viện ASPECT 10 điểm

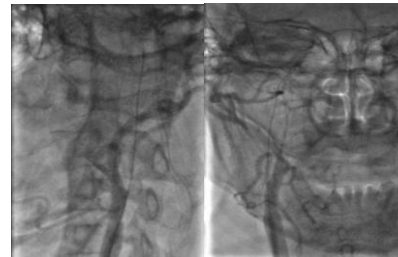
Ngay sau đó bệnh nhân được tiếp tục chụp CT scan mạch máu não có thuốc cản quang với

kết quả: tắc ĐM cảnh trong bên trái từ đoạn ngoài sọ, đồng thời tắc đoạn cuối ĐM não giữa bên trái (Hình 2&3).



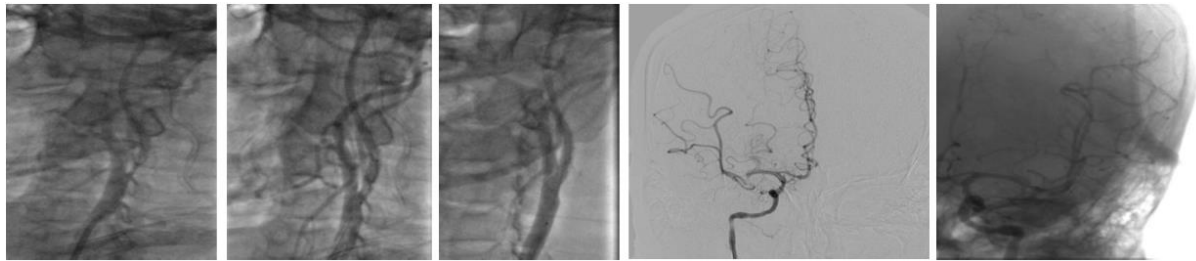
**Hình 2 và 3:** Tắc ĐM cảnh trong trái đoạn ngoài sọ - Tắc đoạn cuối M1 ĐM não giữa bên trái

Bệnh nhân ngay lập tức được đưa vào phòng can thiệp chụp DSA và lấy huyết khối bằng dụng cụ. BS can thiệp đưa guiding catheter 7F lên ĐM cảnh chung trái chụp hình ghi nhận hẹp nặng ĐM cảnh trong trái tại gốc (Hình 4), tiến hành nong bóng 2,75x40mm tại chỗ hẹp, sau đó hút qua guiding ra vài mảnh huyết khối.



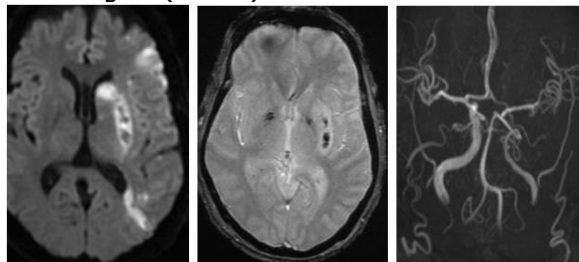
**Hình 4:** Hẹp nặng đoạn gốc ĐM cảnh trong bên trái

Tiếp tục ghi hình kiểm tra phát hiện tắc đoạn cuối ĐM não giữa bên trái, BS can thiệp dùng Solitaire Stent Retriever 4x20mm lấy huyết khối 2 lần ra vài mảnh huyết khối, ghi hình kiểm tra tái thông hoàn toàn ĐM não giữa trái TICI 3. Chụp hình kiểm tra ghi nhận vẫn còn hẹp gốc ĐM cảnh trong trái, dùng bóng nong 4x40mm và sau đó đặt stent 5x199mm, chụp hình ghi nhận hình ảnh thông tốt (Hình 5).



**Hình 5:** Đặt stent ĐM cảnh trong trái - Lấy huyết khối bằng Solitaire Stent Retriever ĐM não giữa tái thông TICI 3

Bệnh nhân được sử dụng rosuvastatin liều cao (Crestor 20mg) ngay sau khi can thiệp. Vì bệnh nhân không được dùng kháng kết tập tiểu cầu trước và trong lúc can thiệp nội mạch nên chúng tôi quyết định chụp cộng hưởng từ sớm lúc 12 giờ kể từ sau khi can thiệp. Kết quả ghi nhận hình ảnh nhồi máu não chuyển dạng xuất huyết HI 2: tăng tín hiệu trên chuỗi xung DWI nhiều ổ vùng nhân đậu, thái dương và đỉnh (Hình 6), hình ảnh giảm tín hiệu vùng nhân đậu tên chuỗi xung T2\*, ghi nhận hình ảnh mạch máu thông suốt ĐM cảnh trong đoạn trong sọ và ĐM não giữa (Hình 7).



**Hình 6 và 7:** Nhồi máu não chuyển dạng

xuất huyết HI 2 - Tái thông ĐM cảnh trong và ĐM não giữa

Kiểm tra siêu âm doppler ĐM cảnh không ghi nhận hình ảnh huyết khối trong stent. Mặc dù có hình ảnh chuyển dạng xuất huyết HI 2, nhưng để dự phòng tắc stent nên bệnh nhân được sử dụng một loại kháng kết tập tiểu cầu với liều khởi đầu 4 viên aspirin 81mg, các ngày kế tiếp là 2 viên aspirin 81mg và vẫn tiếp tục duy trì rosuvastatin (Crestor 20mg) liều cao mỗi ngày.

Sau 24 giờ điểm NIHSS giảm 10 điểm, tình trạng bệnh nhân cải thiện đáng kể: nói chuyện được, tay chân phải giơ cao lên khỏi mặt giường. Sau 30 ngày bệnh nhân hồi phục gần như bình thường mRS: 1 điểm (có khả năng làm mọi công việc hàng ngày), tự đi lại và sinh hoạt vệ sinh cá nhân độc lập.

#### IV. BÀN LUẬN

Đột quỵ thiếu máu não cấp do tắc động mạch cảnh trong đoạn ngoài sọ khác với các hình thức tắc động mạch não khác trong sọ. Tắc ĐM trong sọ bao gồm ĐM cảnh trong đoạn trong sọ hay

ĐM não giữa thường do huyết khối ở mạch máu bình thường (6).

Sự tái thông thành công ĐM trong sọ có liên quan đến việc cải thiện sau đột quy. Nghiên cứu ESCA III cho thấy IV-tPA có hiệu quả trong điều trị đột quy thiếu máu não cục bộ cấp tính nếu dùng cho bệnh nhân trong 4,5 giờ khởi phát triệu chứng đột quy. Nhiều bệnh nhân điều trị IV-tPA có kết quả thuận lợi hơn so với giả dược (52,4% và 45,2%,  $p = 0,04$ ). Tuy nhiên các bệnh nhân được điều trị trong ESCA III có điểm NIHSS tương đối thấp so với dân số bệnh nhân có bệnh lý mạch máu lớn (10,7 đến 11,6 so với 17). Tỷ lệ đạt tái thông với IV-tPA cho nhóm bệnh lý mạch máu lớn là thấp, dao động từ 4% đến 32% tùy thuộc vào vị trí tổn thương (4% với ĐM cảnh trong và 32% với ĐM não giữa) (2).

Sinh lý bệnh tắc/hẹp ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ tương tự như trong bệnh lý tắc nghẽn cấp tính mạch vành. Sự tắc nghẽn ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ là do huyết khối trên nền mảng xơ vữa. Do đó mảng xơ vữa có vai trò quan trọng hình thành nên sự tắc nghẽn động mạch cùng với sự kích hoạt tiểu cầu(6). Trong

nhồi máu cơ tim cấp, đặt stent là phương pháp điều trị cho kết quả tốt nhất (6).

Panagiotis Papanagiotou và cộng sự (5) đã thực hiện đặt stent ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ ở 22 bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng 6 giờ do nguyên nhân xơ vữa. Trong đó, 18 bệnh nhân có tắc ĐM nội sọ bao gồm 4 trường hợp tắc đoạn cuối ĐM cảnh trong và 14 trường hợp tắc ĐM não giữa. Điều trị can thiệp gồm 2 bước : đầu tiên là tái thông ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ bằng cách đặt stent, bước kế tiếp là tái thông ĐM nội sọ bằng dụng cụ cơ học (hút huyết khối bằng hệ thống Penumbra hoặc lấy huyết khối bằng Solitaire stent hoặc kết hợp cả hai phương pháp). Trong nghiên cứu này tỷ lệ thành công đặt stent ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ đạt 95% (21/22 trường hợp). Tắc ĐM trong sọ kèm theo chiếm tỷ lệ 87,5% (18/22 trường hợp), các biện pháp tái thông tiếp theo đã được thực hiện và tái thông với dụng cụ Solitaire stent thành công đạt tỷ lệ 100%. Sự kết hợp các thiết bị phục hồi dòng chảy kịp thời với lấy huyết khối bằng dụng cụ đã có nhiều ưu điểm và bước đầu cho thấy tỷ lệ tái thông mạch máu cao cũng như mang lại kết quả lâm sàng thuận lợi.

**Bảng 1: Kết quả tái thông mạch máu sau khi đặt stent ĐM cảnh trong và can thiệp nội mạch ở bệnh nhân nhồi máu não cấp của các nghiên cứu lớn**

Tác giả	n	Tái thông ĐM cảnh trong ngoài sọ	Tắc ĐM nội sọ kèm theo	Tái thông ĐM nội sọ	Tái thông ĐM cảnh ngoài sọ và nội sọ
Jovin và cộng sự	15	15/15 (100%)	10/15 (66%)	6/10 (60%)	11/15 (73%)
Nedeltchev và cộng sự	25	21/25 (84%)	21/21 (100%)	11/21 (52%)	11/25 (44%)
Panagiotis Papanagiotou và cộng sự	22	21/22 (95%)	18/21 (85.7%)	11/18 (61%)	14/22 (63%)
Tổng cộng	62	57/62 (91.9%)	49/57 (86%)	28/49(57.1%)	36/62 (58%)

**Bảng 2: Kết quả lâm sàng có đặt stent ĐM cảnh trong và can thiệp nội mạch ở bệnh nhân nhồi máu não cấp của các nghiên cứu lớn**

Tác giả	n	Điểm mRS từ 0 – 2 ở thời điểm 90 ngày	Tỷ lệ tử vong	Xuất huyết não
Jovin và cộng sự	15	5/15 (33%)	3/15 (20%)	1/15 (6%)
Nedeltchev và cộng sự	25	14/25 (56%)	5/25 (21%)	2/25 (8%)
Panagiotis Papanagiotou và cộng sự	22	9/22 (41%)	3/22 (13.6%)	4/22 (18%)
Tổng cộng	62	28/62 (45%)	11/62 (17.7%)	7/62 (11.3%)

Đối với điều trị đặt stent ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ, liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép với aspirin và clopidogrel ít nhất 1 ngày trước khi can thiệp là một thực tế phổ biến. Tuy nhiên với bệnh cảnh đột quy thiếu máu não cấp tính do tắc/hẹp ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ cần đặt stent, việc sử dụng kháng kết tập tiểu cầu (thời điểm, liệu pháp đơn hay kép và cách sử dụng) để phòng ngừa huyết khối trong stent vẫn còn nhiều tranh luận. Một số tác giả đề nghị tiêm

tĩnh mạch kháng thụ thể glycoprotein IIb/IIIa như abciximab nếu có thể trong trường hợp huyết khối stent cấp tính (3). Papanagiotou và cộng sự (5) trong nghiên cứu "Carotid Artery Stenting in Acute Stroke" tiêm 500mg aspirin qua đường tĩnh mạch sau khi đặt thành công stent và bắt đầu uống clopidogrel 75mg sau 24 giờ. Hiện tại vẫn chưa có thuốc lý tưởng cho các trường hợp đặt stent ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ trong bệnh cảnh đột quy thiếu máu não cấp

tính để dự phòng huyết khối trong stent. Do đó việc sử dụng thuốc chống đông máu tích cực, đặc biệt là kết hợp với thuốc tan huyết khối có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết não. Dự phòng thứ phát với sự kết hợp 75mg clopidogrel và 100mg aspirin mỗi ngày kéo dài ít nhất 6 tuần, sau đó là suốt đời với một loại kháng kết tập tiểu cầu (3).

## V. KẾT LUẬN

Đột quỵ thiếu máu não cấp do tắc ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ đồng thời với tắc động mạch trong sọ là một thách thức trong điều trị. Tái thông mạch máu bằng kỹ thuật đặt stent ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ và lấy huyết khối bằng dụng cụ ĐM trong sọ đạt tỷ lệ cao an toàn, hiệu quả và khả thi là niềm hy vọng cho một phương pháp điều trị mang lại kết quả tốt cho nhóm bệnh lý này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **American College of Cardiology Foundation; American Society of Interventional & Therapeutic Neuroradiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus**

- Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting) [published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2007 Feb 27;49(8):924]. J Am Coll Cardiol. 2007; 49(1): 126-170
2. **Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al.** Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. Stroke. 2010; 41(10): 2254-2258
3. **Heck DV, Brown MD.** Carotid stenting and intracranial thrombectomy for treatment of acute stroke due to tandem occlusions with aggressive antiplatelet therapy may be associated with a high incidence of intracranial hemorrhage. J Neurointerv Surg. 2015; 7(3): 170-175
4. **Imai K, Mori T, Izumoto H, Watanabe M, Majima K.** Emergency carotid artery stent placement in patients with acute ischemic stroke. AJNR Am J Neuroradiol. 2005; 26(5): 1249-1258.
5. **Papanagiotou P, Roth C, Walter S, et al.** Carotid artery stenting in acute stroke. J Am Coll Cardiol. 2011; 8(23): 2363-2369
6. **Qureshi AI.** Endovascular revascularization of symptomatic acute extracranial internal carotid artery occlusion. Stroke. 2005; 36(11): 2335-2336
7. **Widimský, P., Kožnar, B., Abelson, M., Blaško, P., Lanzer, P., Mazighi, M., ... Hopkins, L.** (2016). Stent or balloon: How to treat proximal internal carotid artery occlusion in the acute phase of ischemic stroke? Results of a short survey. Cor Vasa, 58(2), e204-206

# HIỆU QUẢ CAN THIỆP CẢI THIỆN KIẾN THỨC, THỰC HÀNH VỀ PHÒNG CHỐNG BỆNH TAY CHÂN MIỆNG CỦA NGƯỜI CHĂM SÓC TRẺ TỪ 1 – 5 TUỔI TẠI THÀNH PHỐ VỊ THANH, TỈNH HẬU GIANG

Trương Tỷ\*, Lê Văn Bào\*\*, Đào Xuân Vinh\*\*\*

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả cải thiện kiến thức, thực hành phòng chống bệnh tay chân miệng của người chăm sóc trẻ từ 1 – 5 tuổi tại hai phường của thành phố Vị Thanh, Hậu Giang (2014–2015).  
**Phương pháp:** Mô tả cắt ngang; phỏng vấn trực tiếp đối tượng nghiên cứu; can thiệp truyền thông phòng chống bệnh tay chân miệng cho người chăm sóc trẻ; đánh giá so sánh trước sau về mức độ cải thiện các chỉ số kiến thức, thực hành về phòng chống bệnh của đối tượng can thiệp, tính chỉ số hiệu quả. Tổng số có 520 người chăm sóc trẻ tham gia nghiên cứu. **Kết**

**quả:** Các chỉ số kiến thức đúng về người có nguy cơ mắc bệnh, đường lây và các biện pháp phòng bệnh tay chân miệng được cải thiện rõ rệt so với trước can thiệp; chỉ số hiệu quả đạt từ 13,6 – 2578,9%. Các chỉ số thực hành đúng các biện pháp xử trí khi trẻ có biểu hiện mắc bệnh, chăm sóc trẻ bệnh và phòng bệnh cho trẻ được cải thiện rõ rệt so với trước can thiệp; chỉ số hiệu quả đạt từ 6,5 – 1429,5%. Sự khác biệt giữa hai tỷ lệ của các chỉ số kiến thức, thực hành trước và sau can thiệp đều có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,001$ . **Kết luận:** Sau can thiệp, các chỉ số về kiến thức, thực hành đúng các biện pháp phòng chống bệnh tay chân miệng của người chăm sóc trẻ tại hai phường can thiệp được cải thiện rõ rệt so với trước can thiệp ở mức có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

**Từ khóa:** Can thiệp, bệnh tay chân miệng, người chăm sóc trẻ, Hậu Giang.

## SUMMARY

**INTERVENTION EFFICIENCY IMPROVED KNOWLEDGE, PRACTICE PREVENTION OF CHILDREN CARE'S HAND, FOOT AND**

\*Sở Y tế Hậu Giang

\*\*Học viện Quân y

\*\*\*Trường Đại học Thăng Long Hà Nội.

Chịu trách nhiệm chính: Trương Tỷ

Email: truongtyhg@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 3.8.2020

Ngày duyệt bài: 10.8.2020

## MOUTH DISEASE 1- 5 YEARS OLD IN VI THANH CITY, HAU GIANG PROVINCE

**Objective:** Evaluate the effect of improving knowledge and practice of Hand, Foot and Mouth Disease prevention among caregivers from 1 to 5 years old in two wards of Vi Thanh city, Hau Giang province (2014 - 2015). **Methodology:** Description of cross section; direct interview with research subjects; communication intervention for Hand, Foot and Mouth Disease prevention for caregivers; evaluate the level of improvement in the indicators of knowledge, practice on disease prevention of the intervention subjects, calculate the effectiveness index. A total of 520 caregivers participated in the study. **Results:** The indexes of correct knowledge about people at risk of disease, transmission routes and methods to prevent Hand, Foot and Mouth Disease were significantly improved compared to before the intervention; The efficiency index is from 13.6 - 2578.9%. The indicators of correct practice of management measures when the child is sick, taking care of the sick child and preventing diseases for the child have been significantly improved compared to before the intervention; Efficiency index reached from 6.5 to 1429.5%. The difference between the two ratios of the indicators of knowledge, practice before and after the intervention are statistically significant, with  $p < 0.001$ . **Conclusion:** After intervention, the indicators of knowledge and correct practice of Hand, Foot and Mouth Disease prevention measures of caregivers in the two intervention wards have been significantly improved compared to before the intervention at a significant level statistics ( $p < 0.001$ ).

**Keywords:** Intervention, Hand, Foot and Mouth Disease, Caregivers, Hau Giang.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tay chân miệng là bệnh nhiễm vi rút cấp tính. Bệnh lây truyền chủ yếu theo đường tiêu hóa. Đối tượng có nguy cơ mắc bệnh cao nhất là trẻ dưới 5 tuổi và bệnh có khả năng gây thành dịch lớn [1], [2]. Bệnh đã xảy ra tại nhiều nước trên thế giới, tập trung chủ yếu tại các nước khu vực Châu Á-Thái Bình Dương [3]. Tổ chức Y tế thế giới nhận định, bệnh tay chân miệng đang đe dọa tính mạng và sức khỏe trẻ em ở các nước châu Á [4]. Việt Nam, năm 2011 có sự gia tăng bất thường của bệnh tay chân miệng ở khu vực phía Nam với số ca mắc gấp 6 lần, số tử vong gấp 6-24 lần so với giai đoạn 2008-2010, tỷ lệ chết/mắc là 0,2% [5].

Hiện nay, bệnh tay chân miệng chưa có thuốc điều trị đặc hiệu và chưa có vắc xin dự phòng. Do đó, kiến thức và thực hành về phòng bệnh của người chăm sóc trẻ nhất là cha/mẹ, người thân của trẻ được xác định là có vai trò đặc biệt quan trọng trong phòng chống bệnh tay chân miệng cho trẻ em [1], [2].

Sau khi có được kết quả điều tra thực trạng kiến, thức thực hành về phòng chống bệnh tay

chân miệng của 1.573 người chăm sóc trẻ từ 1 – 5 tuổi đang học tại 6 trường mầm non thuộc 6 xã/phường của 3 huyện/thành phố (Vị Thủy, Phụng Hiệp, Vị Thanh), tỉnh Hậu Giang. Trong đó, tại 2 trường mầm non thuộc hai phường của thành phố Vị Thanh cho thấy, kiến thức, thực hành về phòng chống bệnh tay chân miệng của người chăm sóc trẻ (cha/mẹ, người thân) có nhiều chỉ số thấp hơn so với người chăm sóc trẻ chung của 6 trường như: Tỷ lệ biết đúng đường lây truyền bệnh chủ yếu theo đường tiêu hóa (15,8%/so với 21,5%); cho trẻ ăn chín, uống sôi (38,7%/53,0%); có cốc, chén, bát, thìa, khăn mặt riêng cho trẻ (9,8%/19,7%); cho trẻ bệnh ăn uống đủ chất, dễ tiêu, hợp vệ sinh (30,4%/37,7%); giữ gìn vệ sinh cá nhân, tắm rửa thường xuyên cho trẻ bị bệnh (21,0%/27,6%); khi trẻ mắc bệnh cần đưa trẻ đến cơ sở y tế để khám và điều trị (91,9%/95,0%)... Do đó, đã chọn 520 người chăm sóc trẻ từ 1 – 5 tuổi đang học tại 2 trường mầm non của thành phố Vị Thanh để can thiệp. Mục tiêu: "Đánh giá hiệu quả cải thiện kiến thức, thực hành phòng chống bệnh tay chân miệng của người chăm sóc trẻ từ 1-5 tuổi tại hai phường của thành phố Vị Thanh, Hậu Giang (2014 – 2015)".

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 1. Đối tượng, địa điểm, cỡ mẫu và thời gian nghiên cứu

- 520 người trực tiếp chăm sóc trẻ là cha/mẹ, ông/bà, người thân của trẻ, hàng ngày dành nhiều thời gian nhất cho việc chăm sóc trẻ từ 1 – 5 tuổi đang theo học mầm non tại hai phường (Phường 3 và Phường 5) của thành phố Vị Thanh, tỉnh Hậu Giang đã được điều tra về kiến thức, thực hành phòng chống bệnh tay chân miệng năm 2013.

- Thời gian can thiệp là 17 tháng (từ tháng 01/2014 đến 6/2015)

#### 2. Phương pháp nghiên cứu

- *Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả cắt ngang, can thiệp cộng đồng có so sánh trước – sau can thiệp và không đối chứng.

- *Biến số và chỉ số nghiên cứu:* Kiến thức và thực hành về phòng chống bệnh tay chân miệng của người chăm sóc trẻ:

- + Tỷ lệ (%) biết về người có nguy cơ mắc bệnh;
- + Tỷ lệ (%) biết đường lây của bệnh;
- + Tỷ lệ (%) biết các biện pháp phòng bệnh;
- + Tỷ lệ (%) thực hành biện pháp xử trí khi trẻ có biểu hiện mắc bệnh;
- + Tỷ lệ (%) thực hành chăm sóc trẻ khi trẻ mắc bệnh;
- + Tỷ lệ (%) thực hành các biện pháp phòng

bệnh cho trẻ;

**- Nội dung và các hoạt động can thiệp:**

Tổ chức truyền thông – giáo dục sức khỏe về các biện pháp phòng chống bệnh tay chân miệng cho người trực tiếp chăm sóc trẻ từ 1 – 5 tuổi đang theo học tại trường mầm non. Nội dung truyền thông – giáo dục sức khỏe gồm các kiến thức, thực hành về các biện pháp phòng chống bệnh tay chân miệng theo quyết định số 851/QĐ-BYT ngày 24/12/2012 của Bộ Y tế về việc “Hướng dẫn giám sát và phòng, chống bệnh tay chân miệng” [1].

**- Phương pháp và kỹ thuật thu thập số**

**liệu:** Phỏng vấn trực tiếp trước và sau can thiệp

đối với người chăm sóc trẻ tại hai phường can thiệp bằng bộ công cụ thiết kế sẵn. Khi hỏi, không đọc đáp án, chỉ đọc câu hỏi và để đối tượng nghiên cứu suy nghĩ, đưa ra câu trả lời.

**- Phương pháp đánh giá hiệu quả can thiệp:**

Tính tỷ lệ % kiến thức và thực hành đúng về các biện pháp phòng chống bệnh tay chân miệng của người chăm sóc trẻ từ 1 – 5 tuổi ở hai thời điểm trước và sau can thiệp và so sánh trước – sau can thiệp; tính chỉ số hiệu quả (CSHQ).

**- Xử lý số liệu** bằng phần mềm Epi-Data Version 3.1 và Stata 14.0. Các test kiểm định thống kê so sánh hai tỷ lệ sử dụng kiểm định p-value (Chi squared test và Fisher’s exact test).

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**1. Hiệu quả cải thiện kiến thức về phòng chống bệnh tay chân miệng của người chăm sóc trẻ**

**Bảng 1. Hiệu quả cải thiện kiến thức về người có nguy cơ mắc bệnh tay chân miệng**

Nội dung	Trước can thiệp (n=520)		Sau can thiệp (n=513)		CSHQ (%)	p
	SL	%	SL	%		
Trẻ em	248	47,7	403	78,6	64,8	<0,001
Trẻ ≤ 5 tuổi	437	84,0	501	97,7	16,3	<0,001
Người già	0	0,0	0	0,0	-	-
Người trưởng thành	15,0	2,9	0	0,0	-	-
Phụ nữ có thai	1	0,2	1	0,2	0	-
Khác	0	0,0	0	0,0	-	-
Tất cả đều có nguy cơ	35	6,7	0	0,0	-	-
Không biết	0	0,0	0	0,0	-	-

Sau can thiệp, tỷ lệ người chăm sóc trẻ từ 1 – 5 tuổi đang học mầm non tại 2 phường can thiệp có tỷ lệ biết đúng trẻ em nói chung và trẻ em ≤ 5 tuổi là đối tượng có nguy cơ mắc bệnh cao nhất tăng lên rõ rệt so với trước can thiệp. CSHQ đạt 64,8% và 16,3%; sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê (p<0,001).

**Bảng 2. Hiệu quả cải thiện kiến thức về đường lây truyền của bệnh tay chân miệng**

Nội dung	Trước can thiệp (n=520)		Sau can thiệp (n=513)		CSHQ (%)	p
	SL	%	SL	%		
Đường tiêu hoá	82	15,8	411	80,1	407,0	<0,001
Đường hô hấp	192	36,9	0,0	0,0	-	-
Tiếp xúc trực tiếp với dịch mũi họng, dịch bóng nước, phân của người bệnh	360	69,2	403	78,6	13,6	<0,001
Tiếp xúc trực tiếp với thìa, bát, bàn ghế, đồ chơi bị nhiễm mầm bệnh	332	63,8	379	73,9	15,8	<0,001
Khác	0	0,0	0	0,0	-	-
Không rõ đường lây	3	0,6	0	0,0	-	-
Không biết	0	0,0	0	0,0	-	-

Sau can thiệp, các kiến thức về đường lây truyền của bệnh tay chân miệng của người chăm sóc trẻ tại 2 phường can thiệp có tỷ lệ biết đúng tăng lên rõ rệt so với trước can thiệp. CSHQ đạt từ 13,6% - 407,0%; sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê (p<0,001).

**Bảng 3. Hiệu quả cải thiện kiến thức về biện pháp phòng bệnh tay chân miệng**

Nội dung	Trước can thiệp (n=520)		Sau can thiệp (n=513)		CSHQ (%)	p
	SL	%	SL	%		
Ăn chính, uống sôi	201	38,7	337	65,7	69,8	<0,001

Ăn ngay khi nấu, che đậy không cho ruồi, gián, chuột chạm vào thức ăn	126	24,2	254	49,5	104,5	<0,001
Thức ăn phải đảm bảo VSATTP	95	18,3	310	60,4	230,1	<0,001
Không để lần thực phẩm sống, thức ăn chín	10	1,9	261	50,9	2578,9	<0,001
Dùng riêng dụng cụ chế biến	12	2,3	245	47,8	1978,3	<0,001
Trẻ có cốc, chén, bát, thìa, khăn mặt... riêng	51	9,8	260	50,7	417,3	<0,001
Rửa tay bằng xà phòng và nước sạch trước và sau khi ăn	184	35,4	416	81,1	129,1	<0,001
Rửa tay bằng xà phòng và nước sạch trước và sau khi chăm sóc trẻ, vệ sinh cho trẻ	360	69,2	424	82,7	19,5	<0,001
Vệ sinh cửa nhà thoáng mát, sạch sẽ, lau nhà hàng ngày bằng nước sạch	149	28,7	330	64,3	124,0	<0,001
Vệ sinh cửa nhà thoáng mát, sạch sẽ, lau nhà hàng ngày bằng dung dịch sát khuẩn	321	61,7	441	86,0	39,4	<0,001
Vệ sinh đồ chơi cho trẻ hàng ngày	273	52,5	400	78,0	48,6	<0,001
Uống vitamin C	60	11,5	36	7,0	Giảm 1,7 lần)	0,008
Tiêm phòng cúm hàng năm	5	1,0	2	0,4	Giảm 2,5 lần	0,231
Không biết	0	0,0	0	0,0	-	0

Sau can thiệp, các kiến thức về biện pháp phòng bệnh tay chân miệng của người chăm sóc trẻ tại 2 phường can thiệp có tỷ lệ biết đúng tăng lên rõ rệt so trước can thiệp. CSHQ đạt từ 19,5 – 2578,9%; sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Kiến thức sai như uống vitamin C hay tiêm phòng cúm để phòng bệnh, giảm từ 1,7-2,5 lần.

## 2. Hiệu quả cải thiện thực hành về các biện pháp phòng chống bệnh tay chân miệng của người chăm sóc trẻ

**Bảng 4. Hiệu quả cải thiện thực hành về biện pháp xử trí khi trẻ có biểu hiện mắc bệnh tay chân miệng**

Nội dung	Trước can thiệp (n=520)		Sau can thiệp (n=513)		CSHQ (%)	p
	SL	%	SL	%		
Cho trẻ nghỉ học	331	63,7	442	86,2	35,3	<0,001
Cách ly trẻ	259	49,8	365	71,2	43,0	<0,001
Đưa đến cơ sở y tế để được chẩn đoán và điều trị	478	91,9	502	97,9	6,5	<0,001
Cho nghỉ nhưng không cần cách ly	21	4,0	5	1,0	Giảm 4,2 lần	
Đề tự khỏi	2	0,4	1	0,2	Giảm 2 lần	
Mua thuốc tự điều trị	11	2,1	3	0,6	Giảm 3,7 lần	
Khác	0	0,0	0	0,0	-	0
Không biết	2	0,4	0	0,0	-	-

Sau can thiệp, tỷ lệ người chăm sóc trẻ thực hành các biện pháp xử trí đúng khi trẻ có biểu hiện mắc bệnh tay chân miệng tăng lên rõ rệt so với trước can thiệp. CSHQ đạt từ 6,5 – 43,0%; sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Các biện pháp xử trí sai giảm rõ rệt (2 – 4,2 lần).

**Bảng 5. Hiệu quả cải thiện thực hành chăm sóc trẻ mắc bệnh tay chân miệng**

Nội dung	Trước can thiệp (n=520)		Sau can thiệp (n=513)		CSHQ (%)	p
	SL	%	SL	%		
Hạn chế ôm hôn trẻ	51	9,8	440	85,8	775,5	<0,001
Cho trẻ ăn uống đủ chất, dễ tiêu, hợp vệ sinh	158	30,4	451	87,9	189,1	<0,001
Không được làm vỡ bóng nước	163	31,3	459	89,5	185,9	<0,001
Giữ vệ sinh cá nhân, tắm rửa thường xuyên cho trẻ	109	21,0	464	90,4	330,5	<0,001
Theo dõi tình trạng trẻ, nếu trẻ mệt hơn	333	64,0	476	92,8	45,0	<0,001

thì đưa ngay đến cơ sở y tế						
Theo dõi tình trạng của các trẻ khác có tiếp xúc với trẻ bệnh	23	4,4	345	67,3	1429,5	<0,001
Rửa tay xà phòng, nước sạch trước- sau khi ăn	122	23,5	482	94,0	300,0	<0,001
Rửa tay xà phòng và nước sạch trước và sau khi chăm sóc trẻ, vệ sinh cho trẻ	239	46,0	497	96,9	110,7	<0,001
Vệ sinh nhà cửa sạch sẽ, lau nhà hàng ngày bằng nước sạch	85	16,3	363	70,8	334,4	<0,001
Vệ sinh nhà cửa sạch sẽ, lau nhà hàng ngày bằng các dung dịch sát khuẩn	276	53,1	480	93,6	76,3	<0,001
Vệ sinh đồ chơi của trẻ hàng ngày	185	35,6	474	92,4	159,6	<0,001
Làm vỡ và sát trùng các bóng nước để nhanh khỏi bệnh	7	1,3	2	0,4	Giảm 3,5 lần	
Hạn chế tắm rửa	15	2,9	2	0,4	Giảm 7,5 lần	
Khác	3	0,6	0	0,0		
Không biết	4	0,8	0	0,0		

Sau can thiệp, tỷ lệ người chăm sóc trẻ thực hành đúng các biện pháp chăm sóc trẻ khi trẻ mắc bệnh tay chân miệng tăng lên rõ rệt so với trước can thiệp. CSHQ đạt từ 45,0 – 1429,5%; sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Các biện pháp xử trí sai giảm rõ rệt (3,5 – 7,5 lần). Tỷ lệ không biết xử trí, giảm từ 0,8% xuống 0,0%.

**Bảng 6. Hiệu quả cải thiện thực hành các biện pháp phòng bệnh tay chân miệng**

Nội dung	Trước can thiệp (n=520)		Sau can thiệp (n=513)		CSHQ (%)	p
	SL	%	SL	%		
Ăn thức ăn chín, uống nước đun sôi để nguội	362	69,6	509	99,2	42,5	<0,001
Ăn thức ăn trong vòng 6 giờ sau khi nấu xong	306	58,8	450	87,7	49,1	<0,001
Không cho ruồi gián chuột đụng vào thức ăn	420	80,8	505	98,4	21,8	<0,001
Không để lẫn thức ăn sống và chín	382	73,5	479	93,4	27,1	<0,001
Dùng riêng dụng cụ chế biến	283	54,4	460	89,7	64,9	<0,001
Không cho dùng chung cốc, thìa đĩa, bát đũa	262	50,4	447	87,1	72,8	<0,001
Có khăn mặt và khăn lau riêng cho trẻ	358	68,8	464	90,4	31,4	<0,001
Mỗi trẻ có một gối riêng	381	73,3	460	89,7	22,4	<0,001
Rửa tay bằng xà phòng và nước sạch trước khi ăn, làm thức ăn cho trẻ ăn	454	87,3	509	99,2	13,6	<0,001
Rửa tay bằng xà phòng và nước sạch sau khi đi vệ sinh, làm vệ sinh cho trẻ	443	85,2	509	99,2	16,4	<0,001
Rửa tay cho trẻ hoặc hướng dẫn trẻ rửa tay bằng xà phòng và nước sạch nhiều lần/ngày	427	82,1	484	94,3	14,9	<0,001
Vệ sinh nhà cửa thoáng mát, sạch sẽ, lau nhà hàng ngày bằng các dung dịch sát khuẩn	450	86,5	499	97,3	12,5	<0,001
Vệ sinh bàn ghế, dụng cụ học tập, đồ chơi của trẻ hàng ngày	399	76,7	504	98,2	28,0	<0,001
Khác	0	0,0	0	0,0	-	-

Sau can thiệp, tỷ lệ người chăm sóc trẻ thực hành đúng các biện pháp phòng bệnh tay chân miệng cho trẻ tăng lên rõ rệt so với trước can thiệp. CSHQ đạt từ 12,5 – 72,8%; sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

**IV. BÀN LUẬN**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các kiến thức đúng về phòng chống bệnh tay chân miệng như tỷ lệ biết về người có nguy cơ mắc bệnh, đường lây và các biện pháp phòng bệnh của người chăm sóc trẻ tại hai phường can

thiệp được cải thiện và tăng lên rõ rệt (CSHQ đạt từ 13,6 - 2578,9%); các các chỉ số thực hành đúng về biện pháp xử trí khi trẻ có biểu hiện mắc bệnh, các biện pháp chăm sóc trẻ bệnh và các biện pháp phòng bệnh cho trẻ được cải thiện và tăng lên rõ rệt (CSHQ đạt từ 6,5 - 1429,5%).

Trong khi kết quả nghiên cứu của Hồ Thị Thiên Ngân và cộng sự về can thiệp bằng truyền thông – giáo dục sức khỏe về phòng chống bệnh tay chân miệng cho người trực tiếp chăm sóc trẻ tại quận Gò Vấp, thành phố Hồ Chí Minh (2011-2012) cho thấy, kiến thức phòng bệnh đúng đã tăng lên từ 43,8% (trước can thiệp) đến 75,1% (sau can thiệp); CSHQ = 71,5%; thực hành phòng bệnh đúng đã tăng lên từ 33,8% (trước can thiệp) đến 57,6% (sau can thiệp); CSHQ=70,4% [6]. Như vậy, có một số chỉ số về kiến thức và thực hành trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi đạt được sau can thiệp thấp hơn và cũng có chỉ số cao hơn so với kết quả nghiên cứu Hồ Thị Thiên Ngân

Nghiên cứu của Vũ Thị Thúy Mai và Đỗ Minh Sơn (2015) cho thấy, kết quả sau can thiệp truyền thông phòng chống bệnh tay chân miệng cho các bà mẹ đang nuôi con nhỏ < 2tuổi. Trước can thiệp, có 77,3% và 25,3% bà mẹ biết cần phải vệ sinh cá nhân và vệ sinh đồ dùng, đồ chơi của trẻ. Sau can thiệp, các tỷ lệ này đã tăng lên 93,3%. CSHQ đạt 20,7% và 268,8% [7]. Trong khi kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ người chăm sóc trẻ biết các biện pháp phòng bệnh cho trẻ là cần phải vệ sinh cá nhân và vệ sinh đồ dùng, đồ chơi của trẻ sáu can thiệp cũng đã được cải thiện rõ rệt so với trước can thiệp (CSHQ đạt từ 19,5 – 417,3%).

Nghiên cứu của Lê Thị Lan Hương về can thiệp tuyên truyền – giáo dục sức khỏe cho bà mẹ có con nhỏ < 5 tuổi tại xã An Lão, Bình Lục, Hà Nam năm 2013 – 2015 cho thấy, mức độ cải thiện về kiến thức và thực hành một số biện pháp dự phòng bệnh tay chân miệng về một số biện pháp cụ thể như: cho trẻ ăn chín, uống sôi (CSHQ=374,1% đối với kiến thức và = 350,0% đối với thực hành); Cho trẻ dùng riêng cốc, chén, bát, thìa, khăn mặt, khăn lau... (CSHQ=931,5% đối với kiến thức và = 4900,0% đối với thực hành); Vệ sinh đồ chơi của trẻ hàng ngày (CSHQ=629,8% đối với kiến thức và = 974,4% đối với thực hành) [8]. Các CSHQ đạt được về các kiến thức, thực hành các biện pháp cụ thể trên cao hơn so với các CSHQ tương ứng trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi nghiên cứu tại 2 phường của thành phố Vị Thanh, Hậu Giang.

Như vậy, việc tổ chức truyền thông – giáo dục sức khỏe về phòng chống bệnh tay chân miệng cho người chăm sóc trẻ tại cộng đồng, nhất là các bà mẹ và những người thân trực tiếp chăm sóc, nuôi dưỡng trẻ hàng ngày đã mang lại hiệu quả thiết thực là cải thiện và nâng cao kiến thức, thực hành các biện pháp phòng chống bệnh tay chân

miệng của người chăm sóc trẻ nhằm giảm thiểu tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cho trẻ nhất là trẻ từ 1 – 5 tuổi - độ tuổi mẫn cảm, mẫn non chưa biết cách tự bảo vệ sức khỏe của mình. Đồng thời, còn thể hiện việc thực hiện nghiêm túc Quyết định số 581/QĐ-BYT, ngày 24/02/2012 của Bộ Y tế về việc "Hướng dẫn giám sát và phòng, chống bệnh tay chân miệng" [1].

## V. KẾT LUẬN

Sau hơn một năm can thiệp truyền thông – giáo dục sức khỏe. Các kiến thức đúng về phòng chống bệnh tay chân miệng như tỷ lệ biết về người có nguy cơ mắc bệnh, đường lây và các biện pháp phòng bệnh của người chăm sóc trẻ tại hai phường can thiệp được cải thiện và tăng lên rõ rệt. CSHQ đạt từ 13,6% đến 2578,9%. Các chỉ số thực hành đúng về biện pháp xử trí khi trẻ có biểu hiện mắc bệnh, các biện pháp chăm sóc trẻ bệnh và các biện pháp phòng bệnh cho trẻ được cải thiện và tăng lên rõ rệt. CSHQ đạt từ 6,5% đến 1429,5%. Sự khác biệt giữa hai tỷ lệ của các chỉ số kiến thức, thực hành trước và sau can thiệp đều có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,001$ .

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bộ Y tế (2012).** Hướng dẫn giám sát và phòng, chống bệnh tay chân miệng, (Ban hành theo quyết định số 581/QĐ-BYT, ngày 24 tháng 2 năm 2012).
- Bộ Y tế (2012).** Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh tay chân miệng, (Ban hành theo quyết định số 1003/QĐ-BYT, ngày 30 tháng 3 năm 2012).
- Phan Van Tu and Nguyen Thi Thanh Thao (2007).** Entomology and Virology Investigation of Hand, Foot and Mouth Disease Southern Vietnam – 2005, Emerging Infectious Disease, 13(11): 1733 – 1741.
- WHO-WPRO (2012).** Situation in several WPRO Member state Hand foot and mouth disease (HFMD).
- Cục Y tế dự phòng – Bộ Y tế (2012).** Báo cáo tình hình mắc bệnh Tay Chân Miệng trên toàn quốc các năm 2008, 2009, 2010, 2011, 2012.
- Hồ Thị Thiên Ngân và cộng sự (2013).** Đánh giá hiệu quả của dự án can thiệp cộng đồng trong phòng chống bệnh tay chân miệng tại quận Gò Vấp, thành phố Hồ Chí Minh (6/2011-12/2012), Tạp chí y học Thành phố Hồ Chí Minh, 10(146): 9.
- Vũ Thị Thúy Mai và Đỗ Minh Sơn (2015),** Những thay đổi về kiến thức phòng bệnh tay chân miệng của các bà mẹ có con dưới 2 tuổi tại xã Tam Thanh, Vụ Bản, Nam Định sau can thiệp truyền thông về bệnh tay chân miệng ở trẻ em, Tạp chí Y tế công cộng, 35 (3/2015): 38-44.
- Lê Thị Lan Hương (2018),** Đánh giá kết quả can thiệp cải thiện kiến thức, thực hành phòng chống bệnh tay chân miệng của bà mẹ có con dưới 5 tuổi tại xã An Lão, Bình Lục, Hà Nam, Luận án tiến sĩ y tế công cộng, Trường Đại học y tế công cộng, 91-95.

# XÂY DỰNG VÀ THẨM ĐỊNH PHƯƠNG PHÁP ĐỊNH LƯỢNG SELEN HUYẾT TƯƠNG BẰNG QUANG PHỔ HẤP THỤ NGUYÊN TỬ

Nguyễn Đình Tuấn<sup>1</sup>, Trần Thị Chi Mai<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

Định lượng selen huyết tương là xét nghiệm giúp đánh giá tình trạng selen của cơ thể. **Mục tiêu:** Đề tài được thực hiện nhằm xây dựng và thẩm định kỹ thuật định lượng trực tiếp selen huyết tương bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử sử dụng lò điện (GFAAS). **Kết quả:** Quy trình được xây dựng sử dụng phương pháp thêm chuẩn, dung dịch pha loãng mẫu gồm Trion X-100 0,05%, HNO<sub>3</sub> 2,5%; chất cải biến nền mẫu là palladi 0,1%. Giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng của phương pháp tương ứng là 0,035 $\mu$ mol/L và 0,107 $\mu$ mol/L. Khoảng tuyến tính của phương pháp là 0,1- 7,0 $\mu$ mol/L. Độ lặp lại ở 2 mức nồng độ 0,707 và 1,42( $\mu$ mol/L) lần lượt là 7,83 và 9,02 (%). Độ tái lập ở 2 mức nồng độ trên lần lượt là 7,10 và 7,70 (%). Độ thu hồi của mẫu QC nằm trong giới hạn cho phép. Độ thu hồi mẫu thật thêm chuẩn là 93,3% và 99,7%, nằm trong khoảng 80- 110%; đạt tiêu chuẩn AOAC 2012. **Kết luận:** Phương pháp định lượng selen huyết tương bằng quang phổ hấp thụ nguyên tử đảm bảo độ tin cậy, có thể áp dụng trong thực hành lâm sàng.

**Từ khoá:** selen, huyết tương, quang phổ hấp thụ nguyên tử sử dụng lò điện.

## SUMMARY

### DEVELOPMENT AND VALIDATION OF PLASMA SELENIUM MEASUREMENT BY GRAPHITE FURNACE ATOMIC ABSORPTION SPECTROPHOTOMETRY

Quantification of plasma selenium is used to assess body selenium status. **Aims:** The study was aimed to develop and validate direct quantitative plasma selenium technique by graphite furnace atomic absorption spectrophotometry (GFAAS). **Results:** Sample preparation was performed as guiding by the standard addition method and using the diluent with Triton X-100 0.05% and HNO<sub>3</sub> 2,5%. The sample matrix modifier was 0.1% palladium. The LOD and LOQ the method were 0.035  $\mu$ mol L and 0.110 $\mu$ mol/L respectively. The linear range was 0.1-7  $\mu$ mol/L. The repeatability at concentrations of 0.707 and 1.42 ( $\mu$ mol/L) were 7.83 and 9.02 (%) respectively. The reproducibility at the two concentrations above were respectively 7.10 and 7.70 (%). The recovery of QC samples was acceptable. The recovery of spiked samples were 93.3% and 99.7%, fell in the range of 80-110%; acceptable following the AOAC 2012

<sup>1</sup>Bệnh viện Nhi trung ương,

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Tuấn

Email: tuannnd@nhp.org.vn

Ngày nhận bài: 2.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 4.8.2020

Ngày duyệt bài: 12.8.2020

**Criteria. Conclusions:** Method of determination of plasma selenium by atomic absorption spectrophotometry ensures reliability, can be applied in clinical practice.

**Key words:** Selenium, plasma, graphite furnace atomic absorption spectrophotometry (GFAAS).

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Selen (Se) là một trong những nguyên tố vi lượng thiết yếu cho cơ thể, tình trạng Se thấp có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc các bệnh như ung thư và bệnh tim [1]. Nhiễm độc Se có thể xảy ra khi nuốt phải cấp tính hoặc mãn tính lượng Selen dư thừa. Các triệu chứng ngộ độc Selen bao gồm mất sắc tố da, rụng tóc, đổi màu móng hoặc giòn, triệu chứng đường tiêu hóa, mệt mỏi, khó chịu và bệnh lý thần kinh ngoại biên[2].

Mối quan hệ có thể giữa nồng độ Selen huyết tương và tần suất một số bệnh đã được công bố [3]. Một số kỹ thuật đã được đề xuất để phân tích Se, đặc biệt là trong các dịch sinh học[4]. Mặc dù phương pháp quang phổ nguồn plasma cảm ứng cao tần kết nối khối phổ (ICP-MS) được xem như là kỹ thuật tin cậy, tuy nhiên nó không phổ biến trong các phòng xét nghiệm y khoa do chi phí thiết bị và vận hành cao. Hiện nay phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử sử dụng lò điện (Graphite furnace atomic absorption spectrometry- GFAAS) là phương pháp được chấp nhận rộng rãi để định lượng selen huyết tương vì cho phép định lượng trực tiếp và chỉ cần lượng mẫu nhỏ. Tuy nhiên, có nhiều khó khăn đã được công bố trong phương pháp đo lường trực tiếp do các trạng thái hóa trị khác nhau và đặc tính dễ bay hơi của selen [4,5]. Hơn nữa, các điều kiện thực nghiệm và các kết quả thậm chí là đối ngược nhau khi thực hiện định lượng Selen huyết tương bằng GFAAS do các yếu tố nhiễu hóa học và nhiễu phổ [6]. Việc phát triển một phương pháp thường quy để định lượng trực tiếp selen huyết tương giúp đánh giá tình trạng chất dinh dưỡng vi lượng- vấn đề còn chưa được quan tâm nhiều ở Việt Nam- là một việc làm cần thiết. Do đó đề tài này được thực hiện với mục tiêu: *Xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng Selen huyết tương bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Sinh hóa- Bệnh viện Nhi Trung Ương, từ tháng

8/2019 - 04/2020.

**2.1. Trang thiết bị và hóa chất.** Máy quang phổ hấp thụ nguyên tử AA-7000 với lò điện GFA-7000 và bộ hút mẫu tự động ASC-7000 của Shimadzu.

Dung dịch chuẩn selen 1g/L, axit nitric đặc 65% của Merck, Triton X-100 của Sigma-Aldrich.  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ , dung dịch  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$  0,1% (w/v) và dung dịch  $\text{Pd}(\text{Cl})_2$  0,1% (w/v) của Merck. Khí Argon 99,999%, nước khử ion. Mẫu chứng Serum control lyophilized for trace element-ClinCheck 2 mức của Recipe. Mẫu huyết tương thừa của bệnh nhân sau khi làm xét nghiệm.

Nguyên lý kỹ thuật phương pháp định lượng selen bằng quang phổ hấp thụ nguyên tử sử dụng lò điện: Một lượng nhỏ mẫu được hóa hơi và nguyên tử hóa ở nhiệt độ cao trong ống graphit. Các nguyên tử Se tự do sinh ra trong ống graphit hấp thụ tia sáng đơn sắc từ đèn catot rỗng tạo thành phổ hấp thụ nguyên tử và được xác định bởi detector nhân quang điện. Việc định lượng Selen trong mẫu được thực hiện với một đường chuẩn xây dựng từ một dãy dung dịch chuẩn được chuẩn bị song song với mỗi mẻ mẫu.

**2.2. Quy trình kỹ thuật.** Điều kiện phân tích selen trên thiết bị AA-7000 tham khảo sách Cookbook của Shimadzu. Cường độ dòng đèn catot rỗng Se là 10 mA, độ rộng khe đo là 0,7 nm, chế độ bổ chính nền là Background correction-deterium (BGC-D2), Pyrolysis graphite tube, thể tích tiêm mẫu là 10  $\mu\text{L}$ .

Chương trình lò điện được trình bày trong bảng sau: (tham khảo công bố của Myriam và cộng sự [6] sử dụng thiết bị AA-6800 của Shimadzu).

Bước	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (giây)	Phương pháp gia nhiệt	Tốc độ khí argon (mL/phút)
1	80	5	RAMP	0.1
2	80	10	RAMP	0.1
3	120	10	RAMP	0.1
4	120	20	RAMP	0.1
5	650	10	RAMP	1.0
6	650	10	STEP	1.0
7	1070	10	RAMP	1.0
8	1070	15	STEP	1.0
9	1070	3	STEP	0
10	2270	5		0
11	24400	2		1.0

#### Tối ưu hóa quy trình kỹ thuật

*Dung dịch cải biến nền mẫu:* sử dụng ba loại dung dịch  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  0,1% và  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$  0,02%, dung dịch  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$  0,1% (w/v) và dung dịch  $\text{Pd}(\text{Cl})_2$  0,1% (w/v). Đánh giá sự ảnh hưởng của chất cải biến nền mẫu (3 dung dịch trên) qua

các thông số mật độ quang (Abs), tín hiệu nền (BG). Sau khi tìm ra chất cải biến tốt nhất, tiến hành đánh giá ảnh hưởng của lượng chất cải biến nền mẫu và tìm ra lượng chất cải biến tối ưu.

Chuẩn bị dung dịch pha loãng mẫu: Dung dịch pha loãng mẫu bao gồm Triton X-100 và  $\text{HNO}_3$ . Nồng độ tối ưu của Triton X-100 và  $\text{HNO}_3$  được khảo sát để chọn ra mức tối ưu: Sử dụng QC 2 mức, mỗi mẫu chạy lặp lại 3 lần. Đánh giá sự ảnh hưởng của nồng độ Triton X-100,  $\text{HNO}_3$  qua các thông số mật độ quang (Abs), tín hiệu nền (BG) và giá trị các mẫu QC thu được.

Chuẩn bị dung dịch chuẩn và mẫu đo: Mẫu QC hoặc huyết tương được pha loãng 10 lần bằng dung dịch pha loãng mẫu tối ưu chuẩn bị ở trên. Các dung dịch chuẩn làm việc có nồng độ Se 0,5; 1; 2  $\mu\text{mol/L}$  pha trong acid  $\text{HNO}_3$  1%. Phương pháp chuẩn được áp dụng là phương pháp thêm chuẩn (standard addition method) do nền mẫu và đặc tính phức tạp của kỹ thuật định lượng trực tiếp selen trong huyết tương. Cài đặt bộ bơm mẫu tự động hút 10  $\mu\text{L}$  mẫu pha loãng và 5  $\mu\text{L}$  chất cải biến nền mẫu (lượng tối ưu có được sau thực nghiệm đánh giá).

**2.3. Thẩm định phương pháp:** các thông số thẩm định được áp dụng theo hướng dẫn của ICH [7] và AOAC 2012 [8].

- Giới hạn phát hiện (Limit of detection - LOD) và giới hạn định lượng (LOQ) của phương pháp được đánh giá theo hướng dẫn của ICH.  $\text{LOD} = 3,3 \delta/s$ ,  $\text{LOQ} = 10 \delta/s$ , trong đó  $\delta$  là độ lệch chuẩn của đường hồi quy (của đường chuẩn) và  $s$  là độ dốc của phương trình hồi quy.

#### - Khoảng tuyến tính của phương pháp

Chuẩn bị dung dịch làm việc có nồng độ Se 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8  $\mu\text{mol/L}$ , sau đó pha loãng theo tỉ lệ 1:10 trong dung dịch pha loãng. Tiến hành đo lặp lại mỗi dung dịch 3 lần. Tính giá trị mật độ quang trung bình của mỗi nồng độ. Xây dựng phương trình tương quan giữa mật độ quang và nồng độ, nếu hệ số  $r$  của phương trình này  $\geq 0,995$  tức là phương pháp tuyến tính đến mức nồng độ được khảo sát.

#### - Đánh giá độ chụm (Precision)

Tiến hành đánh giá độ lặp lại (repeatability) và độ tái lặp (intermediate repeatability). Sử dụng mẫu QC 2 mức nồng độ QC1, QC2. Độ lặp lại: Tiến hành phân tích trong cùng một mẻ 10 lần lặp lại cho mỗi mẫu QC. Độ tái lặp: Tiến hành phân tích trong 10 ngày khác nhau, mỗi ngày lặp lại 1 lần cho mỗi mức. Tính TB, SD, độ lệch chuẩn tương đối (RSD hay CV) tại mỗi nồng độ. Độ lệch chuẩn tương đối được so sánh với tiêu chuẩn cho phép của AOAC 2012.

- **Đánh giá độ chính xác (Accuracy).** Độ chính xác của phương pháp được xác định bằng độ thu hồi của mẫu QC mức 1, 2 và độ thu hồi của mẫu bệnh nhân thêm chuẩn. Mỗi nồng độ chuẩn bị 10 mẫu đo. Độ thu hồi thêm chuẩn được tính theo công thức sau:

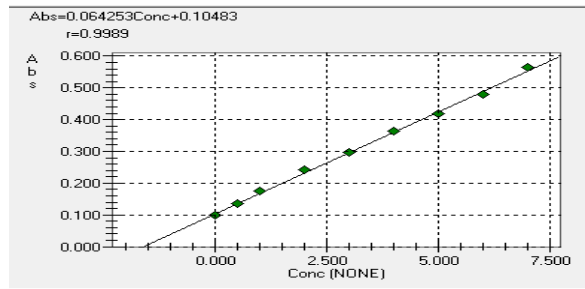
% thu hồi =  $(C_s - C) \times 100 / C_a$ ; trong đó:  $C_s$  là nồng độ đo được trong mẫu thêm chuẩn,  $C$  là nồng độ đo được trong mẫu không thêm chuẩn,  $C_a$  là nồng độ chuẩn thêm vào. Độ thu hồi được so sánh với tiêu chuẩn của AOAC 2012.

**2.4 Xử lý số liệu:** Số liệu được xử lý trên công cụ Excel của Microsoft Office.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Tối ưu hóa phương pháp định lượng trực tiếp selen huyết tương bằng quang phổ hấp thụ nguyên tử sử dụng lò điện.** Các thực nghiệm tối ưu hóa cho thấy chất cải biến nền mẫu tốt nhất là dung dịch Palladi 1%, lượng chất cải biến tối ưu là 5 uL. Nồng độ tối ưu của Triton X-100 là 0,05% và HNO<sub>3</sub> là 2,5% (v.v). Do vậy dung dịch pha loãng mẫu được lựa chọn gồm: 0,05% Triton X-100, 2,5% HNO<sub>3</sub>.

**3.2. Thẩm định phương pháp định lượng trực tiếp selen huyết tương bằng quang phổ hấp thụ nguyên tử sử dụng lò điện**



**Hình 1. Đường chuẩn của phương pháp**

Hình 1 là đường chuẩn biểu diễn sự phụ thuộc của mật độ quang vào nồng độ của selen trong các mẫu chuẩn có nồng độ tăng dần (0; 0,5; 1 and 2 μmol/L). Sử dụng phương pháp bình phương tối thiểu thu được phương trình tương quan của mật độ quang với nồng độ chuẩn là  $y = 0.072x + 0.099$ , hệ số tương quan  $r$  là 0.9996 (>0,95). Hệ số tương quan có giá trị là 0.9996 cho thấy sự phụ thuộc tuyến tính giữa mật độ quang và nồng độ selen trong khoảng khảo sát, đây là cơ sở cho phép chúng tôi xây dựng phương

**Bảng 3. Độ thu hồi mẫu QC**

Mẫu QC (n=20)	Nồng độ TB đo được (μmol/L)	CV (%)	Nồng độ mẫu QC theo nhà sản xuất	
			Trung bình (μmol/L)	Khoảng cho phép (μmol/L)
QC 1	0,676	7,10	0,707	0,566 - 0,849
QC 2	1,415	7,70	1,42	1,14 - 1,71

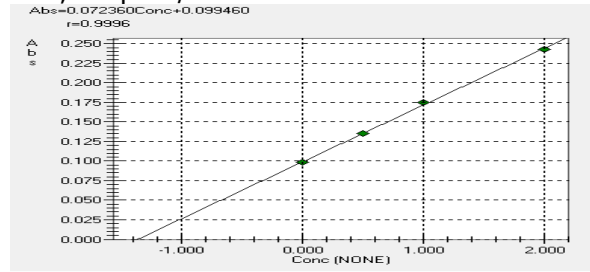
Kết quả phân tích cho thấy nồng độ selen trung bình đo được khá sát với giá trị trung bình công

pháp định lượng selen trong các mẫu huyết tương.

**Bảng 1. Kết quả xác định LOD và LOQ của phương pháp**

Phương trình tương quan	Mật độ quang = 0,6626 x nồng độ + 0,0937
Hệ số tương quan r	0,991
Độ lệch chuẩn của đường hồi quy	0,0071
LOD (μmol/L)	$(3,3 \times 0,071) / 0,6626 = 0,035$
LOQ (μmol/L)	$(10 \times 0,071) / 0,6626 = 0,107$

Kết quả từ Bảng 1 cho thấy phương pháp phân tích Se huyết tương có giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng tương ứng là 0,035 và 0,107 μmol/L.



**Hình 2. Khoảng tuyến tính của phương pháp**

Hình 2 biểu diễn khoảng tuyến tính của phép đo khi nồng độ của selen tăng dần từ 0 đến 7 μmol/L. Kết quả cho thấy khoảng tuyến tính của phép đo thu được trong khoảng 0,1- 7 μmol/L, phương trình tương quan là  $y = 0,064253x + 0,10483$ . Hệ số tương quan  $r$  là 0,9989 (>0,95).

**Bảng 2. Đánh giá độ chụm của phương pháp**

Mẫu		QC1	QC2
Độ lặp lại (n=20)	Trung bình (μmol/L)	0,664	1,463
	SD (μmol/L)	0,052	0,132
	CV (%)	7,83	9,02
Độ tái lặp (n=20)	Trung bình (μmol/L)	0,676	1,415
	SD (μmol/L)	0,048	0,109
	CV (%)	7,10	7,70

Theo tiêu chuẩn đánh giá của AOAC, đối với nồng độ chất phân tích là 10, 100 và 1000 (μg/L) thì CV tối đa cho phép là 21, 15, 11(%). Kết quả từ Bảng 2 cho thấy hai mẫu phân tích trong thí nghiệm này có nồng độ selen trong khoảng 44,7 - 135 μg/L (0,566- 1,71 μmol/L), như vậy độ lặp lại và độ tái lặp thu được là chấp nhận được.

bổ của nhà sản xuất (bảng 3), các giá trị đo được đều nằm trong khoảng giới hạn cho phép.

**Bảng 4. Độ thu hồi mẫu thật thêm chuẩn**

Nồng độ chuẩn Selen thêm vào ( $\mu\text{mol/L}$ )	1,0	5,0
Nồng độ Selen trung bình đo được trong mẫu không thêm chuẩn (n = 10) ( $\mu\text{mol/L}$ )	0,92	1,12
Nồng độ Selen trung bình đo được trong mẫu thêm chuẩn (n = 10) ( $\mu\text{mol/L}$ )	1,85	6,10
CV (%)	6,86	3,87
Độ thu hồi trung bình (%)	93,3	99,7
Tiêu chuẩn AOAC (%)	80 – 110	

Độ thu hồi mẫu thêm chuẩn đo được của cả hai mức nồng độ đều nằm trong khoảng cho phép theo tiêu chuẩn AOAC.

#### IV. BÀN LUẬN

Mối quan hệ giữa nồng độ selen huyết tương và tình trạng ngộ độc selen, hay đặc biệt là tình trạng thiếu selen đã được thừa nhận [2,3,6]. Phương pháp định lượng selen trực tiếp trong huyết tương bằng quang phổ hấp thụ nguyên tử (GFAAS) có thể bị ảnh hưởng bởi các vấn đề về nền mẫu phức tạp, mất mát trong quá trình tiền nguyên tử hóa, nhiễu quang phổ. Do vậy, việc xây dựng một phương pháp định lượng trực tiếp selen huyết tương bằng GFAAS đơn giản, chính xác, nhanh chóng, thường quy là việc làm cần thiết. Chất cải biến nền mẫu được đưa vào lò điện cùng với mẫu để tăng hiệu quả của quá trình phân tách chất phân tích bằng nhiệt trong giai đoạn tro hóa mẫu, ổn định chất phân tích, loại bỏ nền mẫu khi mẫu hóa hơi, giảm thiểu yếu tố nhiễu và cải thiện quá trình nguyên tử hóa. Nghiên cứu của Myriam và cộng sự tối ưu hóa phương pháp định lượng selen trên máy AA-6800 của Shimadzu cho thấy Ni là chất cải biến nền mẫu tốt nhất, giá lại rẻ [6]. Tuy nhiên, khi tiến hành trên hệ thống AA-7000 tại khoa xét nghiệm của chúng tôi, Ni không phải là chất cải biến để phép đo có độ chụm tốt. Do vậy, chúng tôi đã lựa chọn thêm hai loại chất cải biến nền mẫu là  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  kết hợp với  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$  và dung dịch Palladi 0,1%. Đây là các chất được đánh giá là phù hợp trong nhiều nghiên cứu [4]. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của chất cải biến nền mẫu cho thấy dung dịch Palladi 0,1% cho hiệu quả tốt nhất và lượng tối ưu đưa vào ống graphit là 5  $\mu\text{L}$ .

Tiếp đó nghiên cứu đã đánh giá ảnh hưởng của nồng độ Triton X-100 và  $\text{HNO}_3$  trong dung dịch pha loãng mẫu. Triton X-100 là chất hoạt động bề mặt (surfactant) hay dùng nhất cho pha loãng dịch sinh học.  $\text{HNO}_3$  trong dung dịch pha loãng mẫu có vai trò quan trọng trong ổn định selen trong quá trình phân tích. Kết quả cho thấy nồng độ triton-X 100 là 0,05% và  $\text{HNO}_3$  2,5% cho mật độ quang tốt nhất; kết quả QC cả 2 mức đều nằm trong giới hạn cho phép. Mức nồng độ 2 thành phần này cũng phù hợp với nghiên cứu một số tác giả khác [6, 9].

Sau khi tối ưu hóa các điều kiện thực nghiệm, phương pháp được đánh giá các đặc tính kỹ thuật. Kết quả thẩm định cho thấy độ chụm của phương pháp đạt tiêu chuẩn của AOAC 2016. Khi so sánh với các nghiên cứu định lượng selen huyết tương bằng GFAAS, độ chụm của nghiên cứu này là tương tự [3,4,5,6].

Do không có các vật liệu tham chiếu, trong nghiên cứu này độ chính xác của phương pháp được đánh giá thông qua độ thu hồi của mẫu QC và mẫu thật thêm chuẩn. Độ thu hồi cho thấy phương pháp có độ chính xác cao. Ở cả 2 mức nồng độ thấp và cao, độ thu hồi đều nằm trong giới hạn cho phép. Kết quả này tương đồng với kết quả đánh giá độ thu hồi của phương pháp định lượng selen trong huyết tương của một số nghiên cứu đã công bố [3,4,5,6].

Giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng của phương pháp tương ứng là 0,035  $\mu\text{mol/L}$  và 0,107  $\mu\text{mol/L}$ ; đáp ứng với yêu cầu về phép định lượng selen huyết tương phải có giới hạn phát hiện ít nhất là 0,1  $\mu\text{mol/L}$  khi dùng 50- 200  $\mu\text{L}$  huyết tương [4]. Giới hạn này cũng thấp hơn nhiều so với ngưỡng 0,3  $\mu\text{mol/L}$  ở người trưởng thành đòi hỏi phải bổ sung Se [4]. Khoảng tuyến tính của đường chuẩn phương pháp là từ 0,1 đến 7,0  $\mu\text{mol/L}$ , do vậy khoảng báo cáo kết quả rộng, thích hợp cho việc đánh giá kết quả ngộ độc selen.

#### V. KẾT LUẬN

Phương pháp định lượng trực tiếp selen huyết tương với chất cải biến nền mẫu là dung dịch palladi trên máy quang phổ hấp thụ nguyên tử AAS-7000 của Shimadzu đã được tối ưu và thẩm định. Kết quả cho thấy phương pháp đảm bảo độ tin cậy, có thể đưa vào áp dụng trong thực hành lâm sàng

**Lời cảm ơn.** Nhóm nghiên cứu xin cảm ơn Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Nhi trung ương đã hỗ trợ triển khai các thực nghiệm trong nghiên cứu này.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A. Shenkin (2006). Micronutrients in health and disease. Postgrad Med J., 82 (971), 559–567.

2. **MacFarquhar JK., Broussard DL., Melstrom P. et al (2010).** Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Intern Med*, 170, 256–261.
3. **Te-Hsien Lin, Wei-Chang Tseng, Su Ya Cheng (1998).** Direct determination of selenium in human blood plasma and seminal plasma by graphite furnace atomic absorption spectrophotometry and clinical application. *Biol Trace Elem Res*, 64, 133-149.
4. **TMT Sheehan, D J Halls (1999).** Measurement of selenium in clinical specimens. *Ann Clin Biochem*, 36, 301-315.
5. **B E Jacobson, G Lockitch (1988).** Direct determination of selenium in serum by graphite furnace atomic absorption spectrometry with deuterium background correction and reduced palladium modifier: age-specific reference ranges. *Clin Chem*, 34(4), 709-714.
6. **Myriam El Ati-Hellal, Faycal Hellal, Abderrazek Hedhili (2014).** Application of Plackett-Burman and Doehlert designs for optimization of selenium analysis in plasma with electrothermal atomic absorption spectrometry. *Clin Biochem*, 47, 95-100.
7. **Alankar Shrivastava, Vipin B Gupta (2011).** Methods for the determination of limit of detection and limit of quantitation of the analytical methods. *Chron Young Sci*, 2, 21-25.
8. **AOAC (2016).** Guidelines for Standard Method Performance Requirements. Appendix F, AOAC INTERNATIONAL.
9. **Sahin F, Volkan M, Ataman OY (2005).** Effect of nitric acid for equal stabilization and sensitivity of different selenium species in electrothermal atomic absorption spectrometry. *Anal Chim Acta*, 547, 126-131.

## THEO DÕI HẬU PHẪU DỰA TRÊN THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ MIỆNG NỔ VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN TỚI KẾT QUẢ CỦA PHẪU THUẬT NỔ THÔNG TÚI LỆ MŨI NỘI SOI

Hà Huy Thiên Thanh<sup>1</sup>, Nguyễn Quốc Anh<sup>1</sup>, Phạm Thị Khánh Vân<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả tình trạng miệng nổ sau phẫu thuật nổ thông túi lệ mũi nội soi và nhận xét mối liên quan giữa các chỉ số này với kết quả phẫu thuật. **Phương pháp:** nghiên cứu tiến cứu trên 40 ca bệnh được phẫu thuật nổ thông túi lệ mũi nội soi tại bệnh viện Mắt trung ương từ 8/2018 đến 8/2019. Tất cả bệnh nhân được đánh giá miệng nổ qua khám nội soi mũi ở thời điểm 3 tháng và 6 tháng dựa trên thang điểm đánh giá miệng nổ DOS (dacryocystorhinostomy ostium scoring). **Kết quả:** 85% số ca bệnh có miệng nổ ở vị trí trước trên đầu cuốn mũi giữa. Hình dạng miệng nổ là hình tròn hoặc bầu dục với đáy nông trong 65% trường hợp. Đa số miệng nổ có kích thước trung bình và nhỏ (97.5%). Về biến chứng sau phẫu thuật, 30% có cầu dính và 25% có u hạt. Tỷ lệ thành công chung ở thời điểm 3 tháng là 87.5%. Sau khi các trường hợp thất bại đã được phẫu thuật lần 2, tỷ lệ thành công chung ở thời điểm 6 tháng là 100%. Kích thước miệng nổ, tình trạng sẹo xơ, độ di động của lệ quản và điểm DOS là những yếu tố liên quan với thành công của phẫu thuật với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Thang điểm đánh giá miệng nổ DOS là một công cụ hữu ích để theo dõi hậu phẫu sau phẫu thuật nổ thông túi lệ mũi nội soi.

**Từ khóa:** thang điểm đánh giá miệng nổ, nổ thông túi lệ mũi nội soi

### SUMMARY

#### POST-OPERATIVE EVALUATION USING DACRYOCYSTORHINOSTOMY OSTIUM SCORING AND FACTORS ASSOCIATED WITH SUCCESS AFTER ENDOSCOPIC DACRYOCYSTORHINOSTOMY

**Objectives:** To determine the characteristics of the ostia after endoscopic dacryocystorhinostomy and evaluate the relationship between the ostium indicators and surgical results. **Methods:** a prospective study on 40 cases after endoscopic dacryocystorhinostomy performed in Vietnam National Eye Hospital from August 2018 to August 2019. All patients were evaluated after 3 months and 6 months and the ostia were assessed using DOS (dacryocystorhinostomy ostium scoring). **Results:** 85% of cases had the ostium location superior and anterior to the axilla of the middle turbinate. 65% of the ostia were circular or oval in shape with a shallow base. Most of the cases had a medium or small ostium (97.5%). Regarding complications, 30% had adhesions and 25% had granulomas. The overall success rate at 3 months was 87.5%. After the failed cases had been revised, the overall success rate at 6 months was 100%. Ostium size, scarring, internal common opening mobility, and DOS were factors associated with surgical success. **Conclusions:** DOS is a useful tool for follow-up after endoscopic dacryocystorhinostomy.

**Keywords:** dacryocystorhinostomy ostium score, endoscopic dacryocystorhinostomy

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kể từ lần đầu tiên được giới thiệu, phẫu thuật nổ thông túi lệ mũi nội soi điều trị tắc ống lệ mũi

<sup>1</sup>Bệnh viện Mắt Trung Ương

<sup>2</sup>Trường đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hà Huy Thiên Thanh

Email: hahuythienthanh@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 3.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

mắc phải nguyên phát vẫn liên tục phát triển cho đến ngày nay. Mặc dù các tác giả đã đề xuất nhiều kỹ thuật để tăng cường sự thông thoáng của miệng mũi như đặt ống nong và dùng mitomycin C, các báo cáo hiện nay vẫn cho thấy tỷ lệ thất bại của phẫu thuật vào khoảng 5% đến 20% [6]. Nguyên nhân được cho là do quá trình lành sẹo bất thường, xơ hóa và sẹo chít hẹp miệng mũi [4]. Do đó, việc đánh giá miệng mũi sau phẫu thuật một cách đều đặn là rất quan trọng đối với phẫu thuật viên để bắt đầu can thiệp khắc phục sớm và dự đoán kết quả phẫu thuật.

Khi quan sát miệng mũi sau phẫu thuật, có tác giả tập trung vào hình dạng miệng mũi, có tác giả tập trung vào kích thước và mức độ co nhỏ của miệng mũi theo thời gian [2],[5]. Nghiên cứu của chúng tôi hướng tới đánh giá toàn diện cả về hình thái, chức năng và các biến chứng liên quan đến miệng mũi và định lượng hóa dựa trên thang điểm đánh giá miệng mũi DOS (dacryocystorhinostomy ostium score) với các mục tiêu sau:

1. *Mô tả tình trạng miệng mũi dựa trên thang điểm đánh giá miệng mũi.*
2. *Nhận xét mối liên quan giữa các chỉ số này với kết quả phẫu thuật.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đây là một nghiên cứu lâm sàng tiến cứu được thực hiện trên 40 trường hợp sau phẫu thuật mũi thông túi lệ mũi nội soi tại Bệnh viện Mắt trung ương. Tất cả các ca phẫu thuật này được thực hiện bởi một phẫu thuật viên từ 8/2018 đến 8/2019.

Bệnh nhân được chọn liên tục vào nghiên cứu nếu đủ các tiêu chuẩn sau: bệnh nhân từ 16 - 75 tuổi được chẩn đoán xác định tắc ống lệ mũi nguyên phát, được phẫu thuật lần đầu và đồng ý tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu nếu có bệnh lý kèm theo là bệnh lý lệ đạo trước ống lệ mũi, có khoang mũi quá hẹp hoặc bệnh lý mũi khác gây cản trở đánh giá miệng mũi dưới nội soi mũi. Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng khoa học Bệnh viện mắt trung ương và được phê duyệt bởi Hội đồng phê duyệt đạo đức Nghiên cứu Y sinh học của Đại học Y Hà Nội.

Tất cả bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật mũi thông túi lệ mũi nội soi với kỹ thuật kinh điển đã được mô tả trong y văn [5]. Kết quả phẫu thuật được đánh giá theo kết quả giải phẫu, kết quả chức năng và kết quả chung ở thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau phẫu thuật. Thành công về giải phẫu khi bơm rửa lệ đạo có nước thoát

xuống mũi một phần hoặc toàn bộ. Thành công về chức năng khi bệnh nhân đỡ chảy nước mắt và hết chảy mủ. Thất bại về chức năng khi bệnh nhân không giảm chảy nước mắt hoặc còn chảy mủ. Kết quả thành công chung khi có cả thành công về giải phẫu và chức năng. Những bệnh nhân có kết quả thất bại được phẫu thuật mũi thông túi lệ mũi lần hai để mở rộng miệng mũi.

Tình trạng miệng mũi được đánh giá ở lần khám dưới nội soi mũi ở tháng thứ 3 và thứ 6 sau phẫu thuật theo thang điểm đánh giá miệng mũi DOS được Ali đề nghị [1]. Theo đó, miệng mũi quan sát được trên nội soi mũi được chấm điểm trên 10 mục: vị trí (phía trên trước đầu cuốn mũi giữa/ phía sau cuốn mũi giữa/ vị trí khác/ không tìm được), hình dạng (hình tròn hoặc bầu dục có đáy nông/ hình tròn hoặc bầu dục có đáy sâu/ hình khe dọc hoặc khác/ không tìm được), kích thước (>8x5mm/ 5-9x3-5mm/ 1-4x1-3mm/ bít kín), sẹo xơ (không có/ giả sẹo/ sẹo bít một phần/ sẹo bít hoàn toàn), cầu dính (không có/ cầu dính không ở miệng mũi/ cầu dính ở miệng mũi/ cầu dính bít miệng mũi), đầu trong của lệ quản (di động và không bị bờ che/ di động và bị bờ che/ bị bít một phần/ không tìm được), ống silicon (di động hoặc không đặt/ có đặt nhưng đã lấy bỏ/ gây u hạt/ kẹt vào tổ chức), nghiệm pháp thuốc nhuộm (dương tính nhanh dưới 1 phút/ trên 1 phút/ chỉ khi bơm rửa/ âm tính), u hạt (không có/ ở bờ miệng mũi/ ở đáy miệng mũi/ bít kín lỗ lệ quản chung) và biến chứng khác (không có/ 1 biến chứng nhỏ như lỗ thông vào xoang sàng >1 biến chứng nhỏ/ biến chứng lớn như nhiễm khuẩn, hoại tử miệng mũi) với số điểm từ 1 đến 4, trong đó 4 là kết quả tốt nhất, 3 là khá, 2 là trung bình và 1 là kém. Tổng điểm DOS được phân loại như sau: 36-40 là tốt, 31-35 là khá, 21-30 là trung bình và dưới 20 là kém.

**Số liệu được xử lý** bằng phần mềm SPSS 20.0. Các biến liên tục được trình bày dưới dạng trung bình. So sánh trung bình bằng thuật toán kiểm định t-student. Các biến định tính thứ tự và rời rạc được trình bày dưới dạng tỷ lệ %. So sánh tỷ lệ bằng thuật toán kiểm định khi bình phương và Fisher's exact test. Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0.05$ .

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Nghiên cứu gồm 30 bệnh nhân, trong đó có 3 bệnh nhân nam và 27 nữ (tỷ lệ nam : nữ là 1: 9), 10 bệnh nhân được phẫu thuật mũi thông túi lệ mũi hai bên, như vậy nghiên cứu gồm 40 mắt, hay 40 ca bệnh. Bệnh nhân trong độ tuổi từ 26

tới 73 với tuổi trung bình khi phẫu thuật là 56.67 ± 10.90.

Về các chỉ số của miệng nổi khi theo dõi hậu phẫu, tổng cộng có 40 miệng nổi được đánh giá theo những chỉ số miệng nổi đã trình bày ở trên. Ở thời điểm 3 tháng, vị trí của miệng nổi ở trước trên đầu cuốn mũi giữa trong 85% (34/40) các trường hợp. Tỷ lệ này ít thay đổi qua hai lần theo dõi miệng nổi ở thời điểm 3 tháng và 6 tháng. Nghiên cứu của tác giả Ali trên đối tượng bệnh nhân chủng tộc người Ấn độ cũng cho kết quả tương tự với 85.8% số ca bệnh có miệng nổi nằm trước trên đầu cuốn mũi giữa [1].

Kích thước miệng nổi trung bình trong 50% (20/40) và nhỏ (<4×3mm) trong 47.5% (19/40) ca bệnh. Tỷ lệ miệng nổi nhỏ còn cao hơn nữa ở thời điểm 6 tháng, chiếm 57.5% (23/40) ca bệnh. Xu hướng này cũng đã được ghi nhận trong y văn khi các tác giả theo dõi sự co nhỏ của miệng nổi qua thời gian [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có miệng nổi nào đạt kích thước lớn, có thể do cửa sổ xương khi phẫu thuật không lớn do kỹ thuật chỉ dùng kim gặm xương, khác với những tác giả sử dụng khoan xương có thể mở rộng cửa sổ xương lên phía trên đến vị trí tương đương đáy túi lệ.

15% (6/40) có giả sẹo nhưng hình thái này không ảnh hưởng đến chức năng miệng nổi vì khi đưa ống nội soi qua vùng giả sẹo sẽ thấy cấu trúc miệng nổi gồm đáy và bờ miệng nổi. Tỷ lệ sẹo xơ gây bít bán phần miệng nổi ở thời điểm 6 tháng tăng đến 27.5% (11/40).

Về biến chứng sau phẫu thuật, 30% (12/40) số ca bệnh có cầu dính có hoặc không ảnh hưởng đến miệng nổi, các trường hợp này được xử lý tách dính ngay rút bỏ ống silicon, corticoid tra mắt và xịt mũi hoặc tiêm triamcinolon quanh u hạt. Tỷ lệ u hạt giảm xuống còn 15% (6/40) ở thời điểm 6 tháng. Việc phát hiện sớm và xử lý u hạt đóng vai trò quan trọng trong việc bảo đảm tỷ lệ thành công cao của phẫu thuật cũng được Ali và cộng sự ghi nhận [1].

Ở thời điểm 3 tháng, đầu trong lệ quản di động tốt khi chớp mắt và nằm ở trung tâm hoặc quanh trung tâm của đáy miệng nổi ở 60% (24/40) và gần với các bờ miệng nổi trong 22.5% (9/40) trường hợp. Tỷ lệ này ổn định ở thời điểm 6 tháng. Độ di động tốt của đầu trong lệ quản cũng là một trong những dấu hiệu chỉ điểm cho thành công của phẫu thuật [3],[5]. Các chỉ số cụ thể khác được trình bày trong bảng 1.

Ở thời điểm 3 tháng, trong tổng số 40 ca bệnh được theo dõi, thành công về giải phẫu đã đạt được ở 95% (38/40) và thành công về chức năng trong 87.5 % (35/40) các trường hợp. Tỷ lệ thành công chung đạt 87.5% (35/40), 4 trong số 5 trường hợp thất bại đã được phẫu thuật lần hai để mở rộng miệng nổi trước thời điểm 6 tháng theo yêu cầu của bệnh nhân (3 ca bệnh còn xuất tiết mù nhày và 1 ca bệnh không giảm chảy nước mắt). Ở thời điểm theo dõi 6 tháng, 100% số ca bệnh đã đạt thành công cả về chức năng và giải phẫu.

**Bảng 1: Các chỉ số miệng nổi qua 2 lần theo dõi**

Số điểm Chỉ số	3 tháng (%)				6 tháng (%)			
	4	3	2	1	4	3	2	1
Vị trí	85	0	15	0	85	2.5	12.5	0
Hình dạng	65	22.5	12.5	0	47.5	30	22.5	0
Kích thước	0	50	47.5	2.5	2.5	40	57.5	0
Seo xơ	65	15	17.5	2.5	52.5	20	27.5	0
Cầu dính	70	22.5	7.5	0	80	17.5	2.5	0
Đầu trong lệ quản	60	22.5	15	2.5	67.5	27.5	5	0
Ống silicon	90	0	5	5	90	10	0	0
Nghiêm pháp	67.5	10	20	2.5	77.5	10	12.5	0
U hạt	75	20	2.5	2.5	85	12.5	2.5	0
Biến chứng khác	95	5	0	0	95	5	0	0
Tổng điểm DOS	35.03 ± 4.07				35.15 ± 2.80			

Phân tích mối liên quan giữa các chỉ số miệng nổi với thành công của phẫu thuật ở thời điểm 3 tháng, chúng tôi thấy các chỉ số kích thước miệng nổi, sẹo xơ tại miệng nổi, tình trạng đầu trong lệ quản, tình trạng ống silicon và điểm DOS là những yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê. Trong số 2 trường hợp thất bại về mặt

giải phẫu, 1 trường hợp có lỗ trong lệ quản bị bít hoàn toàn do sẹo xơ và 1 trường hợp có cầu dính bít miệng nổi. Trong các trường hợp thất bại về chức năng, tất cả đều có miệng nổi kích thước nhỏ, bốn trường hợp có sẹo xơ bít hoàn toàn hoặc một phần miệng nổi và đầu trong lệ quản gây kẹt ống silicon vào tổ chức. Các ca

bệnh thất bại có điểm DOS thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các trường hợp thành công (Bảng 2).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi góp phần khẳng định giá trị của phương pháp theo dõi miệng nổi sau phẫu thuật nổi thông túi lệ mũi nội soi dựa trên thang điểm đánh giá miệng nổi trên đối tượng bệnh nhân Việt nam và cung cấp một công cụ giúp định lượng hóa kết quả theo dõi, giúp phẫu thuật viên có thể phát hiện và

can thiệp sớm trong những trường hợp nguy cơ. Một hạn chế của nghiên cứu là một số chỉ số như kích thước còn dựa trên ước lượng tương đối. Số lượng bệnh nhân của nghiên cứu cũng chưa đủ lớn để khẳng định một số yếu tố liên quan đến kết quả phẫu thuật. Do đó, trong tương lai cần những nghiên cứu có qui mô lớn hơn và sử dụng những phương pháp đánh giá khách quan hơn để xác định quan hệ nhân quả.

**Bảng 2: Liên quan giữa các chỉ số miệng nổi và thành công của phẫu thuật**

Chỉ số miệng nổi		Thành công (n)	Thất bại (n)	p
Vị trí	Trước trên	30	4	0.58
	Khác	5	1	
Hình dạng	Tròn nông	23	3	0.09
	Tròn sâu	9	0	
	Khe dọc	3	2	
Kích thước	Trung bình (3-4)	20	0	0.02
	Nhỏ (1-2)	15	5	
Sẹo xơ	Không có	26	0	0.001
	Giả sẹo	5	1	
	Sẹo bít hoàn toàn hoặc một phần	4	4	
Cầu dính	Không có	25	3	0.53
	Không ở miệng nổi	8	1	
	Ở miệng nổi	2	1	
Đầu trong LQ	Không bị khuất	24	0	0.00
	Bị khuất	9	0	
	Bị bít tắc hoàn toàn hoặc một phần	2	5	
Ống silicon	Di động	35	1	0.00
	U hạt/ kẹt vào TC	0	4	
Nghiệm pháp thuốc nhuộm	Dương tính tự nhiên	29	2	0.065
	Dương tính khi bơm rửa/ âm tính	6	3	
U hạt	Không có	27	3	0.37
	Có	8	2	
Biến chứng khác	Không có	33	5	0.76
	Có	2	0	
<b>DOS</b>		<b>36.17 ± 2.73</b>	<b>27 ± 2.55</b>	<b>0.00</b>

#### IV. KẾT LUẬN

Thang điểm đánh giá miệng nổi DOS là một công cụ hữu ích để theo dõi hậu phẫu sau phẫu thuật nổi thông túi lệ mũi nội soi. Kích thước miệng nổi, tình trạng sẹo xơ, độ di động của lệ quản và tổng điểm DOS là những yếu tố liên quan với thành công của phẫu thuật.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ali M.J., Psaltis A.J., Wormald P.J. (2014).** Dacryocystorhinostomy ostium: parameters to evaluate and DCR ostium scoring. Clin Ophthalmol. 8: p. 2491-9.
2. **Chan W., Selva D. (2013).** Ostium shrinkage after endoscopic dacryocystorhinostomy. Ophthalmology. 120(8): p. 1693-6.

3. **Kakizaki H., Takahashi Y., Miyazaki H., et al. (2013).** Movement of internal canalicular orifice in association with blinking: direct observation after dacryocystorhinostomy. Am J Ophthalmol. 156(5): p. 1051-1055 e1.
4. **Mak S.T., Io I.Y., Wong A.C. (2013).** Prognostic factors for outcome of endoscopic dacryocystorhinostomy in patients with primary acquired nasolacrimal duct obstruction. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 251(5): p. 1361-7.
5. **Shin H.J., Woo K.I., Kim Y.D. (2017).** Factors associated with rhinostomy shape after endoscopic dacryocystorhinostomy. Clin Otolaryngol. 42(3): p. 550-556.
6. **Woog J.J., Kennedy R.H., Custer P.L., et al. (2001).** Endonasal dacryocystorhinostomy: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 108(12): p. 2369-77.

## KẾT QUẢ PHẪU THUẬT UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN <5CM TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC

Nguyễn Ngọc Tuấn\*, Nguyễn Quang Nghĩa\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị ung thư gan giai đoạn sớm bằng phẫu thuật. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang 57 trường hợp phẫu thuật ung thư biểu mô tế bào gan đơn độc kích thước dưới 5cm, chưa xâm lấn mạch máu tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ 01/2014 đến 12/2018. **Kết quả nghiên cứu:** tuổi trung bình 53,7 ± 12 tuổi, viêm gan virus B 70%, 100% bệnh nhân có chức năng gan Child Pugh A. Thời gian phẫu thuật trung bình là 179 ± 48,1 phút, kích thước u trung bình 34,5 ± 8,9 mm. Tỷ lệ biến chứng là 14% bao gồm tràn dịch màng phổi 7%, chảy máu 1,8%, nhiễm trùng vết mổ 1,8%, suy gan 3,5%. Thời gian sống thêm trung bình 60,18 ± 4,18 tháng. Tỷ lệ sống thêm sau 1 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 84,6%, 74,4%, 67,2%. Độ biệt hóa khối u là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm sau mổ. **Kết luận:** Phẫu thuật điều trị ung thư tế bào gan ở giai đoạn sớm với khối u đơn độc <5cm cho kết quả tốt, tỷ lệ tai biến và biến chứng thấp, thời gian sống thêm sau mổ dài. Độ biệt hóa khối u là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm sau mổ.

**Từ khóa:** ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn sớm, u dưới 5cm, cắt gan

### SUMMARY

#### RESULTS OF HEPATECTOMY FOR SMALL SOLITARY HCC (<5CM) AT VIET DUC HOSPITAL

**Object:** Description clinical, paraclinical characteristics and outcomes of hepatectomy for early stage hepatocellular carcinoma. **Method:** A descriptive, retrospective study of 57 cases of hepatectomy for solitary hepatocellular carcinoma without microvascular invasion and smaller than 5cm at Viet Duc hospital from January 2014 to December 2018. **Results:** mean age 53,7 ± 12 years old, 70% patients with hepatitis B. 100% patients' liver function was Child Pugh A. Mean operation time was 179 ± 48,1 minutes. Mean tumor size was 34,5 ± 8,9 mm. Total complication rate was 14% with: pleural effusion 7%, bleeding 1,8%, wound infection 1,8%, liver failure 3,5%. Mean survival time was 60,18 ± 4,18 months. Overall survival rates at 1-,3-,5-year post-operation was 84,6%, 74,4%, 67,2%, respectively. Tumor grade was associated with survival time. **Conclusion:** Hepatectomy for early stage and small solitary hepatocellular carcinoma (<5cm) achieved good outcomes with low rate of postoperative

morbidity and long survival time. Tumor differentiation was associated with survival time.

**Keywords:** early stage hepatocellular carcinoma, tumor <5cm, hepatectomy

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là bệnh ác tính thường gặp, đứng thứ 5 trong các loại ung thư, đứng thứ 2 trong các nguyên nhân tử vong do ung thư [1]. Phẫu thuật cắt gan là phương pháp điều trị cơ bản cho HCC. Những trường hợp HCC với kích thước ≥ 5cm thường kèm theo xâm lấn vi mạch hoặc có các nhân vệ tinh mà các phương tiện chẩn đoán hình ảnh có thể bỏ sót nên nhiều nghiên cứu khuyến cáo kích thước lý tưởng nhất để cắt gan là < 5cm [2]. HCC đơn độc, kích thước <5cm được xếp vào giai đoạn sớm và cho kết quả xa sau cắt gan là tương đối khả quan với tỷ lệ sống sau 5 năm từ 50-70% [1]. Nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá hiệu quả phẫu thuật cắt gan đối với HCC ở giai đoạn sớm có kích thước dưới 5cm, chưa xâm lấn mạch máu tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ năm 2014 đến năm 2018.

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng nghiên cứu:** Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định HCC giai đoạn sớm: có khối u đơn độc với kích thước <5cm, chưa xâm lấn mạch máu và được điều trị bằng phẫu thuật cắt gan tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ 2014 - 2018.

**2. Phương pháp nghiên cứu.** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, các bệnh nhân được chẩn đoán HCC theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế năm 2012, được phẫu thuật cắt gan. Các biến số ghi lại gồm các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kỹ thuật mổ, diễn biến sau mổ, giải phẫu bệnh khối u. Theo dõi xa đến thời điểm kết thúc nghiên cứu là 08/2020. Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 (Statistical Program for Social Sciences).

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 1 năm 2014 đến tháng 12 năm 2018, tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức đã thực hiện 57 trường hợp cắt gan điều trị HCC giai đoạn sớm với khối u đơn độc, kích thước <5cm.

Độ tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là 53,7 ± 12 (28 – 74 tuổi), trong đó nam giới

\*Trung tâm ghép tạng – Bệnh viện hữu nghị Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quang Nghĩa

Email: nghianguyenvduc@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 30.7.2020

Ngày duyệt bài: 10.8.2020

chiếm đa số với tỷ lệ nam/nữ là 7,1. Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử viêm gan B là 31,6%; tỷ lệ nghiện rượu là 12,3%. Hầu hết bệnh nhân có thời gian diễn biến bệnh ngắn với tỷ lệ được phẫu thuật trong vòng 1 tháng từ khi phát hiện u chiếm đến 86%. Tỷ lệ mắc viêm gan trong nhóm nghiên cứu: viêm gan B là 70%; viêm gan C là 7%. Có 45,6% trường hợp  $\alpha$ FP <20ng/ml và 36,8% trường hợp  $\alpha$ FP >400ng/ml. Tất cả bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều có chức năng gan tốt, Child-Pugh A, trong đó 98,2% bệnh nhân Child-Pugh A 5đ, chỉ có 1 bệnh nhân Child-PughA 6đ.

**Bảng 1: Đặc điểm u trên cắt lớp vi tính**

Đặc điểm u trên cắt lớp vi tính		Số lượng	Tỷ lệ %
Vị trí u	Gan phải	33	57,9
	Gan trái	22	38,6
	Trung tâm	2	3,5
Dấu hiệu thái thuốc		48	84,2
Giàu mạch		48	84,2
Phân nhóm kích thước	< 3cm	23	40,4
	3 – 5cm	34	59,6

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều được chụp phim cắt lớp vi tính trước phẫu thuật, phần lớn nhu mô gan đều (68,4%). Không có trường hợp nào có huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc hạch ổ bụng. Kích thước u trung bình trên cắt lớp vi tính là  $34,5 \pm 8,9$ mm, thấp nhất là 18mm, lớn nhất là 50mm. Đa số u nằm ở gan phải (57,9%). U giàu mạch có dấu hiệu thái thuốc chiếm 84,2%.

**Bảng 2: Đặc điểm trong mổ**

Đặc điểm trong mổ		Số lượng	Tỷ lệ %
Loại cắt gan	Cắt gan phải	2	3,5%
	Cắt gan trái	6	10,5%
	Cắt thùy trái	13	22,8%
	Phân thùy sau	9	15,8%
	Phân thùy trước	2	3,5%
	Hạ phân thùy	25	43,9%
Cặp cường gan trong mổ		23	40,4%
Phương tiện cắt gan	Harmonic Scalpel	22	38,6%
	CUSA	13	22,8%
	Thông thường	22	38,6%

Đường mổ sử dụng chủ yếu là đường chữ J (43,9%). Đa phần nhu mô gan đều xơ qua đánh giá đại thể (49,1%). Có 2 trường hợp tai biến trong mổ do chảy máu không kiểm soát được khi mổ nội soi phải chuyển mổ mở. Thời gian phẫu thuật trung bình là  $179 \pm 48,1$  phút, thấp nhất 65 phút khi cắt hạ phân thùy và lâu nhất là 300 phút khi cắt phân thùy sau mở rộng.

**Bảng 3: Đặc điểm giải phẫu bệnh**

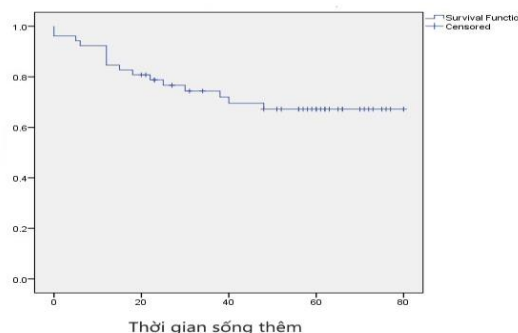
Giải phẫu bệnh		Số lượng	Tỷ lệ %
Độ biệt hóa	Độ 1 (biệt hóa cao)	5	8,8%
	Độ 2 (biệt hóa vừa)	36	63,2%
	Độ 3 (kém biệt hóa)	14	24,6%
	Độ 4 (không biệt hóa)	2	3,5%
Nhu mô gan	Lành	5	8,8%
	Xơ	52	91,2%

Đa số bệnh nhân có gan xơ (91,2%) và có độ biệt hóa vừa (63,2%) hoặc kém (24,6%).

**Bảng 4: Biến chứng sau mổ và kết quả khi ra viện**

Chỉ tiêu		Số lượng	Tỷ lệ %
Biến chứng sau mổ	Ap xe tồn dư	0	0
	Tràn dịch màng phổi	4	7%
	Nhiễm trùng vết mổ	1	1,8%
	Chảy máu	1	1,8%
	Rò mật	0	0%
	Suy gan	2	3,5%
	Kết quả	Tốt ra viện	55
Nặng về		2	3,5%

Thời gian nằm viện trung bình là  $13,33 \pm 6,70$  ngày.



**Biểu đồ 1. Thời gian sống trung bình ước tính theo Kaplan -Meier**

Thời gian sống thêm trung bình ước tính theo Kaplan - Meier là  $60,18 \pm 4,18$  tháng, tỷ lệ sống sau 1 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 84,6%, 74,4% và 67,2%.

**Bảng 5: Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống**

Một số yếu tố ảnh hưởng		P
Độ tuổi	< 40 tuổi	0,810
	40 – 60 tuổi	
	> 60 tuổi	
$\alpha$ FP	< 400 ng/ml	0,122
	> 400 ng/ml	

<b>Kích thước u</b>	< 3cm	0,186
	3 – 5cm	
<b>Phân độ biệt hóa u</b>	Độ 1 (biệt hóa cao)	<b>0,001</b>
	Độ 2 (biệt hóa vừa)	
	Độ 3 (kém biệt hóa)	
	Độ 4 (không biệt hóa)	

#### IV. BÀN LUẬN

##### 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Trong nghiên cứu này, độ tuổi trung bình của bệnh nhân là  $53,7 \pm 12$  tuổi, giới nam chiếm chủ yếu với 87,7%. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trong nước [3], [4]. Về giới, đa số nghiên cứu đều cho thấy HCC thường gặp ở nam với tỉ lệ nam/nữ từ 2 – 4 lần, tùy theo tần suất bệnh của mỗi khu vực. Nguyên nhân thường được giải thích do yếu tố gen tổng hợp trong xơ gan nhiều hơn ở nam và tỷ lệ uống rượu ở nam cao hơn ở nữ.

Nhiễm virus viêm gan B mạn tính từ lâu đã được biết đến như là một trong những yếu tố nguy cơ chính của HCC trong khi chỉ có 10-25% số trường hợp liên quan tới nhiễm virus viêm gan C. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Phan Thị Phi Phi cho thấy tỉ lệ HBsAg dương tính ở các bệnh nhân HCC là 82% [5], nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Hoa (2010) cho thấy bệnh nhân HBsAg dương tính có nguy cơ mắc HCC cao gấp 17 lần người bình thường [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ mắc viêm gan B là 70% và viêm gan C là 7% cũng tương đương với các nghiên cứu trên. Tỉ lệ  $\alpha$ FP trong giới hạn bình thường (<20 ng/ml) của nghiên cứu là 45%. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có chức năng gan Child Pugh A, trong đó chỉ có 1 bệnh nhân Child Pugh A 6đ. Kích thước khối u trung bình đo được trên phim cắt lớp vi tính là 34,5mm. Điều này có thể lý giải được do bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là HCC giai đoạn sớm, 86% mới phát hiện trong vòng 1 tháng do đó chức năng gan còn tốt và  $\alpha$ FP đa số trong giới hạn bình thường.

##### 2. Đặc điểm trong mổ và kết quả sau mổ.

Đường mổ thường được sử dụng nhiều nhất là đường chữ J (43,9%). Phương pháp cắt gan được sử dụng trong nghiên cứu chủ yếu là phương pháp cắt gan Tôn Thất Tùng (87,7%). Phương tiện cắt gan có thể bằng pincer, Harmonic Scalpel hoặc CUSA. Trong mổ có thể áp dụng phương pháp kẹp cuống gan ngắt quãng giúp giảm chảy máu, thuận lợi cho cắt gan. Tỷ lệ kẹp cuống gan trong nghiên cứu là 40,4%. Thời gian phẫu thuật trung bình là  $179 \pm 48,1$  phút, thấp hơn so với báo cáo của Kim (212 phút)[7], của Jianyong (240 phút) [8]. Thời

gian nằm viện trung bình là  $13,33 \pm 6,70$  ngày. Kết quả này tương đương của Park (14,5 ngày)[9] nhưng lại thấp hơn nhiều so với Jianyong (6,3 ngày) [8].

Tỷ lệ biến chứng trong nghiên cứu này là 14%, thấp hơn so với tỷ lệ biến chứng sau cắt gan chung cho tất cả giai đoạn [4]. Điều này được giải thích do kích thước u nhỏ và chức năng gan còn tốt nên ít có nguy cơ mất máu, suy gan sau mổ. Với việc lựa chọn bệnh nhân HCC ở giai đoạn sớm, do đó kích thước u nhỏ, chưa xâm lấn rộng ra xung quanh, ngoài ra chức năng gan còn tốt nên tỷ lệ tai biến và biến chứng của nghiên cứu là khá thấp. Kết quả này cũng giống với tỷ lệ biến chứng trong nghiên cứu của Jianyong [8].

Thời gian sống thêm trong nghiên cứu là  $60,18 \pm 4,18$  tháng. Tỉ lệ sống tại các mốc thời gian 1 năm, 3 năm và 5 năm là 84,6%, 74,4%, 67,2%. Kết quả này tương tự của Kim [7]. Có thể do nghiên cứu của chúng tôi trên HCC có kích thước dưới 5cm và không xâm lấn mạch máu nên có kết quả tốt hơn của Lee khi lấy HCC giai đoạn sớm với mọi kích thước, kể cả trên 5cm. Một vài nghiên cứu khác cho thấy độ biệt hóa khối u cũng là yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự với thời gian sống thêm của 4 nhóm: độ biệt hóa cao, vừa, kém và không biệt hóa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,001$ ). Độ biệt hóa khối u càng cao thì thời gian sống thêm của bệnh nhân càng dài.

Đối với HCC giai đoạn sớm, kích thước nhỏ, chỉ định đốt u bằng sóng cao tần (RFA) hay phẫu thuật vẫn đang được nghiên cứu trên thế giới. Theo khuyến cáo của BCLC 2018, RFA được chỉ định với các u dưới 2cm, ít xâm lấn tuy nhiên RFA lại phụ thuộc vào vị trí u, đặc biệt là khi khối u gần mạch máu[2]. Nghiên cứu của Jianyong cho thấy tỷ lệ sống 5 năm sau RFA với u đơn độc kích thước 3-5cm là 68% [7].

Phẫu thuật tuy khiến bệnh nhân phải trải qua một cuộc mổ, nhưng lại lấy được triệt để các mạch máu quanh khối u, là nguyên nhân chủ yếu gây tái phát và ảnh hưởng đến sống còn của bệnh nhân sau này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian sống thêm sau của bệnh nhân sau phẫu thuật cắt gan tốt hơn đáng kể so với một số nghiên cứu khác cũng sử dụng RFA điều trị HCC. Kết quả này cũng giống như nhiều nghiên cứu khác trên thế giới [9].

#### V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật điều trị HCC giai đoạn sớm với

khối u đơn độc, kích thước <5cm cho kết quả tốt, tỷ lệ tái biến và biến chứng thấp. Thời gian sống thêm sau mổ là  $60,18 \pm 4,18$  tháng, tỷ lệ sống tại thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm sau mổ lần lượt là 84,6%, 74,4% và 67,2%. Độ biệt hóa khối u là yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm sau mổ của bệnh nhân.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Méndez-Sánchez N., Ridruejo E., Alves de Mattos A., et al. (2014). Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Hepatology*, **13**, S4-S40.
2. Liu L., Zhang Q.-S., Pan L.-H., et al. (2016). Subclassification of patients with solitary hepatocellular carcinoma based on post-hepatectomy survival: a large retrospective study. *Tumor Biol*, **37**(4), 5327-5335.
3. Dương Huỳnh Thiện, Nguyễn Đình Song Huy, Hồ Sỹ Minh, và cs. (2016). Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư tế bào gan tại bệnh viện Chợ Rẫy. *Tạp chí Y Học TP Hồ Chí Minh*, **20**, 135-140.
4. Trịnh Quốc Đạt, Nguyễn Tiến Quyết (2019). Kết

- quả sớm phẫu thuật cắt gan có kiểm soát cường Glisson chọn lọc ngoài gan điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí Y Học Việt Nam*, 171-174.
4. Phan Thị Phi Phi, Hà Văn Mạo (1993). Góp phần nghiên cứu ung thư gan nguyên phát ở Việt Nam, tần xuất HbsAg trong huyết thanh người lành và người bị ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 26-30.
  5. Nguyễn Thị Kim Hoa, Võ Đặng Anh Thư (2010). Tìm hiểu một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư gan nguyên phát tại bệnh viện trường đại học Y dược Huế. *Y học thực hành*, 13-16.
  7. Kim J.M., Kwon C.H.D., Joh J.-W., et al. (2016). Nonanatomical resection is comparable with anatomical resection in solitary hepatocellular carcinoma <5cm in the right posterior section. *Medicine (Baltimore)*, **95**(51), 1-7
  8. Jianyong L., Lunan Y., Dajiang L., et al. (2019). Comparison of open liver resection and RFA for the treatment of solitary 3-5-cm hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *BMC Surg*, **19** (195), 1-9
  9. Park E.K., Kim H.J., Kim C.Y., et al. (2014). A comparison between surgical resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Treat Res*, **87**(2), 72-80.

## KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ ERLOTINIB SAU HÓA TRỊ TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV CÓ ĐỘT BIẾN GEN EGFR

Bùi Thị Thu Hoài<sup>1</sup>, Vũ Hồng Thăng<sup>1,2</sup>

#### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị Erlotinib sau hóa trị bước một trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV. **Đối tượng nghiên cứu:** BN được chẩn đoán UTPBN giai đoạn IV, được điều trị Erlotinib đường uống sau 4-6 chu kỳ hóa trị bộ đôi có platinum từ 1/2016 đến 06/2020 tại Bệnh viện K. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu. **Kết quả:** Thời gian ghi nhận xuất hiện đáp ứng cơ năng trong vòng 4 tuần chiếm 69,0%. Tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 43,0% và 83,5%. Thời gian STKTT trung bình là  $29,8 \pm 4,9$  tháng, trung vị là  $22,7 \pm 3,7$  tháng. Thời gian STKTT cao hơn ở nhóm bệnh nhân tuổi <65, giới nữ, đột biến EGFR ở exon 19, có tác dụng phụ trên da và đáp ứng với hóa trị bước một. **Kết luận:** Erlotinib có hiệu quả cả triệu chứng cơ năng và thực thể, thời gian sống thêm trên bệnh nhân ung thư phổi đã hóa trị liệu.

**Từ khóa:** UTP không tế bào nhỏ, Erlotinib, hóa trị bước một, đột biến EGFR

#### SUMMARY

#### THE RESULTS OF ERLOTINIB DRUG AFTER CHEMOTHERAPY IN STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH EGFR MUTATION

**Aims:** To evaluate the results of Erlotinib drug after the first-line chemotherapy in stage IV non-small lung cancer. **Population:** The patient was diagnosed stage IV non-small cell lung cancer, received oral Erlotinib after 4-6 cycles platinum-containing double chemotherapy at K Hospital from 1/2016 to 06/2020. **Patients and Methods:** Retrospective combined prospective study. **Results:** The subjective response within 4 weeks accounted for 69.0%. Response rates and disease control rates were 43% and 83.5%. The average PFS was  $29.8 \pm 4.9$  months, the median was  $22.7 \pm 3.7$  months. High PFS are patients younger age <65, female, EGFR-mutated gene in exon 19, skin side effects and first-line response. **Conclusion:** Erlotinib demonstrates to obtain the benefit in stage IV lung carcinoma with EGFR mutation who have previously treated with platinum chemotherapy.

**Key words:** Non-small cell lung cancer, erlotinib, first-line chemotherapy, EGFR mutation.

#### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong vòng nhiều năm, hoá trị toàn thân là phương pháp điều trị chủ yếu với ung thư phổi

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Bùi thị thu Hoài

Email: hoaihmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 31.7.2020

Ngày duyệt bài: 11.8.2020

(UTP) giai đoạn muộn, liệu pháp đầu tay là hóa trị bộ đôi có platinum đơn thuần hoặc kết hợp với một tác nhân nhắm đích như bevacizumab 4 đến 6 chu kỳ. Tuy nhiên, thời gian sống thêm vẫn không quá 12 tháng [1]. Bên cạnh đó, hóa trị gây độc tính tuỷ xương cao, hiệu quả hạn chế và có hiện tượng kháng thuốc [3]. Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) người Việt Nam có tỉ lệ đột biến EGFR hoạt hóa chiếm 64,2% [2]. Thuốc phân tử nhỏ (tyrosin kinase inhibitors-TKIs) cho kết quả sống thêm không tiến triển (progression free disease-PFS) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với hóa trị. Các thử nghiệm lâm sàng với Erlotinib trên bệnh nhân UTPKTBN cho kết quả đầy triển vọng, ngay cả với những đối tượng thất bại với hoá trị trước đó. Bệnh nhân có đột biến gen EGFR, PFS và sống thêm toàn bộ (overall survival-OS) cải thiện đáng kể khi được điều trị bước hai với Erlotinib [3]. Cho đến nay, chưa thấy có nghiên cứu nào đánh giá kết quả điều trị TKI ngay sau khi hóa trị. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị Erlotinib sau hóa trị bước một trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1 Đối tượng nghiên cứu.** Gồm các BN được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IV, được điều trị Erlotinib đường uống sau 4-6 chu kỳ hóa trị bộ đôi có platinum từ 01/2016 đến 06/2020 tại Bệnh viện K.

### **Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân**

- Tuổi: 18 tuổi trở lên
  - Chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn IV (theo tiêu chuẩn UICC 2018)
    - Có đột biến gen EGFR mất đoạn ở exon 19, đột biến điểm L858R ở exon 21 hoặc đột biến kép có chứa ít nhất 1 trong 2 đột biến trên.
    - Thể trạng còn tốt PS ≤ 2.
    - Các chỉ số cận lâm sàng cần có: số lượng BCĐNTT ≥ 1.500/ml, tiểu cầu ≥ 100.000/ml, hemoglobin ≥ 90g/l, creatinine ≤ 15mg/l, AST và ALT ≤ 100 UI
    - Các trường hợp di căn não cần xạ trị não, di căn tủy sống có chèn ép tủy cần được phẫu thuật giải ép và không liệt, không rối loạn cơ tròn trước khi uống thuốc
    - Điều trị 4-6 chu kỳ hóa trị bước một phác đồ bộ đôi có platinum
    - Điều trị thuốc Erlotinib ít nhất 3 tháng sau 4-6 chu kỳ hóa trị bước một tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu
    - Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.
- Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Mắc ung thư thứ 2
- Bệnh nhân dị ứng với thuốc
- Các bệnh lý cấp tính có nguy cơ tử vong gần (nhồi máu cơ tim trong vòng 6 tháng, tai biến mạch máu não trong vòng 6 tháng...)
- BN bỏ dở điều trị không vì lý do chuyên môn (khi bệnh chưa tiến triển và không có tác dụng phụ trầm trọng) hay từ chối hợp tác, không theo dõi được.

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu

Phương pháp thu thập số liệu

Thu thập số liệu, thông tin bệnh nhân theo mẫu bệnh án nghiên cứu dựa trên các ghi nhận trên hồ sơ bệnh án

Các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu:

- Đánh giá giai đoạn bệnh TNM theo AJCC 2017
- Đánh giá chỉ số toàn trạng PS theo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
- Đánh giá thời gian sống thêm dựa vào thông tin tình trạng bệnh nhân thu được qua hồ sơ bệnh án, gọi điện thoại hoặc khám lại theo hẹn tại bệnh viện.

## **2.3. Các bước tiến hành**

Thu thập thông tin trước điều trị

- Tuổi, giới
- Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào
- Đánh giá toàn trạng bệnh nhân trước khi điều trị dựa theo chỉ số ECOG. Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn bệnh nhân có chỉ số ECOG từ 0-2 điểm
- Mô bệnh học: sử dụng phân loại mô bệnh học trong UTP của WHO năm 2015. Sử dụng các kết quả được đọc tại Trung tâm giải phẫu bệnh-tế bào học bệnh viện K.
- Xét nghiệm đột biến gen EGFR
- CT Scanner lồng ngực
- Xác định di căn: CT Scancer ổ bụng, xạ hình xương, MRI sọ não, PET-CT

### **Tiến hành điều trị**

- Bệnh nhân đã được điều trị hóa trị bước một phác đồ bộ đôi có platinum 4-6 chu kỳ, được điều trị Erlotinib (Tarceva) liều lượng: 150mg/ngày, uống liên tục ngày 1 lần (1 viên 150mg) cho đến khi tiến triển rõ rệt trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh hay có tác dụng phụ nặng. Uống 1 tiếng trước ăn hoặc sau ăn 2 tiếng, không hút thuốc lá trong thời gian uống thuốc.
- Sau mỗi đợt (1 tháng) điều trị bệnh nhân được khám lại để đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng và các tác dụng không mong muốn để có thể điều chỉnh liều thuốc trường hợp nặng cho thích hợp (mỗi lần giảm 50mg). Thu thập thông

tin sau điều trị để đánh giá hiệu quả

- Đánh giá đáp ứng chủ quan dựa vào các triệu chứng lâm sàng

- Đánh giá đáp ứng khách quan dựa theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

- Đánh giá thời gian sống thêm dựa vào thông tin tình trạng bệnh nhân thu được qua hồ sơ bệnh án, điện thoại hoặc qua các lần thăm khám lại.

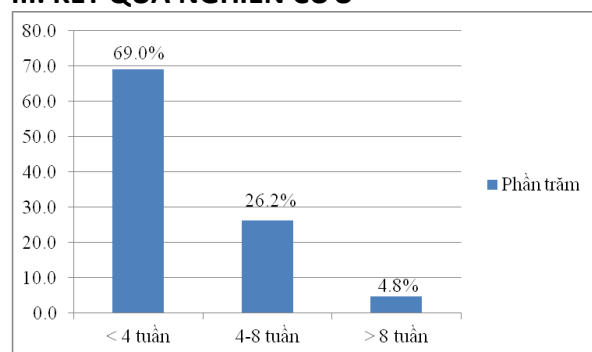
- Đánh giá mối liên quan giữa thời gian sống thêm không tiến triển với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

**2.4. Xử lý số liệu.** Các số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

- Phân tích thời gian sống thêm dựa theo ước tính Kaplan-Meier.

- Kiểm định so sánh sự khác biệt về khả năng sống thêm với một số yếu tố liên quan bằng kiểm định Log-rank.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



**Biểu đồ 1: Đáp ứng chủ quan**

**Bảng 1: Sống thêm không tiến triển**

Sống thêm không tiến triển						
Trung vị (tháng)	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	12 tháng (%)
22,7	29,8	3,2	62,8	92,9	78,6	50

**Nhận xét:** Thời gian STKTT trung bình là 20,8±4,9 (tháng), trung vị là 22,7±3,7 tháng (3,2-62,8 tháng). STKTT 3 tháng là: 92,9%; 6 tháng: 78,6%; 12 tháng 50%

**Bảng 2: Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến STKTT**

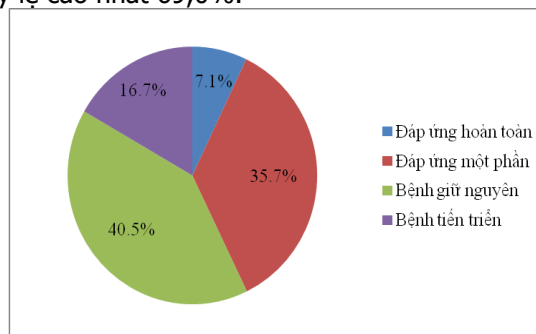
Yếu tố	Log-rank	p
Tuổi (<65 tuổi, ≥65 tuổi)	0,157	0,692
Giới (nam, nữ)	2,692	0,101
Vị trí exon đột biến EGFR (exon 19, exon 21)	3,328	0,068
Tiền sử hút thuốc (có, không)	1,125	0,289
Tác dụng phụ trên da (có, không)	5,091	0,024
Đáp ứng với hóa trị (có, không)	4,093	0,043

**Nhận xét:** Tác dụng phụ trên da, đáp ứng hóa trị bước một là các yếu tố có ảnh hưởng đến thời gian STKTT. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

**Bảng 3: Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến STKTT**

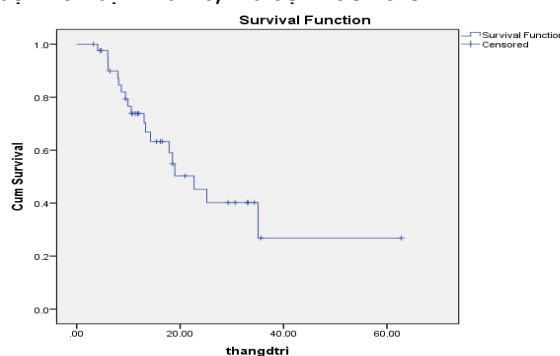
Yếu tố	Hệ số β	Sai số chuẩn	p	HR	Khoảng tin cậy (95%CI)
Tuổi (<65, ≥65)	-2,018	0,789	0,011	0,133	0,028-0,624

**Nhận xét:** Thời gian ghi nhận xuất hiện đáp ứng với Erlotinib trung bình: 3,68±1,57 tuần, sớm nhất là 1 tuần, muộn nhất là 12 tuần. Thời gian ghi nhận đáp ứng trong vòng 4 tuần chiếm tỷ lệ cao nhất 69,0%.



**Biểu đồ 2: Đáp ứng khách quan**

**Nhận xét:** Có 3 BN đáp ứng hoàn toàn chiếm 7,1%, 35,7% BN đáp ứng một phần, 40,5% BN bệnh ổn định và 16,7% bệnh tiến triển.



**Biểu đồ 3: Thời gian sống thêm không tiến triển**

Giới (nam, nữ)	-3,663	1,141	0,001	0,026	0,003-0,240
Vị trí exon đột biến	2,239	0,706	0,002	9,387	2,352-37,455
Tiền sử hút thuốc	1,099	0,640	0,086	3,001	0,856-10,519
Tác dụng phụ trên da	2,277	0,940	0,015	9,744	1,545-61,458
Đáp ứng với hóa trị	1,228	0,416	0,003	3,413	1,512-7,707

**Nhận xét:** Tuổi, giới, vị trí đột biến gen EGFR, tác dụng phụ trên da và đáp ứng với hóa trị bước một là các yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT của BN khi phân tích đa biến ( $p < 0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

##### 3.1. Đáp ứng điều trị

**Đáp ứng cơ năng:** Theo dõi trong quá trình điều trị thuốc Erlotinib cho thấy, cải thiện triệu chứng xuất hiện sớm: trung bình là  $3,7 \pm 1,6$  tuần, sớm nhất sau 1 tuần, muộn nhất là sau 12 tuần điều trị. Thời gian ghi nhận đáp ứng trong vòng 4 tuần chiếm tỷ lệ cao nhất 69,0%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự trong nghiên cứu của Lê Thu Hà: 82,3% đáp ứng trong 4 tuần đầu [4], và nghiên cứu của Lê Thượng Vũ, Trần Văn Ngọc: 80% cải thiện triệu chứng trong tháng đầu [5].

**Đáp ứng khách quan:** Lợi ích điều trị đối với BN giai đoạn IV được tính bằng tỷ lệ kiểm soát bệnh (tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ bệnh ổn định). Tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu của tôi được đánh giá dựa trên tiêu chuẩn RECIST 1.1 là 43% và 83,5%. Kết quả này tương đương với các nghiên cứu điều trị Erlotinib bước một. Có 3 trường hợp đáp ứng hoàn toàn (chiếm 7,1%), trong đó có 2 BN di căn màng phổi đơn thuần và 1 BN di căn hạch cổ nhóm III cùng bên. Cả 3 BN đều có tác dụng phụ trên da.

**3.2. Sống thêm không tiến triển.** Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 19/42 BN tiến triển. Thời gian STKTT trung bình là  $29,8 \pm 4,9$  tháng, trung vị là  $22,7 \pm 3,7$  tháng (ngắn nhất: 3,2; dài nhất: 62,8). STKTT 3 tháng, 6 tháng và 1 năm là 92,9%; 78,6% và 50%. Kết quả trong nghiên cứu này cao hơn hẳn so với điều trị hóa trị. Nghiên cứu phân tích gộp của tác giả Socinski cho thấy, trung bình STKTT đối với UTPKTBN giai đoạn tiến triển khi điều trị bằng hóa trị là 5,6 tháng, tính trung bình đối với tất các phác đồ [6].

Khi so sánh với các nghiên cứu sử dụng Erlotinib bước 2 của các trên thế giới chúng tôi thấy, kết quả về thời gian STKTT của chúng tôi là cao hơn hẳn ở các nghiên cứu không chọn lọc tình trạng đột biến. Khi đối chiếu phân tích dưới nhóm trên những BN có đột biến trong những nghiên cứu bước 2 thì thấy rõ ràng có sự cải thiện thời gian STKTT khi điều trị Erlotinib, và cao hơn hẳn nhóm bệnh nhân không có đột biến.

Kết quả nghiên cứu tương tự kết quả phân tích gộp từ 21 thử nghiệm lâm sàng với

Erlotinib: BN có đột biến EGFR ở mọi bước điều trị, STKTT trung bình khi điều trị Erlotinib là 13,2 tháng (8,6-15,8 tháng), cao hơn hơn so với điều trị hoá chất là 5,9 tháng. Việc điều trị ở cả bước 1 bước 2 đều cho thấy giảm nguy cơ dẫn đến bệnh tiến triển 57-66% trên BN có đột biến EGFR được điều trị TKIs [7].

Như vậy, đột biến mới chính là yếu tố quan trọng có tính tiên lượng về lợi ích điều trị TKIs. Phân tích gộp cũng đã chứng minh vai trò của đột biến EGFR trong việc lựa chọn BN cho điều trị ở bước 2. Với BN đột biến EGFR nhạy cảm thuốc, điều trị với TKIs đem lại thời gian STKTT vượt trội so với hoá chất. So sánh với điều trị Erlotinib như liệu pháp duy trì với các bệnh nhân có bệnh không tiến triển sau hóa trị bước một trong nghiên cứu SATURN, SATURN NIS [8][9], chúng tôi thấy, kết quả về STKTT của chúng tôi cao hơn hẳn. Điều này có thể giải thích do đối tượng nghiên cứu trong các nghiên cứu này có tỷ lệ số BN có đột biến rất thấp, tình trạng đột biến không được coi là yếu tố quyết định điều trị.

##### 3.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm không tiến triển

**Tuổi:** So sánh thời gian sống thêm giữa 2 nhóm trên và dưới 65 tuổi, kết quả cho thấy sự khác biệt về STKTT là không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,692$ . Nhưng khi phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox lại cho thấy tuổi là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa đến thời gian STKTT ( $p = 0,011$ ).

**Giới:** Phân tích thời gian STKTT theo giới tính, kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa nam và nữ ( $p = 0,101$ ). Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox cho thấy giới là yếu tố tiên lượng độc lập có ảnh hưởng đến thời gian STKTT với  $p = 0,001$ . Cụ thể giới nữ cho tiên lượng tốt hơn.

**Vị trí exon đột biến:** Khi phân tích mối liên quan giữa STKTT với đột biến EGFR, kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian STKTT không khác biệt giữa các nhóm ( $p = 0,068$ ). Nhưng phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox lại cho thấy loại đột biến là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT ( $p = 0,002$ ). BN có đột biến trên exon 19 giảm nguy cơ dẫn tới bệnh

tiến triển so với đột biến trên exon 21.

Tác dụng phụ trên da: Kết quả trung bình STKTT ở nhóm có tác dụng phụ trên da là 28,6 tháng, cao hơn so với nhóm không có tác dụng phụ trên da với giá trị tương ứng là 21,4 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,024$ . Phân tích hồi quy Cox cho  $p=0,015$ . Kết quả này cho thấy tác dụng phụ trên da là yếu tố ảnh hưởng ý nghĩa đến STKTT của bệnh nhân.

Đáp ứng với hóa trị bước một: Phân tích đơn biến cho thấy, tình trạng đáp ứng với hóa trị bước một là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa đến STKTT của BN UTPKTBN được điều trị Erlotinib sau đó ( $p<0,05$ ). Nhóm có đáp ứng với hóa trị có trung vị STKTT 35,6 tháng trong khi nhóm không đáp ứng giá trị này là 17,9 tháng. Điều này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả khác.

## V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu về kết quả điều trị Erlotinib sau hóa trị trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV tại Bệnh viện K, chúng tôi thấy:

Đáp ứng trong vòng 4 tuần chiếm 69,0%. Tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 43% và 83,5%.

Thời gian STKTT trung bình là  $29,8\pm 4,9$  tháng, trung vị là  $22,7\pm 3,7$  tháng. STKTT tốt hơn trên bệnh nhân tuổi <65, giới nữ, đột biến EGFR ở exon 19, có tác dụng phụ trên da và đáp ứng với hóa trị bước một.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al (2013), Treatment of stage IV non-small cell lung

cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, Chest; 143:e, 341s-368s.

- Eisenhauer E.A, Therasse P., Bogaerts G. Et al (2009). New responses evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1), European Journal of cancer, 45, 228 – 247
- Urata Y, Katakami N, Morita S. et al (2016), Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L, J Clin Oncol. 34(27), 3248-57
- Lê Thu Hà, Trần Văn Thuận (2017), Đánh giá hiệu quả thuốc erlotinib trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn.
- Lê Thượng Vũ, Trần Văn Ngọc (2013), Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa bằng erlotinib (Tarceva) tại khoa Phổi bệnh viện Chợ Rẫy, Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh. 1(17)
- Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al (2013), Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, Chest; 143:e, 341s-368s.
- Mok T, Yang J. J and Lam K. C (2013), Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line-is there a difference?, J Clin Oncol. 31(8), 1081-8.
- Neal, J. W. (2010). The SATURN trial: the value of maintenance erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. Future Oncology, 6(12), 1827–1832
- Faehling, M., Achenbach, J., Staib, P., Steffen, U., Tessen, H. W., Gaillard, V. E., & Brugger, W. (2018). Erlotinib in routine clinical practice for first-line maintenance therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 144(7), 1375–1383

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ TÍNH KHÁNG KHÁNG SINH CỦA VI KHUẨN GÂY VIÊM PHỔI TẬP TRUNG Ở TRẺ EM

Nguyễn Thị Thanh Bình<sup>1</sup>, Đào Minh Tuấn<sup>1</sup>,  
Bùi Thị Thúy Nhung<sup>1</sup>, Lê Thị Hoa<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng và tính kháng sinh của căn nguyên vi khuẩn gây viêm phổi tập trung ở trẻ em. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** khảo sát 174 trẻ em từ 2 tháng – 15 tuổi được chẩn đoán và điều trị viêm phổi tập trung tại Trung Tâm Hồ

Hấp, Bệnh viện Nhi Trung Ương từ tháng 6 năm 2019 đến tháng 5 năm 2020. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $34,8 \pm 30,9$  tháng tuổi, trẻ trai gặp nhiều hơn trẻ gái. Căn nguyên gây viêm phổi tập trung ở trẻ em thường gặp là M. pneumoniae, H. influenzae, và S. pneumoniae. Rất khó để phân biệt nguyên nhân gây bệnh dựa vào triệu chứng lâm sàng. Vi khuẩn S. pneumoniae nhạy cảm cao với Vancomycin, Levofloxacin, đang có xu hướng ra tăng tỷ lệ kháng kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3. Vi khuẩn H. Influenzae nhạy cảm với các kháng sinh nhóm Carbapenem và cephalosporin thế hệ 3.

**Từ khóa:** Viêm phổi tập trung, trẻ em, vi khuẩn

<sup>1</sup>Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Bình

Email: sonbinh123@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 3.8.2020

Ngày duyệt bài: 13.8.2020

**SUMMARY****CLINICAL CHARACTERISTICS AND ANTIBIOTIC RESISTANCE OF THE BACTERIA THAT CAUSE LOBAR PNEUMONIA IN CHILDREN**

**Objective:** To describe the clinical and antibiotic resistance of the etiology of the bacterial that cause lobar pneumonia in children. **Subjects and research methods:** Survey on 174 children aged 2 months - 15 years old diagnosed and treated for lobar pneumonia in respiratory department, Vietnam National Children's Hospital from June 2019 to May 2020. **Results:** The mean age of the study group was  $34.8 \pm 30.9$  months, with boys being more infected than girls. The most common causes of lobar pneumonia in children are *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *S. pneumoniae*. It is very difficult to distinguish the cause of the disease based on clinical symptoms. *S. pneumoniae* is highly susceptible to Vancomycin and Levofloxacin. It tends to increase the rate of resistance to cephalosporin 3. *H. Influenzae* is sensitive to Carbapenem and cephalosporin 3.

**Key words:** Lobar pneumonia, children, bacteria

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Viêm phổi tập trung là thuật ngữ chỉ những tổn thương phổi tập trung lại thành đám trên phim chụp X – quang ngực, đây là một thể lâm sàng của viêm phổi, trong đó điển hình là viêm phổi thùy. Hội cứu bệnh viêm phổi ở trẻ em của Hiệp hội lồng ngực Anh 2011 đã công bố một phân tích từ 2076 nghiên cứu trên nhiều quốc gia cho thấy tỷ lệ mới mắc chung của viêm phổi là 14,7/ 10.000 trẻ em từ 0 – 16 tuổi mỗi năm, trong đó viêm phổi tập trung chiếm tỷ lệ 17,6% [3]. Đây là một bệnh lý cấp tính, diễn biến rầm rộ và thường bị che lấp bởi các triệu chứng ngoài đường hô hấp. Vi khuẩn gây bệnh trước đây thường do phế cầu. Bệnh có thể có những biến chứng nặng như hoại tử, áp xe phổi, tràn dịch, tràn khí màng phổi, thậm chí tử vong... [5]. Việc điều trị gặp nhiều khó khăn do bệnh thường được chẩn đoán muộn, vi khuẩn kháng thuốc hoặc do nguyên nhân gây bệnh là những vi

khuẩn khác. Từ trước đến nay đã có rất nhiều công trình nghiên cứu trong và ngoài nước về dịch tễ học, đặc điểm lâm sàng, tính kháng kháng sinh của vi khuẩn gây viêm phổi ở trẻ em, trong khi đó nghiên cứu về viêm phổi tập trung ở trẻ em còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục đích mô tả đặc điểm lâm sàng và tính kháng kháng sinh của vi khuẩn gây viêm phổi tập trung ở trẻ em điều trị nội trú tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Nhi TW.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**1. Đối tượng nghiên cứu:** Trẻ từ 2 tháng – 15 tuổi được chẩn đoán và điều trị viêm phổi tập trung tại Trung Tâm Hô Hấp, Bệnh viện Nhi Trung Ương trong thời gian từ 01/06/2019 – 31/05/2020. Những trẻ mắc viêm phổi tập trung do ký sinh trùng, lao; u phổi; nhồi máu phổi; trẻ hoặc gia đình trẻ từ chối tham gia nghiên cứu sẽ được loại khỏi nghiên cứu.

**2. Phương pháp nghiên cứu:**

– Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu tiến cứu, mô tả loạt ca bệnh

– Dữ liệu thu thập bao gồm đặc điểm lâm sàng đánh giá dựa vào bệnh án và hỏi bệnh. X – quang ngực, công thức máu, CRP, nuôi cấy dịch tỵ hầu, kháng sinh đồ làm vào ngày đầu tiên vào viện ở tất cả bệnh nhi. Các xét nghiệm cấy dịch màng phổi, nội khí quản, máu, PCR, IgM, IgG được lấy trong quá trình nằm viện phụ thuộc vào tình trạng bệnh.

– Phân tích số liệu được thực hiện bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0

– Đạo đức nghiên cứu: Trẻ và người chăm sóc trẻ tự nguyện tham gia nghiên cứu. Thông tin cá nhân và thông tin trong hồ sơ nghiên cứu của trẻ được giữ bí mật. Các thông tin thu thập được chỉ phục vụ cho nghiên cứu, không phục vụ cho mục đích nào khác. Đề tài nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Nhi Trung ương thông qua.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU****Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm (n = 174)		n (%)
Nhóm tuổi	2 tháng – 11 tháng	40 (23,0%)
	12 tháng – 35 tháng	72 (41,4%)
	36 tháng – 59 tháng	26 (14,9%)
	≥ 60 tháng	36 (20,7%)
Tuổi trung bình ± SD (min – max)		34,8 ± 30,9 (2 – 165) tháng tuổi
Giới tính	Nữ	69 (39,7%)
	Nam	105 (60,3%)

**Nhận xét:** nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình là  $34,8 \pm 30,9$  tháng tuổi, bệnh gặp ở trẻ trai nhiều gấp 1,5 lần so với trẻ gái

**Bảng 2: Các nguyên nhân gây viêm phổi tập trung**

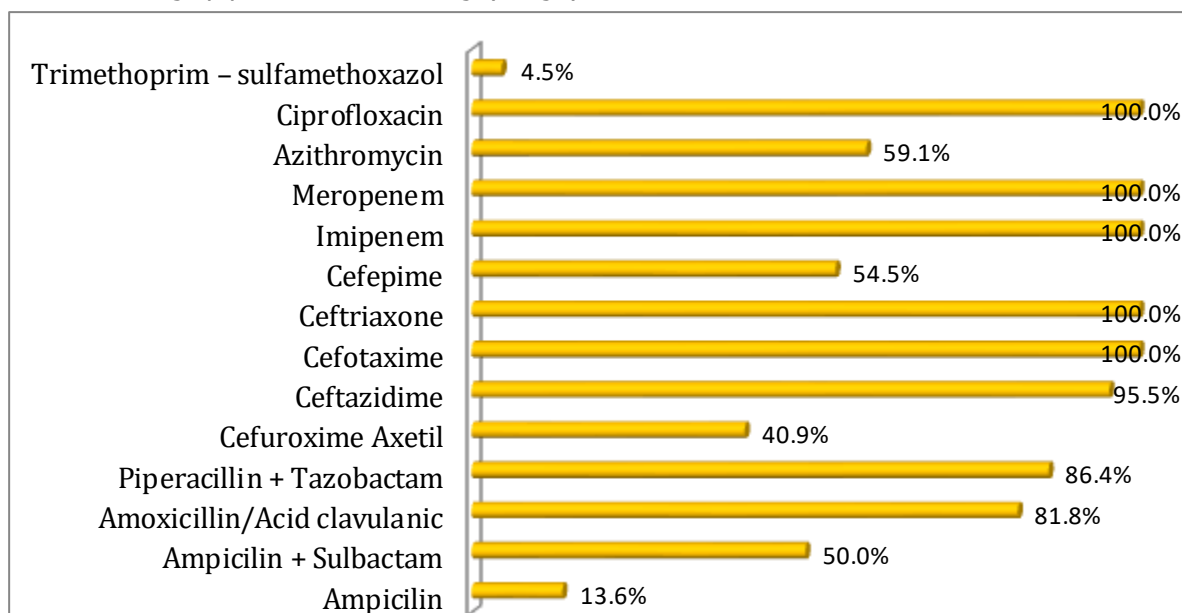
Căn nguyên (n = 174)		n (%)
<b>Không tìm thấy căn nguyên gây bệnh</b>		66 (37,9%)
<b>Gram dương</b>	Streptococcus pneumoniae	24 (13,8%)
	Staphylococcus aureus	6 (3,5%)
<b>Gram âm</b>	Haemophilus influenzae	27 (15,5%)
	Enterobacter cloacae	1 (0,6%)
	Moraxella catarrhalis	2 (1,1%)
<b>Vi khuẩn không điển hình</b>	Mycoplasma pneumonia	42 (24,1%)
	Chlamydia trachomatic	1 (0,6%)
<b>Đồng nhiễm</b>		5 (2,9%)

**Nhận xét:** Nguyên nhân gây bệnh gặp nhiều nhất là M. pneumoniae gặp nhiều hơn (24,1%), tiếp đó đến H. influenzae (15,5%) và S. pneumoniae (13,8%).

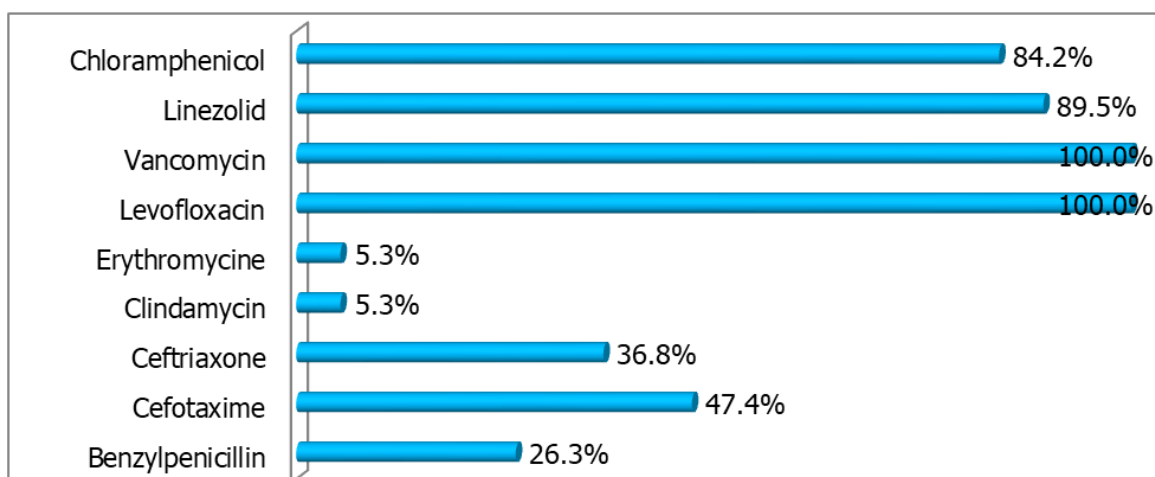
**Bảng 3: Đặc điểm lâm sàng theo căn nguyên gây bệnh**

Đặc điểm lâm sàng		M. pneumoniae N = 42	H. influenzae N = 27	S. pneumoniae N = 24
<b>Triệu chứng cơ năng</b>	Ho	38 (90,5%)	27 (100%)	24 (100%)
	Sốt	40 (95,2%)	19 (70,4%)	22 (91,7%)
	Khò khè	39 (92,9%)	17 (63%)	10 (41,7%)
	Khó thở	4 (9,5%)	13 (48,1%)	7 (29,2%)
	Đau ngực	14 (33,3%)	0	3 (12,5%)
	Đau bụng	4 (9,5%)	0	0
	Rối loạn tiêu hóa	2 (4,8%)	10 (37%)	3 (12,5%)
<b>Triệu chứng thực thể</b>	Nhịp thở nhanh	18 (42,9%)	22 (81,5%)	10 (41,7%)
	Cơ kéo cơ hô hấp	6 (14,3%)	19 (70,4%)	5 (20,8%)
	Tim mờ	2 (4,8%)	18 (66,7%)	0
	Có ran ở phổi	15 (35,7%)	20 (74,1%)	10 (41,7%)
	Giảm thông khí phổi	11 (26,2%)	4 (14,8%)	4 (16,7%)
	Hội chứng đông đặc	4 (9,5%)	2 (7,4%)	3 (12,5%)

**Nhận xét:** triệu chứng lâm sàng phổ biến là ho và sốt. Nhìn chung các biểu hiện trên lâm sàng rất khó có thể giúp phân biệt các căn nguyên gây bệnh.

**Biểu đồ 4: Kháng sinh đồ của H. Influenzae gây viêm phổi tập trung**

**Nhận xét:** H. Influenzae nhạy cảm cao với các kháng sinh beta lactam, đặc biệt là nhóm Carbapenem và cephalosporin thế hệ 3.



**Biểu đồ 5: Độ nhạy của *S. pneumoniae* gây viêm phổi tập trung với kháng sinh**

**Nhận xét:** *S. pneumoniae* vẫn nhạy cảm cao với Vancomycin (100%), Levofloxacin (100%), Linezolid (89,5%) và Chloramphenicol (84,2).

#### IV. BÀN LUẬN

Khảo sát 174 trẻ tham gia nghiên cứu có độ tuổi trung bình là  $34,8 \pm 30,9$  tháng tuổi, chủ yếu tập trung ở giai đoạn 12 – 35 tháng tuổi (41,4%). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Phạm Văn Điệp [1] và nghiên cứu của Wexler với lứa tuổi mắc bệnh từ 1 – 3 tuổi. Tuy nhiên theo y văn, viêm phổi thùy ở trẻ em thường gặp ở nhóm trẻ > 3 tuổi [9],[5]. Để lý giải cho tình trạng này, các nhà khoa học đưa ra giả thuyết rằng trẻ càng nhỏ, lượng mạch máu phân bố ở phổi càng nhiều nên tổn thương có xu hướng lan tỏa hơn so với trẻ lớn. Tỷ lệ trẻ nam mắc viêm phổi tập trung trong nghiên cứu của chúng tôi là 60,3% nhiều hơn gấp 1,5 lần so với trẻ nữ chỉ chiếm 39,7%. Kết quả này của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Lê Thị Hồng Hạnh [2] và nghiên cứu của Phạm Văn Điệp [1] với tỷ lệ viêm phổi thùy gặp nhiều ở trẻ trai hơn trẻ gái.

Về nguyên nhân gây bệnh, theo y văn nguyên nhân gây viêm phổi tập trung thường gặp nhất là do *S. pneumoniae*, tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi cho thấy *M. pneumoniae* gặp nhiều hơn (24,1%), tiếp đó đến *H. influenzae* (15,5%) và *S. pneumoniae* (13,8%). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Lê Thị Hồng Hạnh [2], Đào Minh Tuấn [6], Zou Li-Ping [4] và nhiều tác giả khác. Có thể dẫn đến sự khác biệt này là do hiện nay chúng ta quan tâm nhiều đến *M. pneumoniae*, vi khuẩn này thường được phát hiện bằng kỹ thuật PCR dịch tễ hầu hoặc kháng thể IgM, IgG trong máu, thêm nữa cũng có thể trẻ em ngày nay được tiêm vắc xin phòng *S. pneumoniae* nên tỷ lệ mắc bệnh có thể giảm.

Chúng tôi tiến hành phân tích đặc điểm lâm sàng theo 3 căn nguyên gây bệnh hay gặp nhất trong nghiên cứu là *M. pneumoniae*, *H. Influenzae* và *S. pneumoniae*. Kết quả cho thấy các biểu hiện trên lâm sàng rất khó có thể giúp phân biệt các căn nguyên gây bệnh. Tuy nhiên, có thể nhận thấy nhóm viêm phổi tập trung do *M. pneumoniae* có biểu hiện cơ năng khá rầm rộ với ho, sốt, khô khè, đau ngực chiếm tỷ lệ cao hơn, các dấu hiệu khi thăm khám thực thể nghèo nàn và thường xuất hiện ở nhóm trẻ lớn. Kết quả này của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Bii và cộng sự [7]. Nhóm viêm phổi tập trung do *H. Influenzae* trong nghiên cứu của chúng tôi thường gặp ở nhóm trẻ nhỏ, đặc biệt là nhóm trẻ < 12 tháng, nên các biểu hiện lâm sàng như ho, sốt, khô khè, thở nhanh khá thường gặp, thêm nữa các biểu hiện của suy hô hấp trên lâm sàng như co kéo cơ hô hấp, tím môi hay gặp hơn các nhóm khác (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ). Kết luận này của chúng tôi tương tự như y văn và hầu hết các nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng viêm phổi do vi khuẩn *H. Influenzae* [8]. Theo y văn, *S. pneumoniae* được coi là căn nguyên chính của viêm phổi tập trung ở trẻ em với các triệu chứng đặc trưng như ho, sốt, đau ngực, khám thấy hội chứng đông đặc, tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi lại cho thấy biểu hiện đau ngực, hội chứng đông đặc xuất hiện khá ít chỉ 3/24 trường hợp. Kết quả của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của [1], [2], [6].

Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi không làm được kháng sinh đồ cho *M. pneumoniae* vì vi khuẩn này rất khó phát hiện bằng nuôi cấy mà

thường được xác định bằng kỹ thuật Real time PCR (Polymerase chain reaction). Tuy nhiên, trên thực tế lâm sàng chúng tôi quan sát thấy đã có hiện tượng *M. pneumoniae* kháng với nhóm Macrolide. Có khoảng 20,9% bệnh nhi viêm phổi tập trung do *Mycoplasma* phải chuyển sang nhóm Quinolon điều trị cho hiệu quả rõ rệt, bệnh nhi hết sốt và X - quang phổi trở về bình thường sau 24 giờ. Từ biểu đồ 4 cho thấy *H. Influenzae* nhạy cảm cao với các kháng sinh beta lactam, đặc biệt là nhóm Carbapenem và cephalosporin thế hệ 3. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu về tính kháng kháng sinh của vi khuẩn gây viêm phổi cộng đồng nói chung [2],[4],[6]. Biểu đồ 5 cho thấy, vi khuẩn *S. pneumoniae* vẫn nhạy cảm cao với Vancomycin (100%), Levofloxacin (100%), Linezolid (89,5%) và Chloramphenicol (84,2%), các kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3 đang có xu hướng ra tăng tỷ lệ kháng thuốc. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Lê Thị Hồng Hạnh [2] và Đào Minh Tuấn [6].

## V. KẾT LUẬN

Viêm phổi tập trung gặp nhiều ở trẻ lớn có tuổi trung bình  $34,8 \pm 30,9$  tháng tuổi, trẻ trai gặp nhiều hơn trẻ gái. Căn nguyên gây viêm phổi tập trung ở trẻ em thường gặp là *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, và *S. pneumoniae*. Rất khó để phân biệt nguyên nhân gây bệnh dựa vào triệu chứng lâm sàng. Vi khuẩn *S. pneumoniae* nhạy cảm cao với Vancomycin, Levofloxacin, đang có xu hướng ra tăng tỷ lệ kháng kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3.

*H. Influenzae* nhạy cảm với các kháng sinh Carbapenem và cephalosporin thế hệ 3.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Điệp, Phạm Văn (2008)**, "Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị bệnh viêm phổi do *S. pneumoniae* ở trẻ từ 2 tháng đến 5 tuổi tại Bệnh viện trẻ em Hải Phòng 10/2006 - 10/2008", Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II. Đại học Y Hà Nội.
2. **Hạnh, Lê Thị Hồng, et al. (2013)**, "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tính nhạy cảm với kháng sinh của vi khuẩn trong viêm phổi thùy ở trẻ em", Tạp chí Y học Việt Nam. 411(2), pp. 53-59.
3. **Harris, Michael, et al. (2011)**, "British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011", Thorax. 66(Suppl 2), pp. ii1-ii23.
4. **Li-Ping, Zou and Rui, Yuan (2010)**, "Clinical analysis of childhood lobar pneumonia in 76 cases", Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. 13(12), pp. 995-996.
5. **Quy, Trần (2003)**, "Viêm phổi tập trung. Bài giảng Nhi khoa tập 1. Nhà xuất bản y học. Hà Nội".
6. **Tuấn, Đào Minh (2011)**, "Nghiên cứu biểu hiện lâm sàng và căn nguyên viêm phổi thùy ở trẻ em", Tạp chí y học quân sự. 5, pp. 34 - 38.
7. **Bii, C. C., et al. (2002)**, "Mycoplasma pneumoniae in children with pneumonia at Mbagathi District Hospital, Nairobi", East African medical journal. 79(6), pp. 317-322.
8. **Das, A., et al. (2016)**, "Bacterial Pathogens Associated with Community-acquired Pneumonia in Children Aged Below Five Years", Indian Pediatr. 53(3), pp. 225-7.
9. **Lin, C. J., et al. (2006)**, "Radiographic, clinical, and prognostic features of complicated and uncomplicated community-acquired lobar pneumonia in children", J Microbiol Immunol Infect. 39(6), pp. 489-95.

## KẾT QUẢ THEO DÕI SAU CAN THIỆP ĐẶT STENT FRED ĐIỀU TRỊ PHÌNH ĐỘNG MẠCH CẢNH TRONG PHỨC TẠP

Nguyễn Thái Bình<sup>1,2</sup>, Vũ Đăng Lưu<sup>2,3</sup>,  
Trần Anh Tuấn<sup>3</sup>, Phạm Minh Thông<sup>2,3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục đích:** Đánh giá kết quả lâm sàng và hình ảnh sau can thiệp phình động mạch cảnh trong phức tạp bằng stent đổi hướng dòng chảy FRED (The Flow

Redirection Endoluminal Device – Microvention). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu gồm 63 bệnh nhân (BN), 64 động mạch cảnh trong được đặt stent FRED tại bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 8/2015 đến tháng 9/2018. Kết quả lâm sàng và hình ảnh được đánh giá sau can thiệp và tại các thời điểm sau 1 tháng, 6 tháng và 12 tháng. **Kết quả:** Các triệu chứng lâm sàng đều giảm rõ rệt sau đặt stent ĐHDC, trong đó đau đầu là triệu chứng hay gặp nhất (87,3%) giảm còn 20% sau 12 tháng. Không có bệnh nhân nào diễn biến nặng (mRS  $\geq 2$ ) hay tử vong. Tại các thời điểm theo dõi 1 tháng, 6 tháng và 12 tháng sau can thiệp, tỷ lệ tắc hoàn toàn túi phình tương ứng đạt 9,4%, 53,1% và 98,2%. Tỷ lệ tắc phình có sự

<sup>1</sup>Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Trung tâm Điện Quang – Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thái Bình

Email: nguyenthainhmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 30.7.2020

Ngày duyệt bài: 10.8.2020

khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 6 tháng với các nhóm phình có ĐK >5mm và hoặc cổ rộng  $\geq$  4mm. Tại thời điểm 12 tháng, một số túi phình không tắc hoàn toàn, nên được điều trị bổ sung nếu cần. **Kết luận:** Các kết quả về lâm sàng và hình ảnh cho thấy can thiệp nội mạch đặt stent FRED là phương pháp điều trị hiệu quả với tỷ lệ thành công kỹ thuật cao, có thể áp dụng cho nhiều loại túi phình phức tạp của ĐM cảnh trong.

**Từ khoá:** phình động mạch não phức tạp, stent đổi hướng dòng chảy, FRED

## SUMMARY

### FOLLOW UP RESULTS OF DEPLOYMENT STENT FRED IN TREATMENT OF COMPLICATED ANEURYSMS OF INTERNAL CAROTID ARTERY

**Purpose:** Evaluate the clinical and imaging results of complex carotid aneurysm interventions by the FRED stent (The Flow Redirection Endoluminal Device - Microvention). **Patients and Method:** Prospective, descriptive study, 63 patients with 64 internal carotid arteries treated using the FRED stent were enrolled in Radiology Center of Bạch Mai hospital and Hanoi medical university hospital from Aug-2015 to Sep-2018. Clinical and imaging results were evaluated at 1 month, 6 months and 12 months after procedure. **Results:** The rates of symptoms were significantly improved after stenting. Headache was the most common symptom (87,3%), reduced to 20% after 12 months. No dead or severe patient (mRS  $\geq$  2) was recorded. At the follow-up times of 1 month, 6 months and 12 months after stenting, the rates of complete occlusion of aneurysm were 9,4%, 53,1% and 98,2%, respectively. The rate of aneurysm had a statistically significant difference at 6 months with groups of aneurysms having diameter > 5mm and or neck width  $\geq$  4mm compared to the other groups. At 12 months, some aneurysms are not completely occluded, and should have an additional treatment if necessary. **Conclusion:** The clinical and imaging results show that intravascular treatment using the FRED stent is an effective procedure with a high technical success rate, which can be applied to complex cerebral aneurysms.

**Key words:** intracranial aneurysms, flow diverters, FRED.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phình mạch não chưa vỡ có biểu hiện lâm sàng tương đối kín đáo và không đặc hiệu như đau đầu, nhìn đôi, chóng mặt, buồn nôn, yếu liệt... Nguyên nhân của các biểu hiện lâm sàng này là do thành mạch tại vị trí túi phình bị tăng áp lực, kích thích túi phình tăng dẫn đến chèn ép các cấu trúc thần kinh lân cận như các dây thần kinh sọ, hay do bệnh lý nền như tăng huyết áp, xơ vữa mạch máu não.

Đặt stent đổi hướng dòng chảy (ĐHDC) là phương pháp có giá trị cao trong điều trị các dạng phình phức tạp. Cơ chế gây tắc túi phình là stent có diện tích che phủ từ 30-35% diện tích bề mặt làm chậm dòng chảy, hình thành huyết

khối tiến triển dần trong túi phình và làm giảm kích thước túi phình theo thời gian. Stent FRED là loại stent ĐHDC có hai lớp được ứng dụng điều trị phình ĐM cảnh trong phức tạp cho tỷ lệ tắc túi phình sau 1 năm lên tới 91,3%, tỷ lệ tử vong khoảng 1,5% [1].

Để đánh giá tính hiệu quả của phương pháp, các tác giả trên thế giới đánh giá sự thay đổi về mặt lâm sàng và sự thay đổi về mặt hình ảnh của túi phình, mạch não và nhu mô não trước và sau can thiệp. Các biến chứng muộn có thể xảy ra như tắc stent, nhồi máu não, hay vỡ túi phình giai đoạn muộn.

Tại Việt Nam, đánh giá kết quả xa sau đặt stent ĐHDC nói chung và stent FRED chưa được nghiên cứu. Do vậy nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá kết quả theo dõi trong khoảng thời gian 1 năm sau của các bệnh nhân sau can thiệp đặt stent ĐHDC FRED tại bệnh viện (BV) Bạch Mai và BV Đại học Y Hà Nội với hai mục tiêu:

- Đánh giá kết quả lâm sàng của bệnh nhân sau đặt stent FRED.

- Đánh giá kết quả về mặt hình ảnh của bệnh nhân sau đặt stent FRED.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

• Tiêu chuẩn lựa chọn: (1) BN là người trưởng thành (>18 tuổi). (2) Có túi phình ĐMCT phức tạp chưa vỡ hoặc đã vỡ được điều trị qua giai đoạn cấp (>3 tháng). (3) BN được đặt stent FRED điều trị phình ĐMCT tại Trung tâm Điện Quang - BV Bạch Mai và Khoa Chẩn đoán hình ảnh - BV đại học Y Hà Nội từ tháng 8 năm 2015 đến tháng 10 năm 2018. (4) BN được theo dõi về lâm sàng và hình ảnh sau can thiệp.

• Tiêu chuẩn loại trừ: (1) BN sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu kép không đúng theo phác đồ. (2) Hình ảnh theo dõi không đạt chất lượng (3) BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

• Các túi phình phức tạp được định nghĩa là các túi phình: (1) Phình cổ rộng (đường kính (ĐK) cổ  $\geq$  4mm hoặc tỷ lệ đáy/cổ < 1.5), (2) Đa túi phình nằm cạnh nhau ( $\geq$  2), (3) Phình tái thông sau can thiệp, phẫu thuật, (4) Phình dạng bong nước (blister-like), (5) Phình không lỗ ĐK  $\geq$  25mm và (6) Phình hình thoi.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả tiến cứu. Cỡ mẫu theo công thức tính xác suất. Phương tiện nghiên cứu gồm: Máy chụp mạch số hóa xóa nền (DSA) 1 bình diện Phillip Allura Xper. Máy chụp cắt lớp vi tính (CLVT) 64 dãy trở lên và Máy chụp cộng hưởng từ (CHT) 1.5T. Dụng cụ can

thiệt nội mạch: StentĐHDCFRED (Microvention), VXKL, bóng...

**3. Các bước theo dõi sau điều trị**

- BN được khám lâm sàng tại các thời điểm 1 tháng, 6 tháng và 12 tháng.
- BN được chụp CHT hoặc CLVT để đánh giá túi phình mạch não, tình trạng mạch, nhu mô não.
- BN dùng thuốc chống đông kép theo phác đồ: Clopidogrel 75mg/ngày và Aspirin 100mg/ngày trong 6 tháng đầu và Aspirin 100mg/ngày trong 6 tháng tiếp theo. Một số thuốc điều trị triệu chứng như chống đau đầu, chống co thắt mạch não, chống mất, bảo vệ niêm mạc dạ dày cũng được cân nhắc điều trị nếu có biểu hiện lâm sàng.
- Các chỉ số đánh giá bao gồm biểu hiện lâm sàng sau can thiệp, điểm modified Rankin Scale (mRS). Hình ảnh túi phình, mạch máu não trên CLVT, CHT sau 1 tháng, 6 tháng và 12 tháng. Ghi nhận các biến chứng muộn có thể xảy ra như tắc mạch não, tổn thương nhu mô não, xuất huyết do vỡ túi phình muộn, tỷ lệ chết do các

biến chứng liên quan. Đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng tới khả năng tắc của túi phình.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Mẫu nghiên cứu (NC) gồm 63BN trong đó có 1BN đặt stent FRED/ phình ĐM cảnh trong hai bên (64 trường hợp -TH). Đặc điểm chung: Tỷ lệ nữ/nam là 4,25. Tỷ lệ BN khám lại tại các thời điểm 1 tháng, 6 tháng và 12 tháng đạt tỷ lệ tương ứng: 100% (63/63 BN), 100% (63/63 BN) và 87,3% (55/63 BN).

**1. Đặc điểm về lâm sàng trước và sau can thiệp tại các thời điểm:** Các triệu chứng lâm sàng đều giảm rõ rệt, đặc biệt đau đầu giảm từ 87,3% còn 20%. Có 3 bệnh nhân yếu nhẹ 1/2 người trước can thiệp, 1 bệnh nhân hồi phục hoàn toàn sau 6 tháng và 2 bệnh nhân hồi phục hoàn toàn sau 1 năm. Các trường hợp biến chứng 6/63 BN (9,5%) đều hồi phục hoàn toàn. Không có trường hợp nào diễn biến nặng (vỡ phình muộn hoặc tắc stent gây nhồi máu não) hoặc tử vong (mRS ≥2) sau can thiệp.

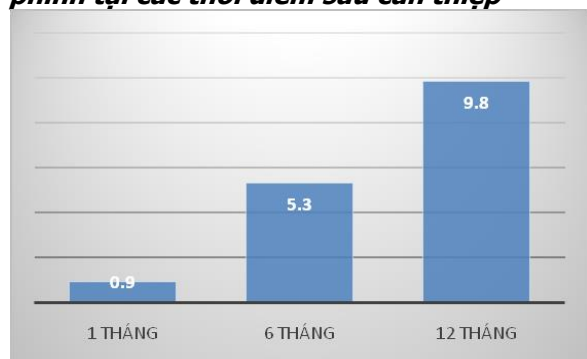
**Bảng 1: Thay đổi lâm sàng trước và sau can thiệp**

Thời điểm	Trước CT (N=63 BN)		Sau CT 1 tháng (N=63 BN)		Sau CT 6 tháng (N=63 BN)		Sau CT 12 tháng (N=55 BN)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Đau đầu	55	87,3	14	22,2	15	23,8	11	20,0
Buồn nôn	5	7,9	0	0	0	0	0	0
Chóng mặt	10	15,9	1	1,6	2	3,2	1	1,8
Nhìn đôi	1	1,6	1	1,6	1	1,6	1	1,8
Yếu liệt	3	4,8	3	4,8	2	3,2	0	0
mRS ≥2	0	0	0	0	0	0	0	0

**2. Tỷ lệ tắc túi phình ĐMCT phức tạp tại các thời điểm theo dõi:**

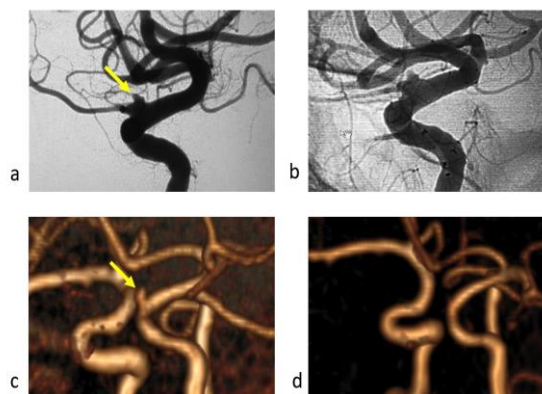
Các BN được kiểm tra bằng chụp MRI và CLVT đa dãy tại các thời điểm nhằm đánh giá tình trạng túi phình, nhu mô não.

**Biểu đồ 1: Tỷ lệ % tắc hoàn toàn túi phình tại các thời điểm sau can thiệp**



Tỷ lệ tắc hoàn toàn phình tăng dần theo thời gian, tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ tắc túi phình hoàn toàn đạt 98,2% (54/55 TH).

**Hình 1: Hình ảnh túi phình tắc sau đặt stent tại các thời điểm BN Nguyễn Doãn Q., nam, 55 tuổi, MSBA: 1810056439.**



(a) Phình dạng bong nước trái kích thước kích thước 2x3mm, cổ rộng 3mm, có đáy nhọn hướng lên trên nguy cơ vỡ cao (mũi tên). (b) Kiểm tra ngay sau đặt stent ĐHDC FRED 4.5x25mm. (c)

Hình ảnh CHT túi phình chưa tắc sau 6 tháng hoàn toàn sau 1 năm. ĐMCT trái duỗi nhẹ hơn (mũi tên). (d) Hình ảnh CHT túi phình đã tắc so với bên phải.

**3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tắc túi phình:**

**Bảng 2: Liên quan đường kính ngang túi phình và thời điểm tắc:**

Đường kính ngang túi phình		1 tháng (N=64)		6 tháng(N=64)		12tháng (N=55)	
		Tắc	Chưa	Tắc	Chưa	Tắc	Chưa
≤5mm	n	5	37	27	15	35	0
	%	(11,9)	(88,1)	(64,3)	(35,7)	(100)	(0)
>5mm	n	1	21	7	15	19	1
	%	(4,5)	(95,5)	(31,8)	(68,2)	(95)	(5)
<b>p</b>		0,65		0,03		0,36	

Tại thời điểm 1 tháng, chỉ có 6 túi phình tắc hoàn toàn trong đó 5/6 phình có ĐK ≤ 5mm. Tại thời điểm 6 tháng, các túi phình có ĐK ≤ 5mm có tỷ lệ tắc cao hơn so với các túi phình ≥ 5mm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Tại thời điểm 12 tháng, hầu như toàn bộ các túi phình đều tắc hoàn toàn, chiếm tỷ lệ 95%, còn 1 túi phình chưa tắc hoàn toàn có ĐK > 5mm.

**Bảng 3: Liên quan đường kính cổ túi phình và thời điểm tắc**

Đường kính cổ		1 tháng (N=64)		6 tháng (N=64)		12tháng (N=55)	
		Tắc	Chưa	Tắc	Chưa	Tắc	Chưa
< 4 mm	n	3	23	19	7	25	0
	%	(11,5)	(88,5)	(73,1)	(26,9)	(100)	(0)
≥ 4 mm	n	3	33	15	21	29	1
	%	(8,3)	(91,7)	(41,7)	(58,3)	(96,7)	(3,3)
<b>p</b>		0,69		0,01		0,55	

Tại thời điểm 1 tháng, các túi phình có cổ < 4mm và ≥ 4 mm có tỷ lệ tắc ngang nhau. Tại thời điểm 6 tháng, tỷ lệ tắc giữa nhóm có phình cổ < 4mm cao hơn so với nhóm có phình cổ ≥ 4 mm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Tại thời điểm 12 tháng, hầu hết các túi phình tắc hoàn toàn, chỉ còn 1 túi có cổ > 4mm chưa tắc.

**Bảng 4: Liên quan tỷ lệ cổ / đáy túi phình và thời điểm tắc**

Tỷ lệ cao/cổ		1 tháng (N=64)		6 tháng (N=64)		12tháng (N=55)	
		Tắc	Chưa	Tắc	Chưa	Tắc	Chưa
≤ 1,5	n	5	40	32	23	47	1
	%	(9,1)	(90,9)	(58,2)	(41,8)	(97,9)	(2,1)
> 1,5	n	1	6	2	5	7	0
	%	(14,3)	(85,7)	(28,6)	(71,4)	(100)	(0)
<b>p</b>		0,53		0,14		0,87	

Tỷ lệ tắc túi phình tại các thời điểm giữa nhóm phình có tỷ lệ cao/cổ ≤ 1,5 và nhóm > 1,5 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

**IV. BÀN LUẬN**

**1. Kết quả theo dõi về lâm sàng:** Đau đầu là triệu chứng thường gặp nhất với tỷ lệ 87,3% trước can thiệp và giảm còn 20% sau đặt stent ĐHDC sau 1 năm. Đau đầu tăng ngay sau can thiệp có thể do huyết khối hình thành trong các túi phình lớn và khổng lồ dẫn tới viêm kích thích thành túi phình, thậm chí dẫn tới vỡ túi phình. Chính vì vậy một số tác giả chỉ định dùng thêm corticoid chống viêm trong 3-5 ngày đầu vừa để giảm đau, vừa để giảm nguy cơ vỡ [2].

Đối với các túi phình khổng lồ, tác giả Min [3] điều trị dexamethasone sau can thiệp với liều 8mg/ mỗi 6h, kéo dài 2 tuần. Trần Anh Tuấn [2] cũng áp dụng liệu pháp này với 1 BN đau đầu kéo dài 1 tháng sau đặt stent và có tác dụng tốt. Tuy nhiên hầu hết các tác giả khác trên thế

giới không áp dụng liệu pháp trên [4], [1], [5], [6], [7].

Theo nghiên cứu của Safain Mina [8], tỷ lệ các BN xuất hiện tổn thương chất trắng bán cầu cùng bên đặt stent ĐHDC lên tới 34,5% tại thời điểm theo dõi sau 1 năm trong khi ở bệnh nhân nút phình bằng VXKL kết hợp stent Neuroform chẹn cổ thì tỷ lệ này chỉ là 10%. Tác giả cho rằng các tổn thương này không liên quan đến các thiếu hụt thần kinh nhưng có thể ảnh hưởng đến các rối loạn tâm lý, tâm thần. Đây là vấn đề cần được làm sáng tỏ trong những nghiên cứu theo dõi dài hơn.

Chúng tôi gặp 3/63 BN yếu 1/2 người trước can thiệp, 1 BN tự hồi phục hoàn toàn sau 1 ngày và đây là triệu chứng khiến BN đi khám (cơn tai biến mạch não thoáng qua) và 2 BN còn

lại hồi phục hoàn toàn ở các thời điểm theo dõi sau can thiệp. Kocer [9] gặp 2 BN có cơn tai biến thoáng qua, hồi phục hoàn toàn sau 2h và sau 1 ngày trong đó 1 BN có phình bóc tách đoạn xương đá và 1 bệnh nhân có phình vị trí đoạn ĐM mắt. Theo tác giả, các ổ nhồi máu não nhỏ hình thành do vi huyết khối hình thành tại vị trí phình di chuyển lên. Chúng tôi gặp 3 BN nhồi máu não khác liên quan đến can thiệp nhưng không có triệu chứng, trong đó có 1BN có nhồi máu não tương đối rộng thủy thái dương phải tuy nhiên không gây giảm ý thức và không gây yếu liệt do không vào vùng vận động và 2 BN khác có nhồi máu ổ khuyết.

Các triệu chứng khác như chóng mặt, buồn nôn là các TC không đặc hiệu trong phình mạch não cũng giảm rõ rệt sau can thiệp, tương tự một số nghiên cứu khác [7], [4], [1].

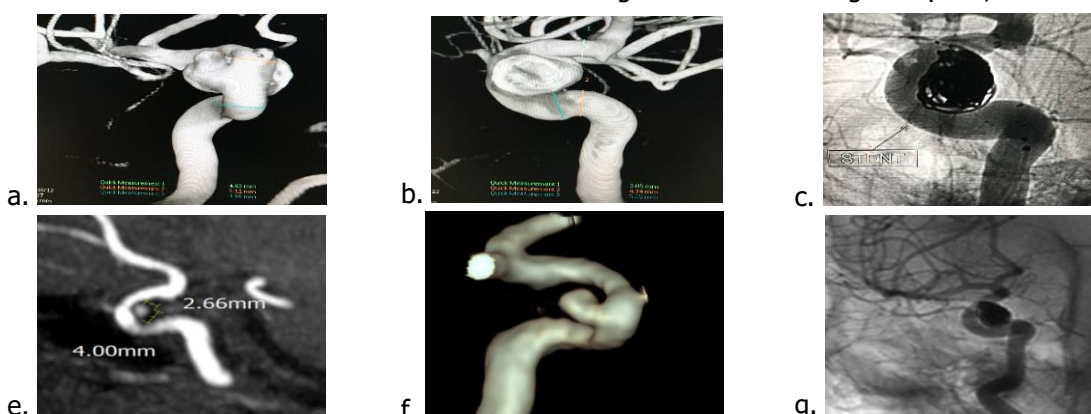
**4.7. Kết quả theo dõi về mặt hình ảnh:**

Tại các thời điểm theo dõi, tỷ lệ các túi phình tắc hoàn toàn trong nghiên cứu của chúng tôi ở các thời điểm 1 tháng, 6 tháng và 1 năm đạt 9,4%, 53,1% và 98,2%.

Tại thời điểm 1 tháng, vì stent ĐHDC không làm túi phình tắc ngay nên kiểm tra nhằm mục đích chủ yếu đánh giá các bất thường nhu mô não (nhồi máu, xuất huyết). Có 9,4% các trường hợp túi phình tắc sớm, trong đó chiếm tới 5/6 túi phình có ĐK ≤ 5mm. Không có TH nào túi phình có ĐK ≥ 10mm tắc tại thời điểm này. Tuy vậy, tỷ lệ % các túi phình tắc và không tắc giữa các nhóm về mặt kích thước, độ rộng cổ và tỷ lệ cổ/đáy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Tại thời điểm 6 tháng, các túi phình có ĐK > 5mm và/hoặc cổ ≥ 4mm có tỷ lệ tắc thấp hơn so với nhóm còn lại, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Tại thời điểm 12 tháng, không có sự khác biệt về tỷ lệ tắc giữa các nhóm, chỉ duy nhất 1 túi phình trong NC không tắc hoàn toàn mặc dù đã được đặt stent phối hợp thả VXKL vào túi phình và dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu. Kết quả kiểm tra bằng DSA cho thấy stent không bị co ngắn vẫn che kín cổ hoàn toàn. Tỷ lệ túi phình tắc hoàn toàn tại thời điểm này theo nghiên cứu của chúng tôi đạt 98,4%.



**Hình 2. Túi phình không tắc sau đặt stent FRED 1 năm**

BN Đoàn Văn T, MSBA: 18143522. (a, b) Hình ảnh túi phình cổ rộng, bờ gồ ghề nhiều núm, ngang mức ĐM mắt. (c) Đặt stent ĐHDC phối hợp thả VXKL vào túi phình. (e, f, g) Kiểm tra sau 1 năm túi phình chưa tắc hoàn toàn.

Kết quả theo dõi sau đặt stent ĐHDC FRED của các tác giả khác cũng khá tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi. Pierot [4] thấy tỷ lệ tắc hoàn toàn sau 6 tháng đạt 61,1%, sau 12 tháng đạt 73,3% (nếu tính cả tắc gần hoàn toàn thì đạt 81,1%). 3 túi phình có hình ảnh stent co ngắn ở tháng thứ 12 và 19. Kocer [9] thống kê thấy tỷ lệ tắc hoàn toàn sau 1 tháng đạt 32%, sau 4-6 tháng đạt 80%, sau 7-12 tháng đạt 100%. Mohlenbruch [6] theo dõi thấy tại thời điểm 3 tháng, tỷ lệ tắc hoàn toàn đạt 56% và tại 6 tháng đạt 73%. Phân tích gộp của

Killer [1] cho thấy tỷ lệ tắc sau 3 tháng là 20%, sau 6 tháng là 82,5%, sau 12 tháng là 91,3% và sau >12 tháng là 95,3%. Tác giả phân tích đa biến không thấy yếu tố nào giúp tiên lượng khả năng tắc hoàn toàn sau 1 năm. Nhưng tác giả phân tích đơn biến thì thấy túi phình ĐK > 20mm tắc chậm hơn so với nhóm < 20mm.

Một số nguyên nhân được các tác giả giải thích khiến phình không tắc hoàn toàn có thể do: Stent không che kín cổ: co ngắn hay không áp sát thành mạch [4],[1],[3] hoặc stent bị lỗi: các sợi đan xen không đều và thưa tại vị trí cổ túi

phình [1],[3]. Điều trị bổ xung được các tác giả đặt ra bao gồm: Nút túi phình bằng VXKL: khi stent không áp sát thành mạch hoặc stent co ngắn gây hở cổ túi phình, qua đó có thể đưa vi ống thông và thả thêm VXKL như một túi phình cổ hẹp. Đặt thêm stent ĐHDC: đây là phương pháp được nhiều tác giả áp dụng vì khá đơn giản, ít tai biến tuy nhiên chi phí cao. Phẫu thuật bắc cầu cảnh ngoài – cảnh trong và kẹp mạch mang cũng có thể áp dụng, tuy nhiên kỹ thuật rất phức tạp và nhiều rủi ro. Pierot [4] thả VXKL bổ xung cho 2 bệnh nhân và đặt thêm stent FRED cho 1 bệnh nhân thành công cho các TH túi phình không tắc sau 1 năm. Bệnh nhân có túi phình chưa tắc sau 12 tháng trong nghiên cứu này hiện tại chỉ theo dõi, từ chối điều trị bổ xung, hình ảnh theo dõi cho thấy phần chưa tắc ổn định kích thước (3x5mm) (hình 2)

## V. KẾT LUẬN

Can thiệp nội mạch đặt stent FRED trong điều trị phình ĐMCT phức tạp là phương pháp có tỷ lệ thành công cao về lâm sàng với tỷ lệ các triệu chứng giảm rõ rệt sau 12 tháng. Các triệu chứng của nhồi máu và vi nhồi máu não sau can thiệp có thể gặp và thường hồi phục hoàn toàn không để lại triệu chứng trong khi vỡ phình chảy máu não rất hiếm gặp. Tại thời điểm 6 tháng, các túi phình có ĐK > 5mm và/hoặc cổ ≥ 4mm có tỷ lệ tắc thấp hơn so với nhóm còn lại, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tại thời điểm 12 tháng hầu hết các túi phình tắc hoàn toàn, một số trường hợp tắc không hoàn toàn với cơ chế chưa được làm rõ, nên can thiệp bổ xung bằng

VXKL hoặc thả thêm stent ĐHDC.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Killer-Oberpfalzer, M., et al.,** European Multicenter Study for the Evaluation of a Dual-Layer Flow-Diverting Stent for Treatment of Wide-Neck Intracranial Aneurysms: The European Flow-Redirection Intraluminal Device Study. *American Journal of Neuroradiology*, 2018. **39**(5): p. 841.
2. **Trần Anh Tuấn,** Nghiên cứu điều trị phình động mạch não cổ rộng bằng phương pháp can thiệp nội mạch. Luận văn tiến sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội 2015.
3. **Park, M.,** Flow Diversion of Cerebral Aneurysms. Thieme Medical Publishers, 2018.
4. **Pierot, L., et al.,** SAFE study (Safety and efficacy Analysis of FRED Embolic device in aneurysm treatment): 1-year clinical and anatomical results. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 2019. **11**(2): p. 184.
5. **Benaissa, A., C. Barbe, and L. Pierot,** Analysis of recanalization after endovascular treatment of intracranial aneurysm (ARETA trial): Presentation of a prospective multicenter study. *Journal of Neuroradiology*, 2015. **42**(2): p. 80-85.
6. **Mohlenbruch, M.A., et al.,** The FRED flow-diverter stent for intracranial aneurysms: clinical study to assess safety and efficacy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015. **36**(6): p. 1155-61.
7. **Beckske, T., et al.,** Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. *Radiology*, 2013. **267**(3): p. 858-68.
8. **Safain Mina, G., et al.,** Flow Diverter Therapy With the Pipeline Embolization Device Is Associated With an Elevated Rate of Delayed Fluid-Attenuated Inversion Recovery Lesions. *Stroke*, 2016. **47**(3): p. 789-797.
9. **Kocer, N., et al.,** Flow Re-direction Endoluminal Device in treatment of cerebral aneurysms: initial experience with short-term follow-up results. *J Neurosurg*, 2014. **120**(5): p. 1158-71.

## NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG HOANG TƯỚNG Ở BỆNH NHÂN SA SÚT TRÍ TUỆ

Đinh Việt Hùng\*, Lê Văn Quân\*

### TÓM TẮT

Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng 41 bệnh nhân sa sút trí tuệ, thời gian từ tháng 8/2015 đến tháng 8/2019. Kết quả: Hoang tưởng bị mất trộm chiếm tỷ lệ 51,2%, hoang tưởng bị hại chiếm tỷ lệ 41,5%. Hoang tưởng xuất hiện từ từ 86,6%. Hoang tưởng xuất hiện nhiều ở nhóm bệnh nhân sa sút trí tuệ mức độ nặng 46,3%, chủ yếu gặp trong thời gian bị bệnh trên 5

năm 56,1%. Hoang tưởng gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân sa sút trí tuệ thể Alzheimer 75,6% với tiền sử cao huyết áp 22% và tuổi trung bình  $69 \pm 8,6$ . Thuốc an thần mới được sử dụng chiếm 87,8%. Hiệu quả điều trị đạt được ở 70,7% bệnh nhân nghiên cứu.

**Từ khóa:** Sa sút trí tuệ, Hoang tưởng.

### SUMMARY

#### INVESTIGATION ON CLINICAL CHARACTERISTICS OF DELUSION IN PATIENTS WITH DEMENTIA

Clinical characteristics of delusion were analyzed in 41 patients with dementia during a duration from 8/2011 to 8/2014. Result: Delusion of theft accounted for 51.2%, persecutory delusion accounted for 41.5%. Delusion which appeared steadily occupied 86.6%.

\**Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y*

Chịu trách nhiệm chính: Đinh Việt Hùng

Email: bshunga6@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 4.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

Delusion was much greater in patients with severe dementia (accounted for 46,3%). Delusion appeared mainly in patients with a mean duration of disease of over 5 years. Delusion appeared mainly in patients with Alzheimer's disease (75,6%) and patients with a medical history of hypertension (22%). Mean life expectancy was  $69 \pm 8,6$ . New sedatives were used in 87,8% patients. Effective treatment was achieved in 70.7% of patients.

**Keywords:** Dementia, Delusion.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong thời đại hiện nay khi kinh tế ngày càng phát triển, việc chăm sóc y tế tốt hơn, tuổi thọ con người ngày càng tăng, tỷ lệ người già tăng ở nhiều nước trên thế giới trong đó có Việt Nam. Tuy nhiên người cao tuổi thường mắc nhiều bệnh mạn tính (tim mạch, tiểu đường, bệnh xương khớp...). Sa sút trí tuệ ở người già thường gặp với nhiều biểu hiện như rối loạn trí nhớ, vong ngôn, vong tri, vong hành, rối loạn cảm xúc, loạn thần... Trong đó hoang tưởng là những triệu chứng phổ biến được phát hiện ở bệnh nhân sa sút trí tuệ. Hoang tưởng thường là lý do làm cho bệnh nhân phải nhập viện và bệnh cảnh trở nên phức tạp nghiêm trọng, tăng khó khăn cho người chăm sóc. Ở Việt Nam cho tới nay đã có một số công trình nghiên cứu về sa sút trí tuệ, nhưng đặc điểm lâm sàng của hoang tưởng ở bệnh nhân sa sút trí tuệ vẫn chưa được quan tâm tìm hiểu đầy đủ. Vì những lý do trên chúng tôi tiến hành đề tài mục tiêu đánh giá đặc điểm lâm sàng hoang tưởng ở các bệnh nhân sa sút trí tuệ.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Tất cả bệnh nhân đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn chẩn đoán sa sút trí tuệ chung theo ICD-10 và thang đánh giá Hughes có hoang tưởng điều trị nội trú tại Khoa AM6- Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 8/2015 đến tháng 8/2019.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Sử dụng phương pháp nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang, phân tích đánh giá từng trường hợp cụ thể.
- Thang đánh giá sa sút trí tuệ của Hughes (CDR), được đánh giá trên 6 mặt: Trí nhớ, định hướng, sự suy xét, sử dụng xã hội, sử dụng trong gia đình, tự chăm sóc bản thân. Kết quả: CDR 0: Bình thường, CDR 0,5: Nghi ngờ có thể có SSTT, CDR1: SSTT nhẹ, CDR 2: SSTT trung bình, CDR 3: SSTT mức độ nặng.

**Bảng 3.3. Mức độ sa sút trí tuệ**

Bệnh nhân Mức độ	Nam		Nữ		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Nhẹ	4	25,00	1	4,00	5	12,20	<0,05

**2.3. Phân tích số liệu.** Phân tích số liệu được tiến hành trên phần mềm phân tích số liệu SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được xác định cho các kiểm định với mức  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

### 3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.1: Tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Bệnh nhân Nhóm tuổi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	p
<60 tuổi	8	19,5	p < 0,05
60-70 tuổi	12	29,3	
71-80 tuổi	16	39	
>80 tuổi	5	12,2	
Tuổi trung bình	$69 \pm 8,6$		

Bảng 3.1 cho thấy nhóm tuổi gặp nhiều nhất từ 71 – 80 tuổi chiếm tỷ lệ 39% trong số bệnh nhân nghiên cứu, kể đến lứa tuổi dưới 70 gặp 29,3%, ít nhất là lứa tuổi trên 80 (chiếm tỷ lệ 12,2%). Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là  $69 \pm 8,6$ ; tuổi thấp nhất là 55, tuổi cao nhất là 86. Theo Nguyễn Mai Hương (2010) nghiên cứu bệnh nhân sa sút thì tuổi trung bình 70,4. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi trên 80 chiếm tỷ lệ thấp vì quần thể người già ở Việt nam nhóm tuổi này thấp [1].

**Bảng 3.2. Các thể sa sút trí tuệ của nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Bệnh nhân Các thể SSTT	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	p
Alzheimer	31	75,61	p < 0,05
Bệnh mạch máu	7	17,07	
Parkinson	3	7,32	

Bảng 3.2 cho thấy tỷ lệ sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer cao (75,61%), SSTT do mạch máu chiếm tỷ lệ 17,07%, thấp nhất SSTT do bệnh Parkinson (7,32%). Tỷ lệ SSTT do bệnh mạch máu trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ 17,07%, thấp hơn so với các nghiên cứu khác. Lý do có thể do cỡ mẫu nhỏ và tiến hành tại bệnh viện. Sau tai biến mạch não nhiều số bệnh nhân tiến triển thành sa sút trí tuệ, nhưng do việc đi lại hạn chế của số bệnh nhân và người bệnh nằm viện lâu ngày. Họ chỉ được đưa đến bệnh viện khi có các triệu chứng hoang tưởng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của họ và người chăm sóc.

Trung bình	6	37,50	11	44,00	17	41,46
Nặng	6	37,50	13	52,00	19	46,34

Bảng 3.3 cho thấy nhóm sa sút trí tuệ mức độ nặng và trung bình chiếm tỷ lệ 46,34%, mức độ nhẹ chiếm tỷ lệ 12,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Bệnh nhân SSTT mức độ nhẹ chiếm tỷ lệ thấp đến bệnh viện cho thấy việc nhận biết sớm và can thiệp sớm các biểu hiện SSTT và các dấu hiệu loạn thần ở nhóm số bệnh nhân này còn gặp nhiều khó khăn.

**Bảng 3.4. Thời gian bị bệnh và mức độ SSTT**

Bệnh nhân Mức độ SSTT	Dưới 5 năm		Trên 5 năm		Tổng số		p
	n	%	n	%	n	%	
Nhẹ	3	18,75	2	8,00	5	12,20	<0,05
Trung bình	8	50,00	9	36,00	17	41,46	
Nặng	5	31,25	14	56,00	19	46,34	

Bảng 3.4 cho thấy số bệnh nhân mắc bệnh trên 5 năm là 25/41 người, mắc bệnh dưới 5 năm là 16 người. Bệnh nhân SSTT mức độ trung bình và nặng ở nhóm mắc bệnh trên 5 năm chiếm tỷ lệ cao với 23/41 người. Điều này cũng phù hợp với kết quả của các nghiên cứu khác cho rằng thời gian mắc bệnh càng lâu thì mức độ SSTT càng nặng và đây cũng là yếu tố để tiên lượng bệnh [2].

**Bảng 3.5. Tiền sử bệnh cơ thể của nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Bệnh nhân Tiền sử	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	p
Tiểu đường	5	12,20	$p < 0,05$
Tăng huyết áp	9	21,95	
Tai biến mạch máu não	3	7,32	
Nghiện rượu	7	17,07	
Parkinson	3	7,32	
Không có tiền sử	14	34,15	

Bảng 3.5 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có bệnh cơ thể kèm theo chiếm 65,9%. Trong đó số bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp cao nhất với 21,95%, sau đó là nghiện rượu và tiểu đường (mỗi loại chiếm tỷ lệ là 17,07% và 12,2%). Nghiện rượu và tăng huyết áp làm tăng nguy cơ SSTT đến 39,02% so với người bình thường và làm tăng tốc độ tiến triển của SSTT [3].

**3.2 Đặc điểm lâm sàng hoang tưởng và kết quả điều trị**

**Bảng 3.6. Nội dung hoang tưởng**

Bệnh nhân Nội dung hoang tưởng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	p
HT bị mất trộm	21	51,22	$p < 0,05$
HT bị hại	17	41,46	
HT nhận nhầm	14	34,15	
HT bị bỏ rơi	12	29,27	
HT ghen tuông	9	21,95	

HT liên hệ	7	17,07
HT bị chi phổi	2	4,87

Ở bệnh nhân SSTT, hoang tưởng là triệu chứng thường gặp nhưng hoang tưởng bị kiểm tra, bị chi phổi rất ít gặp. Hoang tưởng bị mất trộm thường xuất hiện ở bất kỳ giai đoạn nào của bệnh, có thể gặp ở giai đoạn đầu nhưng ít gặp ở giai đoạn muộn. Hoang tưởng bị bỏ rơi gặp 29,27%. Bệnh nhân cho rằng mình bị bỏ rơi không ai chăm sóc. Hoang tưởng nhận nhầm thân của mình, nhưng có thể nhận người lạ là người thân của họ. Tuy hoang tưởng bị hại xuất hiện với tỷ lệ cao nhưng không đặc trưng cho hoang tưởng ở bệnh nhân SSTT. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu Feng W. (2016) tỷ lệ hoang tưởng bị mất trộm ở bệnh nhân SSTT chiếm cao nhất với 56,5% [4].

**Bảng 3.7. Tính chất xuất hiện và thời gian tồn tại của hoang tưởng**

Bệnh nhân Tính chất xuất hiện và thời gian tồn tại	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	p	
Tính chất xuất hiện	Từ từ	35	85,37	$<0,05$
	Cấp tính	6	14,63	
Thời gian tồn tại	<4 tuần	5	12,20	
	4 - 8 tuần	8	19,51	
	Trên 8 tuần	28	68,29	

Bảng 3.7 cho thấy hoang tưởng xuất hiện từ từ gặp ở 85,37% bệnh nhân, hoang tưởng xuất hiện đột ngột ở 14,63% bệnh nhân. Điều này phù hợp với các thể SSTT. Thời gian tồn tại của hoang tưởng trên 8 tuần là nhiều nhất chiếm 68,29%. Điều này phù hợp với nghiên cứu của Gabriele C. (2015) nhận thấy một số thể SSTT khi hoang tưởng đã xuất hiện chúng có thể tồn tại dai dẳng [5].

**Bảng 3.8. Các loại thuốc điều trị trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Thuốc ĐT	Tên thuốc	Số BN	Liều lượng (mg)		Thời gian sử dụng	Tác dụng phụ
			TB	TĐ		
An thần cũ (9,76%)	Haloperidol	4	6	12	7,6 ± 4,2	1 ngoại tháp
An thần mới (87,80%)	Olanpin	32	5	10	21,6 ± 14,8	0
	Seroquel	4	100	200	14,5 ± 9,7	0
Thuốc chỉnh khí sắc (41,46%)		17	200	1000	16,5 ± 10,6	0
Thuốc chống trầm cảm (63,41%)		26	100	150	19,3 ± 11,7	0
Thuốc bình thần (12,20%)		5	5	10	18,2 ± 6,5	0

Các thuốc được sử dụng gồm an thần, chống trầm cảm, chỉnh khí sắc, bình thần. Điều trị triệu chứng hoang tưởng thường sử dụng an thần mới bởi vì chúng có tác dụng trên các triệu chứng hoang tưởng và ít tác dụng không mong muốn. Bảng 3.8 trong nhóm nghiên cứu có 36 bệnh nhân dùng an thần mới chiếm tỷ lệ 87,8%. Kết quả này phù hợp nghiên cứu của Tzeng R.C. (2018) liều lượng thuốc an thần sử dụng trong nhóm BN SSTT có loạn thần cũng thấp hơn so với người trẻ. Thuốc chống trầm cảm mới được ưu tiên lựa chọn vì ít tác dụng kháng cholin do đó tránh ảnh hưởng đến nhận thức của bệnh nhân [6].

**Bảng 3.9. Diễn biến của các triệu chứng hoang tưởng**

Bệnh nhân Diễn biến của hoang tưởng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	p
Giảm hoàn toàn	29	70,73	p < 0,05
Giảm một phần	11	26,84	
Không giảm	1	2,43	

Bệnh nhân hết hoang tưởng hoàn toàn là 29/41 người, giảm một phần là 11/41 người. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Cipriani G. (2019) và Sakai K. (2019) các thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm, thuốc chỉnh khí sắc đã phát huy tác dụng trên bệnh nhân SSTT có triệu chứng hoang tưởng, mặc dù liều lượng thấp và thời gian điều trị ngắn. Có một số nhỏ bệnh nhân không khỏi hoặc không thuyên giảm bởi vì bệnh nhân SSTT mức độ nặng, mắc bệnh đã lâu không được điều trị, hoang tưởng được củng cố vững chắc [7], [8].

## V. KẾT LUẬN

### 1. Đặc điểm hoang tưởng ở bệnh nhân sa sút trí tuệ

- Hoang tưởng bị mất trộm chiếm tỷ lệ 51,22%, hoang tưởng bị hại chiếm tỷ lệ 41,46%, hoang tưởng nhận nhầm chiếm tỷ lệ 34,15%. Hoang tưởng xuất hiện từ từ (85,37%), tồn tại trên 8 tuần (68,29%).

- Hoang tưởng xuất hiện nhiều ở nhóm bệnh

nhân SSTT trung bình (41,46%) và nặng (46,34%), chủ yếu gặp trong thời gian bị bệnh trên 5 năm (60,97%). Hoang tưởng gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân SSTT thể alzheimer (75,61%) với tiền sử tăng huyết áp (21,95%) và tuổi trung bình 69 ± 8,6.

### 2. Kết quả điều trị hoang tưởng ở bệnh nhân sa sút trí tuệ

- Thuốc an thần mới được sử dụng 87,8% bệnh nhân nghiên cứu. Liều lượng thuốc trung bình thấp hơn một nửa so với bệnh nội sinh và người trẻ, thời gian sử dụng ngắn (khoảng 2 tuần), ít tác dụng phụ. Olanzapine liều lượng trung bình 7,5mg/ngày, thời gian sử dụng 21,6 ± 14,8 ngày.

- Hiệu quả điều trị đạt được ở 70,73% bệnh nhân và giảm một phần ở 26,84% bệnh nhân nghiên cứu.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Mai Hương (2010), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng suy giảm nhận thức trên bệnh nhân tâm thần phân liệt", Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội, trang 3-10.
2. Bamela L.L. (2009), "Psychotic Events in Alzheimer disease: Application of the PLST Model". J Gerontol Nurs, 35(8): 20-29.
3. Christophe T. (2007), "Hypertension, cognitive decline, and dementia: an epidemiological perspective". Dialogues Clin Neurosci, 9(1): 61-70.
4. Feng W., Ting-Yí F., Shilin Y., et al. (2016), "Drug Therapy for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia". Curr Neuropharmacol, 14(4): 307-313.
5. Gabriele C., Mario D.F. (2015), "Delusion of pregnancy: an unusual symptom in the context of dementia". Am J Alzheimers Dis Other Demen, 30(4): 341-345.
6. Tzeng R.C., Tsai C.F., Wang C.T. et al. (2018), "Delusions in Patients with Dementia with Lewy Bodies and the Associated Factors". Behav Neurol, 6707291.
7. Cipriani G., Nuti A., Danti S. et al. (2019), "I am dead: Cotard syndrome and dementia". Int J Psychiatry Clin Pract, 23(2): 149-156.
8. Sakai K., Ikeda T., Ishida C. et al. (2019), "Delusions and visual hallucinations in a patient with Parkinson's disease with dementia showing pronounced Lewy body pathology in the nucleus basalis of Meynert". Neuropathology, 39(4): 319-323.

## KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM CỦA VIÊM XOANG BIẾN CHỨNG TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Ngô Văn Công\*

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Vùng mũi xoang được bao bọc xung quanh các cấu trúc quan trọng như mắt, não, mạch máu, thần kinh... Khi viêm xoang do vi trùng rất dễ biến chứng đến vùng lân cận như ổ mắt, nội sọ, gây ra nhiều hậu quả nghiêm trọng như mù mắt, viêm màng não, áp xe não,... thậm chí tử vong. Tại Bệnh viện Chợ Rẫy thường gặp các trường hợp viêm xoang có biến chứng nặng. Vì vậy, chúng tôi khảo sát các đặc điểm bệnh lý viêm xoang có biến chứng để có thể giúp cho chẩn đoán và điều trị sớm các trường hợp viêm xoang biến chứng tại Bệnh viện Chợ Rẫy. **Mục tiêu:** Phân loại viêm xoang có biến chứng, mô tả đặc điểm lâm sàng thường gặp cũng như đặc điểm cận lâm sàng có giá trị trong chẩn đoán và điều trị viêm xoang có biến chứng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu mô tả loạt ca. Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Tai Mũi Họng - Bệnh viện Chợ Rẫy trong thời gian nghiên cứu từ năm 2018 đến năm 2019. **Kết quả:** Trong 30 trường hợp viêm xoang có biến chứng, chúng tôi khảo sát được các đặc điểm sau: độ tuổi mắc bệnh trung bình  $50,6 \pm 15,9$ . Viêm xoang có biến chứng thường gặp như sau: biến chứng tại chỗ 53,3%, biến chứng ổ mắt 30%, biến chứng nội sọ (áp xe não) 3,3%. Với các biểu hiện lâm sàng chính: đau đầu (83,3%), nghẹt mũi và giảm ngửi (80%), đau nhức vùng mắt (73,3%), đau nặng mặt (66,7%), lồi mắt (60%), chảy mũi (56,7%) và giảm thị lực (53,3%). CT chẩn đoán các tổn thương 100% các trường hợp. **Kết luận:** Viêm xoang có biến chứng là bệnh lý nguy hiểm, chủ yếu là biến chứng mắt và biến chứng não. Hầu hết các triệu chứng biểu hiện là triệu chứng mũi xoang có diễn biến nặng lên. CT giúp chẩn xác định viêm xoang có biến chứng.

**Từ khóa:** viêm xoang có biến chứng, biến chứng ổ mắt của viêm xoang, biến chứng nội sọ của viêm xoang.

### SUMMARY

#### TO INVESTIGATE THE CHARACTERISTICS OF SINUSITIS WITH COMPLICATIONS IN CHO RAY HOSPITAL

**Introduction:** The paranasal sinus anatomy is surrounded by important structures such as eyes, brain, blood vessels, nerves... It is easy to spread to nearby areas when sinusitis caused by bacteria such as orbital, intracranial, causing many dangerous complications even death. There are often cases of sinusitis with serious complications at Cho Ray Hospital, but currently there are still few statistics on describing the characteristics of complications of

sinusitis. Therefore, we perform this study to help to diagnosis and cure sinusitis with complications early.

**Objective:** Divide types of complications of sinusitis, describe clinical and paraclinical characteristics of sinusitis with complications. **Methods:** Research methodology is prospective study and description with selected **case** by case. This study was carried out at Department of ENT at Cho Ray Hospital from 2018 to 2019. Thirty human were diagnosed complications of sinusitis included in this study. **Results:** The average age of illness is  $50,6 \pm 15,9$ ; the oldest is 88, the youngest is 18 years old.. In 30 cases: local complications 53.3%, orbital complications 30%, intracranial complications (brain abscess ) 3.3%. Main clinical symptoms: headache (83.3%), stuffy nose and decreased smell (80%), around eye pain (73.3%), facial pain (66.7%), bulging eye (60 %), runny nose (56.7%) and vision loss (53.3%). **Conclusions:** The complications of sinusitis is a life-threatening condition. Mainly complications of sinusitis are often eyes and brain. Most symptoms show paranasal sinus symptoms that get worse. CT support to diagnose all of sinusitis with complications.

**Keywords:** sinusitis with complication, eyes complications of sinusitis, intracranial complications of sinusitis

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm xoang là một trong các bệnh lý thường gặp tại phòng khám Tai mũi họng. Đặc điểm giải phẫu các xoang cạnh mũi được bao bọc xung bởi các cấu trúc quan trọng như ổ mắt, thần kinh thị, màng não và não, kèm theo là hệ thống mạch máu động tĩnh mạch phức tạp, nên khi viêm xoang có thể ảnh hưởng đến các cấu trúc lân cận như viêm mô tế bào tổ chức ổ mắt và thậm chí gây áp xe não ... và có thể tử vong cho bệnh nhân. Theo tác giả Saisawat Chaiyasate, biến chứng ổ mắt thường gặp nhất (60 – 75%), biến chứng nội sọ (10 – 15%) và viêm tại chỗ (5 – 10%)<sup>[8]</sup>. Do vậy, để có chúng tôi tiến hành nghiên cứu đặc điểm của viêm xoang có biến chứng tại Bệnh viện Chợ Rẫy nhằm giúp các Bác sĩ chuyên khoa có cái nhìn tổng quan và chẩn đoán sớm giúp điều trị tốt cho bệnh nhân, hạn chế các di chứng, biến chứng nặng nề.

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến cứu mô tả loạt ca,

**Đối tượng nghiên cứu:** các bệnh nhân viêm xoang có biến chứng được điều trị tại Khoa Tai Mũi Họng – Bệnh viện Chợ Rẫy từ năm 2018 đến năm 2019. Chúng tôi thực hiện được 30 trường hợp.

\*Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Văn Công

Email: congntmh@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 3.8.2020

Ngày duyệt bài: 12.8.2020

**Tiêu chuẩn chọn bệnh:** bệnh nhân đủ 18 tuổi trở lên; bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán viêm xoang (cấp và mạn) theo AAO – HNS (2015) có kèm các biến chứng mắt hoặc/ và nội sọ, hoặc/ và tại chỗ; bệnh nhân được nội soi mũi xoang và chụp cắt lớp vi tính vùng mũi xoang kèm các cận lâm sàng cần cho quá trình nghiên cứu.

**Tiến hành nghiên cứu:**

- Ghi nhận các biến số nghiên cứu theo bảng số liệu

- CT: ghi nhận tổn thương tại các xoang hàm, sàng, trán, bướm và các thương tổn khác.

- Hình ảnh nội soi mũi xoang mô tả hốc mũi, cuốn mũi, mòm móc, bóng sàng, khe giữa, khe trên, kết quả giải phẫu bệnh từ niêm mạc lòng xoang viêm.

- Số lượng bạch cầu máu ngoại vi

- Kết quả giải phẫu bệnh.

**Các số liệu được xử lý** bằng phần mềm SPSS 20.0

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

- Bệnh nhân lớn tuổi nhất là 88, bệnh nhân ít tuổi nhất là 18 tuổi, độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu là  $50,6 \pm 15,9$  tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở nhóm tuổi từ 46 – 60 tuổi (36,7%) tiếp theo là nhóm tuổi trên 60 (30%), thấp nhất là nhóm 16 – 30 tuổi (10%).

- Tỷ lệ mắc ở nam cao hơn ở nữ (nam/nữ = 1,3).

- Thời gian bệnh nhân phát hiện bệnh đa phần đều trong đợt cấp chiếm 80%, chỉ có 20% là phát triển từ một bệnh lý mạn tính.

- Lý do bệnh nhân nhập viện vì sưng đau mắt chiếm tỷ lệ cao nhất (40%), tiếp theo là sưng má (23,3%), lồi mắt và đau đầu lần lượt là 13,3% và 10%, ngoài ra còn có lý do vào viện khác là dò mủ ra má (6,7%), sưng vùng trán (3,3%) và nghẹt mũi (3,3%).

- Tiền sử: 14 bệnh nhân (46,7%) có tiền sử đái tháo đường type 2, 1 bệnh nhân có tiền sử Lymphoma (3,3%) và 1 bệnh nhân mắc bạch cầu cấp (3,3%).

**Bảng 1. Phân loại các biến chứng**

Biến chứng	N	Tỷ lệ %
Tại chỗ	16	53,3%
Ổ mắt	9	30%
Ổ mắt + Tại chỗ	2	6,7%
Ổ mắt + Nội sọ	2	6,7%
Nội sọ (áp xe não)	1	3,3%

**Bảng 2. Phân loại biến chứng tại chỗ**

Biến chứng tại chỗ	N	Tỷ lệ %
Cốt tủy viêm xương hàm trên	7	43,7%
Mucopyocele xoang hàm đẩy lồi mắt	2	12,5%

Mucopyocele xoang sàng đẩy lồi mắt	1	6,3%
Mucopyocele xoang bướm đẩy lồi mắt	1	6,3%
Mucopyocele xoang trán đẩy lồi mắt	3	18,7%
Mucopyocele hàm sàng bướm đẩy lồi mắt	2	12,5%

**Bảng 3. Phân loại biến chứng mắt**

Biến chứng mắt	N	Tỷ lệ %
Viêm mô tế bào ổ mắt	2	15,4%
Viêm mô tế bào trước vách	1	7,7%
Viêm mô tế bào trước vách + Viêm mô tế bào ổ mắt	2	15,4%
Áp xe dưới cốt mạc	3	23,1%
Viêm mô tế bào trước vách + Áp xe dưới cốt mạc	1	7,7%
Áp xe ổ mắt + Cốt tủy viêm xương hàm trên	1	7,7%
Viêm mô tế bào ổ mắt + Viêm màng não	1	7,7%
Viêm mô tế bào trước vách + Viêm mô tế bào ổ mắt + Cốt tủy viêm xương trán	1	7,7%
Áp xe ổ mắt + Áp xe não	1	7,7%

Các triệu chứng lâm sàng thường gặp bao gồm nghẹt mũi, chảy mũi, giảm ngủ, đau nặng mặt, đau đầu, nhức mắt, lồi mắt và giảm thị lực. Trong đó, 83,3% bệnh nhân đau đầu, 80% nghẹt mũi và giảm khứu, 73,3% đau nhức vùng mắt, 66,7% đau nặng mặt, 60% lồi mắt, chảy mũi 56,7% và giảm thị lực 53,3%.

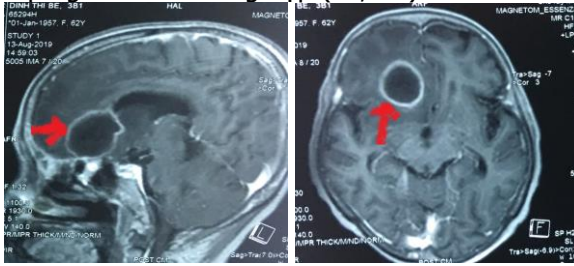
Đặc điểm các cấu trúc mũi qua nội soi: khe mũi giữa: 66,7% thấy dịch mủ, 13,3% có mô tính chất giống mô nấm, 6,7% là mô hoại tử, và 13,3% sạch. Khe mũi trên: 66,7% sạch, 20% có mủ, 6,7% giống mô nấm, 6,7% là mô hoại tử. Khi nội soi vào hốc mũi, ghi nhận tình trạng niêm mạc hốc mũi sung huyết chiếm 73,3%, các cấu trúc cuốn giữa, cuốn dưới, mòm móc, bóng sàng phù nề chiếm 73,3%, hình ảnh hoại tử của niêm mạc trong hốc mũi, cuốn giữa, cuốn dưới, mòm móc, bóng sàng chiếm 26,7%.

Qua kết quả chụp cắt lớp vi tính, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ tổn thương 1 bên ở xoang hàm là 56,7%, có 13,3% tổn thương xoang hàm 2 bên. Về xoang sàng trước và sàng sau, 53,3% có tổn thương 1 bên, 6,7% tổn thương cả 2 bên. Xoang trán, có 56,7% không tổn thương, 36,7% tổn thương 1 bên, chỉ 6,7% tổn thương 2 bên. Xoang bướm, 33,3% viêm xoang bướm 1 bên và 13,3% viêm xoang bướm 2 bên.



**Hình 1: viêm xoang biến chứng mắt, phù nề kết mạc mắt bên trái**

Các đặc điểm cận lâm sàng khác: có 56,7% bệnh nhân tăng chỉ số bạch cầu và neutrophil, 43,3% bệnh nhân không tăng bạch cầu và neutrophil từ kết quả xét nghiệm công thức máu ban đầu. Từ kết quả giải phẫu bệnh từ niêm mạc lòng xoang viêm thấy sự xuất hiện của nấm *Aspergillus* ở 7 trường hợp (23,3%).



**Hình 2: viêm xoang biến chứng áp xe não**

**IV. BÀN LUẬN**

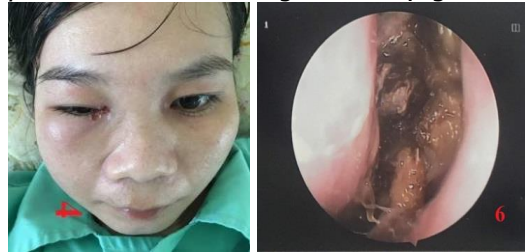
Thời gian bệnh nhân bắt đầu có triệu chứng cho đến khi nhập viện đa phần đều trong đợt cấp chiếm 80%, các triệu chứng xuất hiện trước khi vào viện thời gian ngắn thường từ 5-7 ngày, chỉ có 20% là phát triển từ một bệnh lý mạn tính với các triệu chứng kéo dài nhiều năm, tương tự các nghiên cứu khác<sup>[5][6]</sup>. Trong báo cáo của tác giả Trần Minh Trường và Lâm Huyền Trân<sup>[7]</sup> về 6 trường hợp biến chứng nặng của viêm xoang (2004), thời gian khởi phát bệnh cũng từ 7 – 14 ngày, có trường hợp đau đầu kéo dài khoảng 1 tháng sau đó bệnh nhân vào viện với tình trạng có kèm sốt cao trong đợt cấp. Như vậy, phần lớn biến chứng của viêm xoang, đặc biệt là các biến chứng tại mắt đều diễn biến như một đợt viêm nhiễm cấp tính mà trước đó bệnh nhân không có phát hiện bệnh lý về mũi xoang. Các trường hợp Mucopyocèle gây chèn ép mắt thường diễn tiến trong thời gian dài hơn với cảm giác khó chịu tăng dần nên đôi khi bệnh nhân chủ quan bỏ qua bệnh.

Chúng tôi ghi nhận 14 bệnh nhân (46,7%) có tiền sử đái tháo đường type 2. Theo báo cáo của tác giả Lâm Huyền Trân và Bùi Thị Diệu Trâm (2012) [3]: bệnh nhân Đái tháo đường dễ có các biến chứng khi viêm xoang đặc biệt là ở những bệnh nhân > 60 tuổi, người nghỉ hưu, người

không biết bệnh Đái tháo đường trước đó. Biến chứng thường gặp của bệnh cảnh là biến chứng mắt, tỷ lệ tử vong là 42%.

Về các triệu chứng lâm sàng chính ghi nhận được: các triệu chứng đặc trưng của viêm mũi xoang bao gồm nghẹt mũi, chảy mũi, giảm ngửi, đau nặng mặt đều chiếm tỷ lệ cao, bên cạnh đó đau đầu là triệu chứng xuất hiện ở nhiều bệnh nhân nhất, do được ghi nhận tại phần lớn các bệnh nhân có biến chứng tại chỗ (mucopyocèle chèn ép), biến chứng mắt và biến chứng nội sọ.

Các dấu hiệu qua nội soi: phù nề, sung huyết niêm mạc là hình ảnh chủ yếu của hốc mũi, cho thấy một tình trạng viêm nhiễm tại vùng mũi xoang. Đặc biệt 8/30 trường hợp niêm mạc hoại tử ở những bệnh nhân có tiền sử đái tháo đường, Lymphoma, bạch cầu cấp, và tại các trường hợp này đều đi kèm biến chứng về mắt nặng.



**Hình 3: (4) viêm mô tế bào quanh mắt phải; (6) ảnh hoại tử toàn bộ niêm mạc hốc mũi, và các cuộn mũi**

Khi tiến hành phẫu thuật nội soi mũi xoang phần lớn thấy dịch từ khe mũi, một số trường hợp thấy mô giống mô nấm, điều này phù hợp với kết quả giải phẫu bệnh trả lời nấm *Aspergillus*.

CT là phương tiện thăm dò rất hữu ích phân biệt tốt các mốc giải phẫu nhãn cầu, mô sau ổ mắt, xoang và vòm sọ, cung cấp các thông tin để có kế hoạch phẫu thuật<sup>[4]</sup>. CT có cản quang được chỉ định khi có nghi ngờ nhiễm trùng sau vách dựa trên các dấu hiệu lỗi mắt, giới hạn tầm nhìn hoặc thay đổi thị lực, với các biến chứng nội sọ hoặc khi các triệu chứng viêm trước vách diễn tiến trong 24 – 48giờ bất chấp điều trị<sup>[1][2]</sup>. Trong viêm mô tế bào trước vách, CT cho thấy gia tăng mật độ sang lan tỏa, dày mi mắt và kết mạc. Viêm sau vách với đặc trưng mật độ mềm hoặc vùng mật độ thấp kề cận với mảnh giầy. Cũng cần lưu ý cơ trực có thể bị di lệch, tăng sáng hoặc dày lên do viêm phù nề trong quá trình nhiễm trùng ổ mắt. Ổ áp xe có mật độ thấp với bờ tăng sáng và hiệu ứng khối choáng chỗ. Các ổ áp xe dưới cốt mạc kề cận với mảnh xương giầy nhưng cũng có thể ở vị trí cao hơn tiếp cận với trần ổ mắt thứ phát sau viêm xoang trán. Hiện tượng viêm lan vào các khoang ổ mắt

có hình ảnh CT tẩm nhuộm lớp mỡ ổ mắt và che lấp thần kinh thị, các cơ ngoài nhãn cầu. Tuy tuyến tảo xoang tĩnh mạch hang rõ ràng hơn trên MRI nhưng có thể gợi ý với mật độ sáng xoang tĩnh mạch thấp trên CT có cản quang<sup>[1][2][4]</sup>.

## V. KẾT LUẬN

Viêm xoang biến chứng là bệnh lý nguy hiểm, có biểu hiện nặng nề thường gây viêm mô tế bào tổ chức hốc mắt, có thể bị áp xe não đe dọa tính mạng. Cần dựa vào đặc điểm triệu chứng lâm sàng, CT để chẩn đoán sớm và điều trị thích hợp cho bệnh nhân viêm xoang có biến chứng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Carla M Giannoni (2014)**. Complications of Rhinosinusitis. In: Jonas TJ, Clark AR. Bailey's Head and Neck Surgery – Otolaryngology, vol. 1, 15th edition, pp 573 – 585. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
2. **Ian J Witterick (2012)**. Complications of

- Rhinosinusitis. In: David WK, Peter HH. Rhinology Diseases of the Nose, Sinuses, and Skull Base, pp. 261-271. Thieme Medical Publishers, Inc., New York.
3. **Lâm Huyền Trân, Bùi Thị Diệu Trâm (2012)**, "Đặc điểm lâm sàng và vi khuẩn học của viêm mũi xoang mạn ở bệnh nhân đái tháo đường", Y học TP.HCM tập 16, Phụ bản số 1.
4. **Laurie A. Loevner**. Radiologic Imaging of the Paranasal Sinuses and Skull Base. Rhinology Diseases of the Nose, Sinuses, and Skull Base. pp32-69
5. **Nguyễn Minh Hào Hớn (2014)**, "Nhân 3 trường hợp viêm xoang biến chứng gây tổn thương thần kinh thị", Y học Tp.HCM tập 18, phụ bản số 1
6. **Nguyễn Minh Hào Hớn (2006)**. "Biến chứng ổ mắt do viêm xoang". Y học Tp. Hồ Chí Minh. Tập 10, phụ bản 1.
7. **Trần Minh Trường, Lâm Huyền Trân (2004)**, "Nhân 6 trường hợp biến chứng nặng của viêm xoang", Y học TP.HCM, tập 8, Phụ bản số 1.
8. **Saisawat Chaiyasate (2015)**, "The complications of sinusitis in a Tertiary Care Hospital: Types, Patient characteristics, and Outcomes", Hindawi Publishing Corporation International Journal of Otolaryngology, Volume 2015, Article ID 70930.

## NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SỎI TUYẾN NƯỚC BỌT BẰNG NỘI SOI ỐNG TUYẾN

Nguyễn Công Huyền Tôn Nữ Cẩm Tú\*,  
Trần Minh Trường\*\*, Trần Anh Bích\*\*

### TÓM TẮT

**Mở đầu:** Bệnh lý sỏi tuyến nước bọt là nguyên nhân thường gặp nhất gây viêm tuyến nước bọt. Viêm tuyến nước bọt mạn tính có thể gây nên tình trạng giảm chức năng tuyến nước bọt, do vậy cần chẩn đoán chính xác và phương pháp điều trị thích hợp nhằm phục hồi chức năng tuyến. **Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị sỏi tuyến nước bọt bằng nội soi ống tuyến. **Đối tượng và Phương pháp:** Nghiên cứu báo cáo hàng loạt ca với 43 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị sỏi tuyến nước bọt (tuyến mang tai, tuyến dưới hàm) từ 01/2017 đến 03/2020. **Kết quả:** Trong 43 trường hợp, có 38 trường hợp tuyến dưới hàm (17 trường hợp bên phải, 19 trường hợp bên trái, 1 trường hợp 2 bên), 6 trường hợp tuyến mang tai (3 trường hợp bên phải, 3 trường hợp bên trái). Bệnh nhân đến khám chủ yếu vì sưng, đau vùng tuyến nước bọt, các triệu chứng đều liên quan đến bữa ăn. Phân loại sỏi L1, L2, can thiệp lấy sỏi bằng nội soi đơn thuần. 1/43 trường hợp có biến chứng sẹo hẹp lỗ mở nú tuyến.

Không ghi nhận những biến chứng khác. **Kết luận:** Nội soi ống tuyến là kỹ thuật xâm lấn tối thiểu trong chẩn đoán và điều trị bệnh lý sỏi ống tuyến nước bọt và là kỹ thuật được lựa chọn đầu tiên trong điều trị sỏi tuyến nước bọt.

**Từ khóa:** nội soi ống tuyến nước bọt, sỏi tuyến nước bọt, tuyến dưới hàm, tuyến mang tai.

### SUMMARY

#### OUTCOME OF INTERVENTIONAL SIALENDOSCOPY FOR SALIVARY GLAND SIALOLITHIASIS

**Background:** Sialolithiasis is the most common cause of large salivary gland inflammatory disease. Chronic sialadenitis is one of the major disorders causing salivary hypofunction; therefore, correct diagnosis and management are essential for recovery. **Objective:** Our aim was to assess the effectiveness and safety of sialendoscopy as a diagnostic and therapeutic technique in the management of salivary gland sialolithiasis. **Materials and Methods:** Medical records of sialendoscopic procedures performed at the Department of Otolaryngology of Cho Ray Hospital from January 2017 to March 2020. We identified 43 patients diagnosed with sialolithiasis and treated with sialendoscopy. **Results:** 43 patients diagnosed with sialolithiasis, among these patients, the submandibular gland was affected in 38 cases (right in 17 and left in 19, bilateral in 1) and the parotid gland was affected in 6 cases (right in 3 and left in 3). The most common

\*Bệnh viện Tai Mũi Họng TP.HCM

\*\*Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính:

Nguyễn Công Huyền Tôn Nữ Cẩm Tú

Email: drnguyencamt@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 4.8.2020

Ngày duyệt bài: 12.8.2020

symptoms were swelling, pain of the gland, the symptoms related to eating. According to the LSD classification, most of cases were L1, L2. As for complications, 1/43 patient had a postoperative strictures of the orifice region. No other complications were noted during the follow up period. **Conclusions:** Sialendoscopy is a reasonable, minimally invasive treatment option for sialolithiasis that avoids salivary gland removal. The present results indicate that sialendoscopy is the first treatment of choice for salivary gland lithiasis.

**Keywords:** Sialendoscopy, sialolithiasis, submandibular gland, parotid gland

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý sỏi tuyến nước bọt là bệnh thường gặp nhất trong bệnh lý tuyến nước bọt, nếu không được điều trị sẽ gây tình trạng tắc nghẽn hệ thống ống tuyến, có thể dẫn đến viêm nhiễm và apxe vùng tuyến nước bọt, do vậy cần chẩn đoán chính xác và phương pháp điều trị thích hợp. Bệnh thường gặp ở tuyến dưới hàm (85%), nhất là ở ống Wharton, tuyến mang tai (10%) và có thể gặp ở tuyến dưới lưỡi và những tuyến phụ (5%).

Điều trị nội khoa thường là lựa chọn đầu tiên trong nhóm bệnh lý tắc nghẽn ống tuyến nói chung và nhóm bệnh lý sỏi ống tuyến nói riêng, thế nhưng tỉ lệ điều trị nội khoa thất bại có thể lên đến 40%. Trước đây, trong những trường hợp này bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật mở ống tuyến lấy sỏi qua đường họng miệng hoặc cắt bỏ tuyến nước bọt. Nhiều biến chứng sau phẫu thuật này có thể gặp là liệt thần kinh mặt, thần kinh hạ thiệt, hội chứng Frey, u nhầy tuyến nước bọt, rò tuyến nước bọt, khô miệng, giảm cảm giác thần kinh tai lớn, chảy máu, nhiễm trùng vết mổ, ảnh hưởng đáng kể đến thẩm mỹ, sinh hoạt và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [1].

Trong 20 năm trở lại đây, cùng với sự phát triển của kỹ thuật và dụng cụ nội soi, nội soi hệ thống ống tuyến nước bọt được cho là kỹ thuật xâm lấn tối thiểu giúp chẩn đoán và điều trị bệnh lý sỏi ống tuyến nước bọt nói riêng và nhóm bệnh lý ống tuyến nước bọt nói chung. Hơn thế nữa, sự phát triển hệ thống nội soi ống tuyến đa kênh và dụng cụ can thiệp qua nội soi, có thể điều trị trực tiếp và tối thiểu tại vị trí sỏi trong ống tuyến một cách hiệu quả, giúp bảo tồn tối đa cấu trúc tuyến nước bọt, từ đó giảm thiểu các biến chứng sau phẫu thuật.

Tại Việt Nam, những nghiên cứu về ứng dụng nội soi ống tuyến trong chẩn đoán và điều trị bệnh lý sỏi ống tuyến vẫn chưa được báo cáo. Chính vì vậy, chúng tôi bước đầu thực hiện đề tài "Nghiên cứu kết quả điều trị bệnh lý sỏi ống tuyến nước bọt bằng nội soi ống tuyến đơn

thuần", với các mục tiêu nghiên cứu

1) *Khảo sát đặc điểm chung bệnh lý sỏi ống tuyến nước bọt*

2) *Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh lý sỏi ống tuyến nước bọt*

3) *Đánh giá kết quả điều trị sỏi ống tuyến nước bọt bằng nội soi ống tuyến đơn thuần.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1 Thiết kế nghiên cứu:** mô tả hàng loạt các trường hợp

### 2.2 Đối tượng nghiên cứu

*Dân số mục tiêu:* Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán là bệnh lý sỏi ống tuyến nước bọt (tuyến dưới hàm và tuyến mang tai)

*Dân số chọn mẫu:* Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán là bệnh lý sỏi ống tuyến nước bọt (tuyến dưới hàm và tuyến mang tai) và điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy.

### Cỡ mẫu:

- Nhóm nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán là bệnh lý sỏi ống tuyến nước bọt (tuyến dưới hàm và tuyến mang tai) và điều trị tại khoa Tai Mũi Họng bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01 năm 2017 đến tháng 03 năm 2020.

- *Tiêu chuẩn chọn mẫu.* Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh lý sỏi ống tuyến nước bọt (tuyến dưới hàm và tuyến mang tai) dựa vào lâm sàng, hình ảnh học (siêu âm, Ctscan), phân loại sỏi qua bằng nội soi ống tuyến

+ Tiêu chuẩn lâm sàng:

• Sưng đau tái phát nhiều đợt vùng tuyến nước bọt sau ăn (tuyến dưới hàm, tuyến mang tai)

• Chảy dịch mủ tái phát qua lỗ nhú tuyến sau ăn (tuyến dưới hàm, tuyến mang tai)

+ Tiêu chuẩn cận lâm sàng:

• Siêu âm: các dải tăng âm mạnh hoặc các điểm có bóng cản âm xa. Trong trường hợp có triệu chứng tắc ống, các ống bị giãn đó có thể nhìn thấy rõ.

• Ctscan: cấu trúc sỏi cản quang ở vị trí tuyến nước bọt. Trong trường hợp có triệu chứng tắc ống, các ống bị giãn có thể nhìn thấy rõ, kích thước sỏi trên Ctscan  $\leq 7\text{mm}$

• Phân loại sỏi (LSD): L1, L2

### 2.3 Phương tiện nghiên cứu

- *Trang thiết bị dùng cho nội soi ống tuyến.* Hệ thống dụng cụ nội soi chẩn đoán gồm nguồn sáng, camera, màn hình, ống nội soi Marchal (all in one) đường kính 1,1mm.

Bộ dụng cụ nong nhú tuyến.

Hệ thống bơm rửa gồm: dây dịch truyền, ống tiêm 20ml, nước muối sinh lý NaCl 0,9%.

Dụng cụ banh họng, kính loup, kính hiển vi.

Dụng cụ que nong và vỏ kim luồn số 16.

Dụng cụ lấy sỏi qua nội soi: rọ lấy sỏi, khoan sỏi  
 - Tiến hành điều trị  
 • Gây tê tại chỗ hoặc mê NKQ  
 • Kỹ thuật nội soi ống tuyến đơn thuần lấy sỏi ống tuyến nước bọt (tuyến mang tai, tuyến dưới hàm).

**2.4 Thu thập dữ kiện**

Phương pháp thu thập dữ kiện  
 Công cụ thu thập dữ kiện: phiếu thu thập số liệu  
 Các dữ kiện thu thập từ mẫu nghiên cứu gồm:  
 - Đặc điểm chung: tuổi, giới tính, địa dư  
 - Đặc điểm lâm sàng: tiền sử, lý do nhập viện, thời gian tới điều trị kể từ khi bị bệnh, triệu chứng  
 - Cận lâm sàng: siêu âm, Ctscan vùng đầu cổ  
 - Chẩn đoán và can thiệp điều trị bằng nội soi ống tuyến

- Theo dõi sau phẫu thuật, biến chứng  
 - Tái phát

**2.5 Phương pháp phẫu thuật**

*Chuẩn bị bệnh nhân:* Bệnh nhân được giải thích, làm đầy đủ các xét nghiệm cơ bản. Bệnh nhân nằm ngửa trên bàn mổ. Toàn bộ thân người chếch, phía đầu bệnh nhân cao một góc 15 – 20° so với mặt phẳng nằm ngang.

- *Vô cảm:* Gây tê tại chỗ hay mê toàn thân nội khí quản.

- Các bước kỹ thuật bao gồm các thì:

+ Bọc lộ nhú tuyến nước bọt cần can thiệp (tuyến mang tai, tuyến dưới hàm)

+ Sử dụng dụng cụ nong nhú tuyến từ kích cỡ 1.0 đến 5.0

+ Sử dụng que nong và kim luồn số 16 đặt qua nhú tuyến

+ Đưa ống nội soi vào OT qua kim luồn để quan sát

+ Kết hợp bơm dung dịch nước muối sinh lý (có thể kết hợp lidocaine 10%) bằng ống tiêm 20cc qua kênh bơm rửa giúp mở rộng OT, ống nội soi quan sát dễ dàng.

+ Xác định bệnh lý sỏi, vị trí sỏi OT nước bọt, phân loại sỏi theo bảng phân loại.

+ Luồn rọ lấy sỏi vào qua kênh can thiệp của hệ thống nội soi

+ Dưới hướng dẫn của nội soi, đưa rọ vào vị trí thích hợp bao quanh sỏi

+ - Kéo sỏi về vị trí OT chính tới nhú tuyến

+ Nội soi OT kiểm tra, tiếp tục lấy sỏi OT trong trường hợp có nhiều sỏi.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1 Đặc điểm chung**

**Nhóm tuổi**

**Bảng 1.** Phân bố theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Tổng (n=43)	Tỷ lệ (%)
< 20	3	7,0
20 – 39	21	<b>48,8</b>

40 – 59	13	30,2
≥ 60	6	14,0

Trong mẫu nghiên cứu, bệnh nhân có độ tuổi dao động từ 12 đến 88 tuổi, tuổi trung bình 36,4 ± 12,7 tuổi, trong đó lứa tuổi thường gặp là 20 – 39 tuổi.

**Giới tính**

**Bảng 2.** Phân bố theo giới tính

Giới tính	Tổng (n=43)	Tỷ lệ (%)
Nam	23	53,5
Nữ	21	46,5

Giới tính nam chiếm nhiều hơn nữ, nam:nữ = 1,15:1

**3.2 Đặc điểm lâm sàng**

**Bảng 3.** Phân bố bệnh lý theo vị trí bên của cơ thể

Lý do vào viện	Tổng (N=43)	Tỷ lệ (%)
Sưng	20	46,5
Đau	11	25,6
Chảy mủ	9	20,9
Khô miệng	3	7,0

Đa số bệnh nhân đến khám vì triệu chứng sưng, đau vùng tuyến nước bọt chiếm tỉ lệ lần lượt là 46,5% và 25,6%, kể đến là triệu chứng chảy mủ qua lỗ mở nhú tuyến chiếm 20,9%, khô miệng chiếm 7%.

**Bảng 4.** Phân bố bệnh lý theo vị trí bên của cơ thể

Liên quan bữa ăn	Tổng (N=43)	Ti lệ (%)
Có	42	97,7
Không	1	2,3

Đa số các triệu chứng xuất hiện liên quan bữa ăn (sau khi ăn) chiếm 97,7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p < 0,05.

**Bảng 5.** Phân bố bệnh lý theo vị trí bên của cơ thể

Vị trí	Tổng (N=43)	Tỷ lệ (%)
Trái	22	51,2
Phải	20	46,5
2 bên	1	2,3

Vị trí bệnh lý bên trái nhiều hơn bên phải chiếm 51,2%, 1 trường hợp sỏi (2,3%) xuất hiện 2 bên OT.

**Bảng 6.** Phân bố bệnh lý theo vị trí bên của cơ thể

Loại tuyến	Tổng (n=44)
Tuyến dưới hàm	38 (86,4%)
Tuyến mang tai	6 (13,6%)

**Phân loại sỏi**

**Bảng 7.** Phân bố bệnh lý theo vị trí bên của cơ thể

Phân loại sỏi	Tổng (n=44)
L1	21 (47,7%)
L2a	19 (43,2%)
L2b	4 (9,1%)

**3.3. Đặc điểm sỏi OT sau phẫu thuật**

**- Số lượng sỏi**

**Bảng 8.** Số lượng sỏi sau phẫu thuật

Số lượng (viên)	Tuyến dưới hàm (n=38)	Tuyến mang tai (n=6)	Tổng (n=44)	Giá trị p
1	27 (71,1%)	4 (66,7%)	31 (70,5%)	0,235
≥2	11 (28,9%)	2 (22,2%)	13 (29,5%)	

Số lượng sỏi trung bình  $1,8 \pm 2,0$  viên. Nhóm số lượng 1 viên sỏi chiếm đa số các trường hợp 70,5%.

**- Hình dạng sỏi**

**Bảng 9.** Hình dạng sỏi sau phẫu thuật

Hình dạng	Tuyến dưới hàm (n=38)	Tuyến mang tai (n=6)	Tổng (N=44)	Giá trị p
Dài	8 (21,1%)	1 (16,7%)	9 (20,5%)	0,324
Bầu dục	17 (44,7%)	3 (50%)	20 (45,5%)	
Tròn	13 (34,2%)	2 (33,3%)	15 (34,0%)	

Đa số sỏi có hình bầu dục và tròn, chiếm tỉ lệ lần lượt là 45,5% và 34%, phân bố đồng đều trong 2 nhóm tuyến dưới hàm và tuyến mang tai.

**3.4. Kết quả can thiệp điều trị sỏi tuyến nước bọt bằng nội soi ống tuyến**

**- Chăm sóc sau phẫu thuật**

**Bảng 10.** Chăm sóc sau phẫu thuật

Thời gian phẫu thuật	45,0 ± 21,1 [35-70]
Thời gian nằm viện	2 ngày

Thời gian phẫu thuật trung bình  $45,0 \pm 21,1$  phút, ngắn nhất 35 phút, dài nhất 70 phút.

Tất cả các trường hợp nội soi đơn thuần và nội soi kết hợp có thời gian nằm viện 2 ngày

Các biến chứng của phẫu thuật: 1/44 trường hợp sẹo hẹp lỗ mở nhú tuyến.

**IV. BÀN LUẬN**

**4.1. Đặc điểm chung.** Bệnh lý tuyến nước bọt có thể gặp ở mọi lứa tuổi, nhưng thường gặp nhất là từ 20 – 39 tuổi. Trong số 43 trường hợp, tuổi trung bình của bệnh nhân có bệnh lý sỏi OT nước bọt là 36,4 tuổi, tương đương với kết quả của tác giả Ho Kyung Lim [5]. Theo nghiên cứu của Koch M. và cộng sự (2008) tuổi trung bình của bệnh lý sỏi OT nước bọt là 48,9 tuổi [4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nam là 49 trường hợp chiếm 53,5%, và nữ 43 trường hợp chiếm 46,5%. Tỉ lệ nam và nữ giới mắc bệnh lý OT nước bọt gần bằng nhau với tỉ lệ 1,15:1. Hiện chưa thấy rõ sự khác biệt giữa số bệnh nhân nam và nữ trong nhóm bệnh lý này.

**4.2. Đặc điểm lâm sàng.** Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đến khi khám phát hiện và điều trị bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi kéo dài từ 3 tháng đến 15 năm. Hầu hết bệnh nhân đi khám và điều trị khi các triệu chứng gây ra cảm giác khó chịu trong sinh hoạt hằng ngày trong khoảng thời gian trên 3 tháng. Nhiều nghiên cứu cũng khẳng định thời gian khởi bệnh của những bệnh nhân có bệnh lý sỏi OT nước bọt thường rất khác nhau. Theo tác giả Al-Abri

R. [1], thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đến khi khám phát hiện bệnh lý sỏi OT dưới hàm là khoảng 5 năm, OT mang tai là 10 tháng. Trong bệnh lý sỏi OT nước bọt, các triệu chứng lâm sàng xuất hiện không rõ ràng, không ảnh hưởng quá nặng nề đến người bệnh. Do đó bệnh nhân thường không chú ý và không đi khám bệnh ngay. Vì vậy, độ chính xác của thời gian khởi bệnh của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có tính tương đối, chủ yếu là được tính từ lúc bệnh nhân phát hiện ra triệu chứng.

**Lý do khám bệnh.** Triệu chứng than phiền thường gặp trong nghiên cứu là sưng và đau một bên tuyến dưới hàm hoặc tuyến mang tai lặp đi lặp lại nhiều lần chiếm tỉ lệ 46,5% và 25,6%. Ngoài ra một số bệnh nhân có thể đến khám vì chảy mủ từ lỗ mở nhú tuyến, khô miệng. Theo nghiên cứu của Koch M., Zenk [4] và Ho Kyung Lim [5], 12 - 18% bệnh nhân đến khám vì sưng, đau vùng tuyến nước bọt có kèm chảy mủ tại nhú tuyến. 90,2% bệnh nhân được ghi nhận triệu chứng có liên quan đến bữa ăn, đặc biệt các triệu chứng xuất hiện nặng hơn sau bữa ăn.

**Đặc điểm cận lâm sàng.** Siêu âm cung cấp một cái nhìn tổng quan về toàn bộ hệ thống OT. Siêu âm có thể cho thấy hình ảnh bóng lờng của sỏi hoặc hình ảnh gián tiếp tắc nghẽn bằng sự giãn nở của hệ thống OT phía sau đoạn tắc nghẽn. Trong khi đó Ctscan xác định một số đặc điểm bệnh lý sỏi như số lượng sỏi, kích thước sỏi, mức độ cản quang, mật độ sỏi, từ đó giúp chúng tôi có thể chẩn đoán, đánh giá tổn thương, định hướng điều trị cho bệnh lý này. Ctscan có thể phát hiện những trường hợp nhiều viên sỏi ở OT mà siêu âm có thể không nhận thấy. Chúng tôi sử dụng kích thước sỏi đo đạt bằng Ctscan là một tiêu chuẩn, kết hợp với một số tiêu chuẩn trên nội soi OT giúp phân loại sỏi,

từ đó lên kế hoạch điều trị có thể lấy sỏi qua nội soi ống tuyến đơn thuần.

Theo nghiên cứu của Thomas Walsh W. và cộng sự năm 2017 về "Độ chính xác của siêu âm và Ctscan so sánh với nội soi OT trong bệnh lý sỏi" [8], tác giả nhận thấy siêu âm có nhiều ưu điểm trong chẩn đoán bệnh lý sỏi tuyến nước bọt bởi vì dễ thực hiện, không xâm lấn, không bị ảnh hưởng bởi tia X, chi phí thấp. Tuy nhiên, siêu âm phụ thuộc rất nhiều vào kinh nghiệm bác sĩ siêu âm. Một số trường hợp như sỏi có kích thước nhỏ hơn 4mm, sỏi ở vị trí đoạn xa OT chính, những trường hợp nhiều sỏi, sỏi có ít khoáng chất... siêu âm có thể không chẩn đoán được, cần có những hình ảnh học khác như Ctscan hoặc nội soi OT.

#### **4.3. Nội soi OT trong chẩn đoán và điều trị bệnh lý sỏi OT nước bọt**

**Đánh giá độ khó trước khi nội soi.** Qua 43 trường hợp trên 44 tuyến nội soi can thiệp OT, chúng tôi nhận thấy việc đánh giá bệnh nhân trước khi nội soi đóng vai trò rất quan trọng đối với những phẫu thuật viên mới sử dụng nội soi OT. Nội soi OT được thực hiện trong miệng, một vùng có không gian hẹp, nên cần phải đánh giá các cấu trúc trong họng miệng như răng, lưỡi, sàn miệng... trước khi nội soi. Việc đánh giá này giúp chúng ta dự đoán được độ khó, lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp cho bệnh nhân. Theo Marchal thực hiện nội soi trên những bệnh nhân có sàn miệng nông thường sẽ dễ dàng hơn những bệnh nhân có sàn miệng sâu, miệng nhỏ, răng hô, mọc ngược, cắn lẹm [3],[6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 4 trường hợp răng hô, mọc ngược và cắn lẹm. Chúng tôi nhận thấy việc điều khiển ống soi gặp tương đối khó khăn, tuy nhiên những trường hợp này đều được chúng tôi nội soi thành công.

**Xác định vị trí và nong nhú OT nước bọt.** Xác định vị trí và nong nhú tuyến là việc rất quan trọng để tiến hành nội soi hệ thống OT thành công. Sau khi bộc lộ được nhú tuyến hoặc OT, chúng tôi sử dụng que nong và vỏ kim luồn số 16 làm ống nong để cố định vị trí đưa ống soi vào nhú tuyến hoặc OT, nhằm hạn chế tình trạng luồn ống nội soi vào OT nhiều lần, gây trầy xước hoặc thủng OT.

**Phân loại sỏi:** Trong nghiên cứu của chúng tôi chọn mẫu nghiên cứu dựa vào nội soi ống tuyến, Ctscan và bảng phân loại sỏi L1, L2 có thể can thiệp lấy sỏi bằng nội soi ống tuyến đơn thuần.

**Can thiệp lấy sỏi qua nội soi ống tuyến.** Trong can thiệp nội soi đơn thuần lấy sỏi, chúng tôi sử dụng rọ luồn qua, bao quanh hoàn toàn

viên sỏi và kéo sỏi về phía nhú tuyến. Đối với các viên sỏi di chuyển tự do, nội soi OT lấy sỏi có thể thực hiện với rọ lấy sỏi dễ dàng. Đối với sỏi cố định, yếu tố quyết định trong việc đưa rọ lấy sỏi là có khe hở giữa sỏi và thành OT đủ để đưa được dụng cụ ra phía sau sỏi. Những trường hợp sỏi cố định, thấy được viên sỏi hoàn toàn, kích thước sỏi  $d \leq 7\text{mm}$ , theo bảng phân loại L1 và L2a, hầu hết chúng tôi có thể lấy sỏi hoàn toàn qua nội soi đơn thuần. Một số trường hợp sỏi kích thước  $d = 6-7\text{mm}$ , sau khi lấy sỏi bằng rọ về nhú tuyến, có thể bị kẹt lại tại nhú tuyến. Chúng tôi chủ động mở nhú tuyến để lấy sỏi, tránh tình trạng kéo sỏi mạnh làm rách nhú tuyến hoặc làm gãy rọ lấy sỏi. Đường rạch mở nhú tuyến kích thước nhỏ, khoảng 2 – 3mm để ngăn ngừa sẹo hẹp nhú tuyến. Vì đường rạch rất ngắn nên phần nhú tuyến được rạch có thể không cần thiết phải khâu mở niêm mạc.

Dabirmoghaddam Payman, Hosseinzadehnik Rima năm 2013 nghiên cứu "Nội soi OT đơn thuần trong điều trị bệnh lý sỏi tuyến nước bọt không sử dụng dụng cụ tán sỏi" [2], tác giả cho rằng sỏi tuyến nước bọt là chỉ định thường gặp nhất của nội soi OT. Các nghiên cứu trước đây cho thấy có thể lấy sỏi hoàn toàn bằng nội soi đơn thuần với kích thước nhỏ hơn 5mm ở OT mang tai và 7 mm ở OT dưới hàm. Tuy nhiên, nội soi đơn thuần có thể lấy sỏi có kích thước lớn hơn khi sỏi tròn, trơn nhẵn.

**Đánh giá kết quả phẫu thuật.** 1/43 trường hợp (2,3%) biến chứng sau can thiệp nội soi đơn thuần là sẹo hẹp lỗ mở nhú tuyến. Các biến chứng như tổn thương thần kinh mặt, chảy máu, nhiễm trùng sau phẫu thuật, rò OT không ghi nhận ở nghiên cứu của chúng tôi. Đây là trường hợp chúng tôi không tìm thấy nhú tuyến trong quá trình nội soi nên chủ động mở nhú tuyến để có thể luồn ống nội soi lấy sỏi. Sau 1 tuần, bệnh nhân hẹp lỗ mở nhú tuyến. Chúng tôi mở lại nhú tuyến, đặt stent tại vị trí nhú tuyến 2 tuần. Sau đó rút ống kiểm tra và theo dõi không thấy tình trạng tái hẹp.

Nahlieli O. năm 2017 nghiên cứu "Biến chứng của phương pháp kinh điển và hiện đại trong điều trị bệnh lý tuyến nước bọt" [7] kết luận phương pháp hiện đại thường là những kỹ thuật xâm lấn thiểu nên tỉ lệ biến chứng thấp hơn rất nhiều so với phương pháp kinh điển. Chúng tôi đồng ý với quan điểm có thể giảm thiểu các biến chứng trong phẫu thuật nội soi OT dựa vào kinh nghiệm, nắm vững giải phẫu, thao tác nhẹ nhàng, đánh giá trước phẫu thuật, quyết định phương pháp điều trị thích hợp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 2/43 trường hợp xuất hiện sỏi mới sau 3 tháng, do phát hiện sớm nên đa phần sỏi L1, chúng tôi tiến hành lấy sỏi qua nội soi đơn thuần, sau thời gian theo dõi 12 tháng, không phát hiện tái phát. Hiệu quả sau phẫu thuật: sau phẫu thuật 3 tháng và 6 tháng đa số các bệnh nhân đều hài lòng so với trước phẫu thuật, kết quả tốt sau 3 tháng đạt 95,5%, trung bình đạt 4,5%, các triệu chứng hầu hết cải thiện hoàn toàn.

#### V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 43 bệnh nhân sỏi tuyến nước bọt được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy từ 1/2017 đến 03/2020, bước đầu kết quả cho thấy kỹ thuật nội soi ống tuyến nước bọt là kỹ thuật an toàn, hiệu quả, giảm thiểu biến chứng, thời gian can thiệp và thời gian điều trị. Chúng tôi hi vọng trong tương lai sẽ có nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và trong thời gian theo dõi dài hơn về phương pháp hiệu quả này trong điều trị sỏi tuyến nước bọt nói riêng và bệnh lý ống tuyến nước bọt nói chung.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Al-Abri R., Marchal F. (2010).** New era of Endoscopic Approach for Sialolithiasis: Sialendoscopy. *SQU Med J*, 10(3), 382-387.
2. **Dabirmoghaddam P., Hosseinzadehnik R. (2013).** Interventional Sialendoscopy with Endoscopic Sialolith Removal Without Fragmentation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 65(2), 111-115.
3. **Koch M., Zenk J., Iro H. (2007).** The Erlangen salivary gland project, part 1: Sialendoscopy in obstructive disease of the major salivary gland. *Endopress*, 6-40.
4. **Koch M., Zenk J., Iro H. (2008).** Diagnostic and interventional sialendoscopy in obstructive diseases of the salivary glands. *HNO*, 56, 139-144.
5. **Lim H.K. (2012).** Clinical, statistical and chemical study of sialolithiasis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.*, 38, 44-49.
6. **Marchal F. (2015).** Sialendoscopy: The hands-on book. *ESTC Artcast Medical*.
7. **Nahlieli O. (2017).** Complications of traditional and modern therapeutic salivary approaches. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 37, 142-147.
8. **Thomas W.W., Douglas J.E., Rassekh C.H. (2017).** Accuracy of Ultrasonography and Computed Tomography in the Evaluation of Patients Undergoing Sialendoscopy for Sialolithiasis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 156(5), 834-839.

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ DỊCH TỄ CỦA NHIỄM NẤM DA DO SỢI TƠ NẤM VÁCH NGĂN

Hà Mạnh Tuấn\*

#### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Nấm da là bệnh phổ biến của bệnh da, lâm sàng có thể chẩn đoán lâm với các bệnh da khác. Mô tả đặc điểm lâm sàng và dịch tễ của nhiễm nấm da do sợi tơ nấm vách ngăn và kết quả của phân lập vi nấm nhằm giúp cho việc chẩn đoán nấm da tốt hơn cũng như có những biện pháp xử lý hiệu quả hơn. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca các trường hợp bệnh nấm da bởi sợi tơ nấm vách ngăn được xác định qua kết quả soi tươi KOH 20% và cấy trên môi trường nuôi cấy nấm. **Kết quả nghiên cứu:** Có 114 trường hợp đủ tiêu chuẩn được thu thập. Tuổi trung bình là 33 ± 13,69 tuổi; tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ là gần tương đương nhau. Nghề nghiệp thường mắc bệnh là lao động phổ thông chiếm 32,5%. Triệu chứng nổi bật là ngứa chiếm 96,5%; vị trí san thương thường gặp là móng ben chiếm 51,8%. Có nhiều yếu tố thuận lợi gây ra nhiễm nấm da trong đó phổ biến là dùng chung quần áo, khăn (96,5%). Tỷ lệ cấy nấm mọc là 71,9%; các loài gây bệnh phổ biến là *Trichophyton sp.* (76,8%), *Microsporum sp.*

(9,7%), *Epidermophyton sp.* (3,7%). **Kết luận:** Nhiễm nấm da bởi sợi tơ nấm vách ngăn là bệnh khá thường gặp. Việc chẩn đoán xác định nấm da cần phải dựa trên lâm sàng gợi ý để tiến hành các xét nghiệm tìm nấm. Để xử trí tốt bệnh nấm da cần phải chú ý đến phát hiện sớm, xử trí đúng cách và loại bỏ các yếu tố thuận lợi.

**Từ khóa:** đặc điểm lâm sàng; dịch tễ; bệnh nấm da; sợi tơ nấm vách ngăn.

#### SUMMARY

#### A CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF SKIN FUNGAL INFECTION CAUSED BY DERMATOPHYTES

**Background:** Tinea is one of common skin diseases, which is probably misdiagnosed with other skin diseases clinically. Describing the clinical and epidemiological characteristics of tinea caused by dermatophytes and the results of fungal isolation help make a more accurate diagnosis of tinea as well as more effective its management. **Methods:** A case serial study of tinea caused by dermatophytes identified by the microscopy examination with solution of KOH 20% and culture on fungal culture media. **Results:** There were 114 eligible cases recruited in the study. The average age was 33 ± 13.69 years; The rate of tinea in men and women was nearly the same. The rate of tinea in unskilled labor was most common accounting for 32.5%. The most prominent

\*Đại học Y Dược

Chịu trách nhiệm chính: Hà Mạnh Tuấn

Email: hamanhtuan@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 29.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 30.7.2020

Ngày duyệt bài: 12.7.2020

symptom is itching accounting for 96.5%; the most common site of lesion was groin accounting for 51.8%. There were many factors facilitating fungal skin infection, in which sharing clothes and towels was most common (96.5%). The rate of isolation from culture was 71.9%; the common species were *Trichophyton* sp. (76.8%), *Microsporum* sp. (9.7%), *Epidermophyton* sp. (3.7%). **Conclusion:** Tinea caused by dermatophytes is common in skin diseases. The diagnosis of fungal skin infection needs based on clinical examination to carry out tests for fungus. For the good management of fungal skin diseases, attention should be paid to early detection, proper management and elimination of facilitating factors

**Keywords:** clinical -epidemiological study; tinea; dermatophytes.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm da là bệnh do vi nấm cận ký sinh trên da người gây ra. Loại vi nấm hay gặp nhất đó là sợi tơ nấm vách ngăn<sup>(3,5)</sup>. Đây là bệnh khá phổ biến chiếm tỷ lệ 20 – 30% dân số<sup>(3,5)</sup>. Các yếu tố thuận lợi làm cho bệnh dễ phát triển đó là nóng ẩm, vệ sinh kém. Bệnh nấm da thường không nặng, nhưng ảnh hưởng đến sức khỏe, chất lượng sống, tâm lý và gây tổn kém chỉ phí cho người bệnh<sup>(5)</sup>. Đặc điểm của nhiễm nấm da đã được mô tả trong nhiều nghiên cứu trước đây tại Việt Nam<sup>(1)</sup>. Tuy nhiên các nghiên cứu này chỉ mô tả nhiều về đặc điểm của nhiễm nấm da nói chung do nhiều vi nấm khác nhau, ít tập trung nghiên cứu về nhiễm nấm da do sợi tơ nấm vách ngăn. Ngoài ra có các yếu tố nào ngoài các điều kiện môi trường, vệ sinh ảnh hưởng đến mức độ nhiễm nấm da vẫn ít có nghiên cứu đề cập đến. Nghiên cứu này mô tả đặc điểm lâm sàng và dịch tễ của nhiễm nấm da do sợi tơ nấm vách ngăn, và kết quả của phân lập vi nấm nhằm giúp cho việc chẩn đoán nấm da tốt hơn cũng như có những biện pháp xử lý hiệu quả hơn.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca.

**Tiêu chuẩn chọn bệnh:** 1) Bệnh nhân ngoại trú; 2) Xác định nhiễm nấm da bằng soi tươi tìm thấy vi nấm; 3) Đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân có dùng thuốc kháng nấm trong vòng 2 tuần.

**Cỡ mẫu:** Lấy trọn mẫu đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, trong thời gian từ tháng 9/2018 đến 5/2019.

**Tiến hành nghiên cứu:** Bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, cạo sang thương da và soi tươi bằng KOH 20% tìm vi nấm. Nếu kết quả soi tươi có sợi tơ nấm sẽ thực hiện lấy phiểu chấp thuận nghiên cứu đối với bệnh nhân, và tiến hành phỏng vấn bệnh nhân theo bảng câu hỏi soạn sẵn (nếu bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu).

Các trường hợp đều được cấy mẫu da trên môi trường Sabouraud có Chloramphenicol 0,05g/L và Cycloheximide 0,5g/L để ở nhiệt độ phòng. Tiến hành kỹ thuật cấy nấm trên kính. Theo dõi quan sát sự phát triển của vi nấm từ ngày 3 đến ngày 45. Khi thấy nấm mọc trên lá kính sẽ tiến hành quan sát dưới kính hiển vi với phẩm xanh Lacto Phenol Coton Blue. Dựa vào đặc điểm khuẩn, thời gian mọc, hình thể quan sát dưới kính hiển vi để định danh loài.

**Xử lý số liệu:** Số liệu được nhập, mã hóa và xử lý bằng phần mềm Excel 2016 và Stata 13.0. Các biến số định tính được mô tả bằng tần số và tỉ lệ phần trăm; biến số định lượng được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn (nếu phân phối chuẩn) hay trung vị và khoảng tứ phân vị (nếu phân phối không chuẩn). So sánh các tỷ lệ dùng phép kiểm chi bình phương, hay phép kiểm Fisher. Giá trị  $p < 0,05$  thì được xem là có ý nghĩa thống kê.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu có 207 trường hợp khám lâm sàng nghi ngờ nhiễm nấm da và kết quả cạo da soi tươi với KOH 20% dương tính với nấm. Trong đó có 114 bệnh nhân các trường hợp là do sợi tơ nấm vách ngăn chiếm tỷ lệ 55%. 144 trường hợp này được đưa vào phân tích. Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ không có sự khác biệt. Tuổi mắc bệnh trung bình là  $33 \pm 13,69$  tuổi, lứa tuổi chiếm tỷ lệ cao là 16 – 45 tuổi chiếm 78%, nhất là lứa tuổi 16 -30 tuổi chiếm hơn phân nửa các trường hợp; các lứa tuổi dưới 15 tuổi và trên 60 tuổi chiếm tỷ lệ thấp. Không có sự khác biệt về nơi cư trú của các bệnh nhân nhiễm nấm. Nghề nghiệp thường mắc bệnh là lao động phổ thông chiếm 32,5%, kể đến là học sinh, sinh viên chiếm 23,7%, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mắc bệnh giữa các nhóm nghề nghiệp khác nhau ( $p > 0,05$ ). Tỷ lệ mắc bệnh ở nhóm trên cấp III là cao nhất chiếm 36% và thấp nhất là nhóm không biết chữ 6,1%; sự khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh trong các nhóm theo trình độ học vấn là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) (bảng 1).

**Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu**

Đặc điểm	Tần số (n= 114)	Tỷ lệ %	
<b>Giới:</b>	Nam	60	52,6
	Nữ	54	47,4
<b>Tuổi:</b>	≤ 15	2	1,8
	16 - 30	61	53,5
	31 - 45	28	24,6
	46 - 60	20	17,5
	> 60	3	2,6

<b>Nơi cư trú</b>		
TP. Hồ Chí Minh	57	50,0
Tỉnh khác	57	50,0
<b>Nghề nghiệp</b>		
Nội trợ	17	14,9
Sinh viên, học sinh	27	23,7
Nhân viên văn phòng	22	19,3
Lao động phổ thông	37	32,5
Khác	11	9,6
<b>Trình độ học vấn</b>		
Không biết chữ	7	6,1
Cấp I	10	8,8
Cấp II	25	21,9
Cấp III	31	27,2
Trên cấp III	41	36,0

Triệu chứng gặp chủ yếu ở bệnh nhân nấm da là ngứa (96,5%), kể đến là các triệu chứng đỏ da, đau rát và ít gặp nhất là rạn da chiếm tỷ lệ 14,9%. Vị trí san thương gặp nhiều nhất là móng ben chiếm hơn phân nửa trường hợp, kể đến là chân, thân, đầu mặt cổ và tay; có 12,3% trường hợp bị nhiều hơn hai vị trí. Hầu hết các bệnh nhân đều có yếu tố thuận lợi gây ra nhiễm nấm trên da trong đó việc sử dụng chung quần áo, khăn là thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 96,5%, chiếm tỷ lệ thấp nhất trong các yếu tố thuận lợi là đã bôi thuốc trị nấm (67,6%) (bảng 2).

**Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng**

<b>Đặc điểm</b>	<b>Tần số (n= 114)</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
<b>Triệu chứng:</b> Ngứa da	110	96,5
Đau rát	70	61,4
Đỏ da	103	90,4
Rạn da	17	14,9
<b>Vị trí san thương</b>		
Đầu mặt cổ	18	15,8
Thân	19	16,7
Móng ben	59	51,8
Tay	16	14,0
Chân	24	21,1
≥ 2 vị trí	14	12,3
<b>Yếu tố thuận lợi</b>		
Sử dụng chung quần, áo, khăn	110	96,5
Sống cùng người bị nhiễm nấm	91	79,9
Thường mặc đồ chật, kín	98	86,0
Đồ mồ hôi nhiều	98	85,9
Đã bôi thuốc trị nấm	75	67,6

Trong 114 mẫu da tìm thấy sợi tơ nấm vách ngăn được tiến hành nuôi cấy có 82 mẫu mọc nấm sau 7 tuần nuôi cấy chiếm tỷ lệ 71,9%. Thời gian mọc trung bình là  $16,1 \pm 6,9$  ngày, nhanh nhất là 6 ngày và chậm nhất là 42 ngày. Kết quả định danh chủ yếu là Trichophyton sp. (76,8%), kể đến là Microsporum sp. (9,7%), ít

nhất là Epidermophyton sp. (3,7%).

**Bảng 3. Kết quả định danh sợi tơ nấm vách ngăn**

<b>Loại nấm</b>	<b>Tần số (n= 82)</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
<b>Trichophyton sp.</b>		
Trichophyton rubrum	24	29,3
Trichophyton mentagrophytes	17	20,7
Trichophyton tonsurans	21	25,6
Trichophyton schoenleinii	1	1,2
<b>Microsporum sp.</b>		
Microsporum audouinii	2	2,4
Microsporum gypseum	6	7,3
<b>Epidermophyton sp.</b>		
Epidermophyton floccosum	3	3,7
Dạng khác	8	9,8

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu tiến hành trong thời gian 9 tháng ghi nhận được 114 trường hợp nhiễm nấm da do sợi tơ nấm vách ngăn chiếm tỷ lệ 55% các trường hợp nhiễm nấm da. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác có tỷ lệ nhiễm nấm da là từ 50 – 80% và là tác nhân chủ yếu gây ra bệnh nấm da<sup>(1,6)</sup>. Do đó khi bệnh nhân nghi ngờ bệnh nấm da cần xác định nguyên nhân thì sợi tơ nấm vách ngăn là tác nhân đầu tiên cần phải đi tìm và định hướng xử lý.

Xét về phân bố nhiễm nấm da do sợi tơ nấm vách ngăn theo độ tuổi trong nghiên cứu này ghi nhận tập trung nhiều nhất lứa tuổi 16 – 30 tuổi (53,5%), các lứa tuổi trẻ em hay người lớn trên 60 tuổi có tỷ lệ nhiễm nấm thấp hơn có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu về độ tuổi nhiễm nấm<sup>(4,6)</sup>. Đây là lứa tuổi có hoạt động thể chất nhiều, bài tiết mồ hôi nhiều kèm với ít chú ý đến tình trạng vệ sinh thân thể dẫn đến tình trạng nhiễm nấm da nhiều<sup>(4,6)</sup>. Điều này cũng giải thích cho ghi nhận từ nghiên cứu này là các vị trí nấm da ở vùng ben thường hay gặp ở lứa tuổi dưới 30 tuổi.

Nghiên cứu này ghi nhận tỷ lệ nhiễm nấm ở nam có cao hơn nữ (52,6% so với 47,4%), tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu về nhiễm nấm da do sợi tơ nấm vách ngăn trong nước<sup>(5,6)</sup>. Tuy nhiên các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài thì cho thấy tỷ lệ nhiễm nấm ở nam nhiều hơn nữ từ 2 đến 3 lần<sup>(4,5,6)</sup>. Khi khảo sát vị trí nhiễm nấm da thì nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ nhiễm nấm da ở vùng ben của nam cao hơn nữ 1,74 lần ( $p=0,005$ ). Các tác giả

giải thích sự khác biệt này có liên quan đến hoạt động thể lực, sự bài tiết mồ hôi ở nam nhiều hơn và có thể có liên quan đến yếu tố hormone làm cho tỷ lệ mắc bệnh nấm da ở nam nhiều hơn nữ<sup>(3,6)</sup>. Nhưng trong các nghiên cứu về tình hình nấm da trong nước thì sự khác biệt không rõ rệt lắm có thể là do cách chọn mẫu không tương đồng.

Khi xem xét về nơi ở thì không thấy có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ nhiễm nấm da trên bệnh nhân cư trú tại thành phố Hồ Chí Minh so với các bệnh nhân sống các tỉnh khác. Một số nghiên cứu có kết quả cho thấy tỷ lệ nhiễm nấm da của bệnh nhân sống vùng thành thị cao hơn nông thôn<sup>(1,6)</sup>. Xét về nghề nghiệp thì nghiên cứu này ghi nhận tỷ lệ nhiễm nấm ở nhóm lao động phổ thông, sinh viên học sinh cao hơn các nhóm nghề nghiệp khác. Điều này cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu khác<sup>(3,4,5)</sup>. Nhóm lao động phổ thông là lao động trực tiếp hàng ngày, thường xuyên ra nhiều mồ hôi, còn nhóm sinh viên học sinh do tuổi đang phát triển, hoạt động thể lực nhiều cũng tăng tiết nhiều mồ hôi, hơn nữa có thể do ở nhóm này có điều kiện sống tập thể ở ký túc xá, điều kiện sinh hoạt còn hạn chế... cũng là yếu tố dễ nhiễm nấm. Có một đặc điểm trong nghiên cứu này về trình độ học vấn của các bệnh nhân bị nhiễm nấm cao nhất là ở các bệnh nhân học trên phổ thông trung học. Trong khi đó các nghiên cứu khác lại ghi nhận tỷ lệ nhiễm nấm cao ở các bệnh nhân có trình độ học vấn thấp<sup>(4)</sup>. Sự khác biệt này có thể là do cách chọn mẫu của nghiên cứu này so với các nghiên cứu khác.

Về triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân nhiễm nấm da do sợi tơ nấm vách ngăn, nghiên cứu này ghi nhận triệu chứng nổi bật nhất là ngứa. Đây là triệu chứng đặc trưng của san thương da do nấm, nếu không có ngứa thì cần phải xem xét lại chẩn đoán nấm da<sup>(2,5)</sup>. Triệu chứng ngứa này làm ảnh hưởng nhiều đến công việc, lao động và học tập của bệnh nhân. Bên cạnh triệu chứng ngứa trong nghiên cứu này ghi nhận nhiều bệnh nhân đỏ da, triệu chứng này có liên quan đến việc bệnh nhân sử dụng nhiều thuốc bôi khác nhau lên san thương da gây phản ứng trên da. Ngoài ra còn triệu chứng đau rát, hay là rạn nứt da có liên quan đến việc bôi corticoides trên da làm cho da mỏng, nứt da gây triệu chứng đau rát.

Xét về vị trí của các san thương da, thường gặp nhất là vùng móng, bên kế đến là chân và thân, đầu mặt cổ. Phân bố vị trí san thương da trong nấm da do sợi tơ nấm vách ngăn cũng phù

hợp với các nghiên cứu khác<sup>(3,6)</sup>. Đây là những vùng bài tiết mồ hôi nhiều, độ ẩm nhiều hơn nơi khác nên dễ phát triển bệnh nấm da hơn.

Khi khảo sát các yếu tố thuận lợi cho nhiễm nấm da, nghiên cứu này ghi nhận có tỷ lệ cao các trường hợp nhiễm nấm da khi bệnh nhân sử dụng chung quần áo, khăn, sống cùng với người bị nhiễm nấm da, tăng tiết mồ hôi nhiều, và mặt đồ chật, kín. Điều này cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu khác. Sự tăng khả năng nhiễm nấm da khi có các yếu tố này là do làm gia tăng tình trạng ẩm ướt trên da và lây nhiễm chéo lẫn nhau khi sử dụng quần áo, khăn chung hay sinh hoạt chung<sup>(3,5)</sup>. Do đó để làm giảm nguy cơ nhiễm nấm da cũng như góp phần điều trị triệt để bệnh nấm da cần phải giải quyết các yếu tố thuận lợi nêu trên đó là vệ sinh cá nhân, sử dụng quần áo, khăn riêng, mặc đồ thoáng mát nếu thời tiết nóng. Ngoài ra yếu tố bôi các loại thuốc kháng nấm trước đó cũng là một các yếu tố thuận lợi làm cho nhiễm nấm da có thể kéo dài hay tái phát vì sử dụng không đúng thuốc hay đúng liều. Vì vậy trong điều trị bệnh nấm da cần khuyến bệnh nhân tuân thủ đúng chỉ định của bác sĩ không nên tự điều trị hay ngưng thuốc không đúng chỉ định.

Tỷ lệ nấm mọc trong nghiên cứu này là 71,9% tương đương với các nghiên cứu khác<sup>(4,6)</sup>. Tác nhân gây bệnh phân lập được chủ yếu là *Trichophyton* sp. (76,8%), chiếm tỷ lệ thấp hơn nhiều là *Microsporum* sp. (9,7%), và *Epidermophyton* sp. (3,7%). Hầu hết các loài đều tìm thấy ở vùng móng, bên là nhiều nhất, chỉ có *Trichophyton schoenleinii* tìm thấy duy nhất ở mặt. Nghiên cứu chưa tìm thấy trường hợp nào nhiễm phối hợp nhiều loại nấm mà chỉ có trường hợp nhiễm cùng một loại nấm tại nhiều vị trí. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác<sup>(1,5,6)</sup>.

Qua nghiên cứu này cho thấy nhiễm nấm da bởi sợi tơ nấm vách ngăn là bệnh khá thường gặp, với đặc điểm lâm sàng nổi bật là ngứa. Việc chẩn đoán xác định nấm da cần phải dựa trên lâm sàng gợi ý để tiến hành các xét nghiệm tìm nấm. Có một số yếu tố dịch tễ như tuổi, giới, nghề nghiệp và một số yếu tố thuận lợi do vệ sinh cá nhân, cơ địa, cách chăm sóc da khi bị bệnh làm tăng tỷ lệ mắc bệnh. Để xử trí tốt bệnh nấm da cần phải chú ý đến phát hiện sớm, xử trí đúng cách và loại bỏ các yếu tố thuận lợi.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tôn Nữ Phương Anh, Ngô Thị Minh Châu, Phan Thị Hằng Giang, Nguyễn Thị Hoà (2012), Nghiên cứu bệnh nguyên bệnh vi nấm ở

- da của bệnh nhân khám tại bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế", Tạp chí Y học TP.HCM, tập 17 - phụ bản số 1.
- Apoorva R., Mahalakshmi R., Jefferson Joshua (2017)**, "Dermatophytosis: clinical profile and association between sociodemographic factors and duration of infection", Int J Res Dermatol Vol 3, No 2.
  - Agarwal U. S., Saran J., Agarwal P. (2014)**, "Clinico-mycological study of dermatophytes in a tertiary care centre in Northwest India", Indian J Dermatol Venereol Leprol, 80 (2), p.194.
  - Paudel D, Manandhar S (2015)**, "Dermatophytic Infections among the Patients Attending Di Skin Hospital and Research Center at Maharajgunj Kathmandu", Journal Nepal Health Res Counc, pp.226-232.
  - Sarma S., Borthakur A. K. (2007)**, "A clinico-epidemiological study of dermatophytoses in Northeast India", Indian J Dermatol Venereol Leprol, 73 (6), pp.427-428.
  - Nguyễn Đức Thắng (2017)**, Tỉ lệ nhiễm, thành phần loài nấm da và một số yếu tố liên quan ở người bệnh đến khám tại viện sốt rét - ký sinh trùng - côn trùng TP.HCM năm 2017, Luận văn thạc sĩ, Đại học Tây Nguyên.

## TẦN SUẤT MẮC VÀ NGUYÊN NHÂN CỦA BIẾN CỐ LIÊN QUAN THỞ MÁY Ở BỆNH NHÂN SAU PHẪU THUẬT TIM MỞ TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Phạm Thị Thu Hiền<sup>1</sup>, Trần Minh Điển<sup>2</sup>, Cao Việt Tùng<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ, nguyên nhân của biến cố liên quan thở máy (VAE) ở bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả 380 bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở thở máy  $\geq 2$  ngày tại khoa Hồi sức ngoại Tim mạch Bệnh viện Nhi Trung ương từ 07/2019-06/2020. **Kết quả:** 32 bệnh nhân mắc VAE với 38 đợt biến cố liên quan thở máy. Tỷ lệ mắc VAE là 8,4% và tỷ suất mắc VAE là 16,8/1000 ngày thở máy. Nguyên nhân không nhiễm trùng của VAE là suy tim (35%), xẹp phổi (20%), ARDS (10%), tràn khí màng phổi (5%), không rõ (30%). Nguyên nhân nhiễm trùng của VAE là viêm phổi liên quan thở máy (67%), nhiễm trùng huyết (11%), nhiễm trùng catheter (11%), nhiễm trùng vết mổ (11%). Căn nguyên vi sinh gây viêm phổi liên quan thở máy chủ yếu là *Acinobacter baumannii* (25%) và *Pseudomonas aeruginosa* (16,7%). Nhóm bệnh nhân mắc VAE có thời gian nằm hồi sức và nằm viện sau phẫu thuật dài hơn, tỷ lệ tử vong cao hơn. **Kết luận:** VAE dễ xảy ra ở bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở với tiên lượng xấu.

**Từ khóa:** Biến cố liên quan thở máy (VAE), phẫu thuật tim mở, nguyên nhân, hậu quả.

### SUMMARY

#### INCIDENCE RATE AND CAUSES OF VETILATOR-ASSOCIATED EVENTS AFTER OPEN-HEART SURGERY AT VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

**Objective:** To find out the incidence rate and causes of VAE in patients after open-heart surgery. **Subjects and method:** Descriptive study of 380

patients after open-heart surgery requiring mechanical ventilation  $\geq 2$  days at Vietnam National Children's Hospital from July 2019 to June 2020. **Results:** 32 patients suffered ventilator-associated events with 38 episodes met the criteria for VAE. The incidence rate reached up to 8.4% and 16.8 / 1000 mechanical ventilation days. Causes of non-infection were cardiac failure (35%), atelectasis (20%), ARDS (10%), pneumothorax (5%) and no particular causes (30%). Causes of infection events were ventilator-associated pneumonia (67%), bloodstream infection (11%), catheter-related infection (11%), and wound infection (11%). *Acinobacter baumannii* (25%) and *Pseudomonas aeruginosa* (16,7%) were two major causes of ventilator-associated pneumonia. By compared with non-VAE group, VAEs were closely related to higher mortality, longer intensive care unit stay time and hospitalization time. **Conclusion:** VAE could easily occur inpatients after open heart surgery and is associated with poor prognosis.

**Keywords:** Ventilator-associated events (VAEs), open heart surgery, etiology, effects.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật tim đặc biệt là phẫu thuật tim mở với tuần hoàn ngoài cơ thể có thể gây ra phản ứng viêm và dẫn tới tổn thương phổi, đặc biệt giai đoạn hậu phẫu bệnh nhân phải thở máy, huyết động không ổn định. Vì thế những bệnh nhân phẫu thuật tim hở có nguy cơ xảy ra các biến cố liên quan đến thở máy, viêm phổi bệnh viện. Các giám sát viêm phổi bệnh viện cho các bệnh nhân thở máy là rất quan trọng.

Từ vài thập kỷ qua, viêm phổi liên quan thở máy (ventilator-associated pneumonia - VAP) đã được sử dụng để giám sát ở bệnh nhân thở máy. Tuy nhiên vẫn có một số hạn chế của giám sát VAP. Thứ nhất không có tiêu chuẩn vàng cho VAP. Các tiêu chuẩn lâm sàng để chẩn đoán VAP dựa trên định nghĩa giám sát VAP của Trung tâm

<sup>1</sup>Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An,

<sup>2</sup>Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Thu Hiền

Email: phamhienbsnhi@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 4.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

kiểm soát bệnh tật Hoa kỳ (CDC) không nhạy và cũng không đặc hiệu. Hơn nữa một số tình trạng khác có thể xảy ra trong quá trình thở máy làm thay đổi nhu cầu oxy ngoài VAP như phù phổi cấp, xẹp phổi, ARDS... Tất cả những tình trạng này cũng cần được phải giám sát toàn diện. Gần đây CDC đã đưa ra định nghĩa giám sát biến cố liên quan đến thở máy (ventilator-associated events - VAE) để giải quyết những hạn chế đề cập ở trên. Ở trẻ em có 3 mức giám sát VAE là tình trạng liên quan thở máy (ventilator-associated condition - VAC), biến chứng nhiễm trùng liên quan thở máy (AVAC), viêm phổi liên quan thở máy (Possible ventilator-associated pneumonia - PVAP). Định nghĩa mới tập trung vào vấn đề liên quan đến nhiễm trùng và cả không nhiễm trùng [1].

Mặc dù có nhiều nghiên cứu về VAP, nhưng những nghiên cứu về VAE còn ít, đặc biệt là bệnh nhân sau phẫu thuật tim. Vì vậy đề tài này được thực hiện với mục tiêu xác định tỷ lệ, nguyên nhân ở bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở thở máy  $\geq 2$  ngày tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 7/2019 đến tháng 6/2020.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả tiền cứu, chọn cỡ mẫu thuận tiện.

**Định nghĩa VAE:** Biến cố liên quan thở máy ở trẻ em được xác định khi trẻ thở máy có tình trạng hô hấp xấu đi sau một giai đoạn ổn định hoặc có cải thiện. Bệnh nhân có giai đoạn thở máy ổn định hoặc cải thiện, được định nghĩa  $\geq 2$  ngày lịch ổn định hoặc giảm  $FiO_2$  hay MAP tối thiểu. Giai đoạn ổn định được định nghĩa là thời gian 2 ngày lịch ngay sau ngày tăng MAP hoặc  $FiO_2$  tối thiểu hàng ngày [1].

**Tình trạng liên quan thở máy (VAC):** Sau giai đoạn ổn định hoặc cải thiện trên máy thở, bệnh nhân có ít nhất một dấu hiệu của tình trạng giảm ô xy sau: (1) Tăng  $FiO_2$  tối thiểu ngày  $\geq 25\%$  (25 điểm) so với  $FiO_2$  tối thiểu ngày của ngày đầu tiên trong giai đoạn ổn định và duy trì  $\geq 2$  ngày lịch. (2) Tăng giá trị MAP tối thiểu ngày  $\geq 4$   $cmH_2O$  so với MAP tối thiểu ngày của ngày đầu tiên trong giai đoạn ổn định và duy trì  $\geq 2$  ngày lịch.

**Biến chứng nhiễm trùng liên quan thở máy (AVAC):** Ngày lịch thở máy thứ 3 trở đi và trong vòng 2 ngày lịch trước hoặc sau xảy ra biến cố, bệnh nhân được điều trị một kháng sinh mới kéo dài  $\geq 4$  ngày.

**Viêm phổi liên quan thở máy (PVAP):** Từ ngày lịch thứ 3 trở đi và trong vòng 2 ngày lịch trước hoặc sau xảy ra biến cố, bệnh nhân đáp ứng 1 trong 3 tiêu chuẩn sau:

**Tiêu chuẩn 1:** Kết quả nuôi cấy định lượng dương tính với dịch hút NKQ, dịch rửa phế quản, mô phổi.

**Tiêu chuẩn 2:** Dịch tiết đường hô hấp nuôi cấy có mủ và các kết quả nuôi cấy định lượng bệnh phẩm không đáp ứng tiêu chuẩn 1.

**Tiêu chuẩn 3:** Một trong các bệnh phẩm dịch màng phổi, mô bệnh học phổi hoặc dịch tiết hô hấp kết quả nuôi cấy vi sinh vật dương tính.

### Một số biến nghiên cứu:

**Tỷ lệ mắc:** Số trường hợp VAE/Tổng số bệnh nhân thở máy (tính theo %).

**Tỷ suất mắc:** Số đợt VAE/Tổng số ngày thở máy (tính theo 1000 ngày TM).

**Nguyên nhân VAE do nhiễm trùng:** Viêm phổi liên quan thở máy (đáp ứng tiêu chuẩn PVAP-theo định nghĩa giám sát VAE), nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng catheter, nhiễm trùng vết mổ...

**Nguyên nhân VAE không do nhiễm trùng:** Suy tim, xẹp phổi, ARDS, tràn khí màng phổi...

**Căn nguyên vi sinh:** Căn nguyên gây bệnh xác định được đáp ứng 1 trong 3 tiêu chuẩn PVAP của định nghĩa giám sát VAE.

**Biến kết cục:** Thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức, thời gian nằm viện sau phẫu thuật, ra viện, chuyển khoa điều trị, xin về/tử vong.

**2.3. Phân tích và xử lý số liệu:** Nhập và phân tích số liệu bằng SPSS 20.0.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 7 năm 2019 đến tháng 6 năm 2020 có 380 bệnh nhân được phẫu thuật tim mở thở máy  $\geq 2$  ngày, tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1. Tuổi trung vị là 3 tháng, cân nặng trung vị là 4,3kg. Về bệnh lý tim mạch thông liên thất chiếm tỷ lệ cao nhất là 23,2%, tiếp đó lần lượt là chuyển gốc động mạch (15,3%), thất phải hai đường ra (12,4%) là những bệnh lý tim bẩm sinh thường gặp nhất trong nghiên cứu này. Có 32 bệnh nhân mắc VAE với 38 đợt biến cố liên quan thở máy. Tổng số ngày phơi nhiễm thở máy, bao gồm 32 bệnh nhân với 38 đợt biến cố liên quan thở máy (528 ngày) và của 348 bệnh nhân thở máy mà không xuất hiện biến cố liên quan thở máy là (1739 ngày) là 2267 ngày. Phân tích được tỷ lệ mắc VAE là 8,4% (32/380), và tỷ suất mắc là 16,8/1000 ngày thở máy (38/2267).

**Bảng 1. Phân bố tỷ lệ mắc, tỷ suất mắc VAE theo số ngày thở máy**

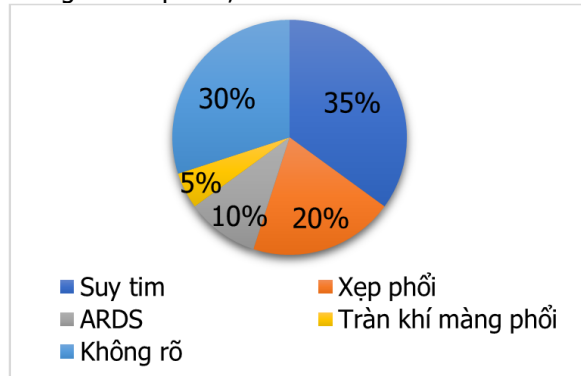
Số ngày thở máy (ngày)	Tỷ lệ mắc (%)	Tỷ suất mắc (1000 ngày)
2-10 (n=342)	2,9 (10/342)	6,3 (10/1576)
11-20 (n=25)	52 (13/25)	46 (15/326)
>20 (n=13)	69,2 (9/13)	35,6 (13/365)
<b>Tổng số (n = 380)</b>	<b>8,4</b>	<b>16,8</b>

**Nhận xét:** Tỷ lệ mắc tăng dần theo thời gian thở máy chiếm 52% ở bệnh nhân thở máy 11-20 ngày và 69,2% ở bệnh nhân thở máy > 20 ngày. Trong khi đó tỷ suất mắc cao nhất (46/1000 ngày thở máy) khi bệnh nhân có thời gian thở máy 11-20 ngày.

**Bảng 2. Ảnh hưởng của VAE lên kết quả điều trị**

Yếu tố	VAE (n=32)	Không VAE (n=348)	p
Thời gian nằm hồi sức	20,7±10,7 (4-40)	8,7±5,7 (3-40)	<0,001
Thời gian nằm viện sau phẫu thuật	30±15,6 (4-71)	19,3±10,7 (6-126)	<0,001
Xin về, tử vong	12	3	<0,001

**Nhận xét:** Thời gian nằm hồi sức, thời gian nằm viện sau phẫu thuật của nhóm VAE dài hơn nhóm không VAE, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Tỷ lệ tử vong nhóm VAE cao hơn nhóm không VAE, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.



**Biểu đồ 1. Nguyên nhân không nhiễm trùng của VAE**

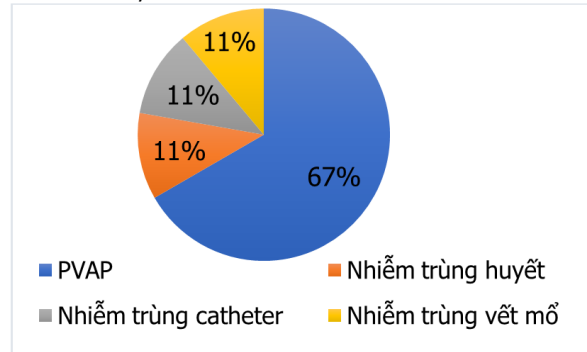
**Nhận xét:** Nguyên nhân không nhiễm trùng gây ra VAE chủ yếu là suy tim 35% và xẹp phổi 25%, tiếp theo là ARDS (10%), tràn khí màng phổi (5%).

**Bảng 3. Tần suất xuất hiện tác nhân vi sinh của PVAP**

Căn nguyên vi sinh	Tần suất (n=12)	Tỷ lệ (%)
Acinobacter baumannii	3	25
Pseudomonas aeruginosa	2	16,7

Klepsiella pneumoniae	1	8,3
Escherichia coli	1	8,3
Stenotrophomonas maltophilia	1	8,3
Serratia marcescens	1	8,3
Pseudomonas putida	1	8,3
Elizabethkingia meningoseptica	1	8,3
Candida parapsilosis	1	8,3

**Nhận xét:** Tác nhân vi sinh gây PVAP hay gặp nhất là Acinobacter baumannii và Pseudomonas aeruginosa chiếm tỷ lệ lần lượt là 25% và 16,7%.



**Biểu đồ 2. Nguyên nhân nhiễm trùng của VAE**

**Nhận xét:** Nguyên nhân nhiễm trùng của VAE chủ yếu là viêm phổi liên quan thở máy (67%), kế đến là nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng catheter, nhiễm trùng vết mổ.

#### IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ mắc VAE là 8,4% (32/380), tỷ suất mắc VAE là 16,8/1000 ngày thở máy. Khi phân tích phân bố của VAE theo số ngày thở máy, tỷ lệ mắc tăng dần theo thời gian thở máy chiếm 52% ở bệnh nhân thở máy trên 10 ngày tăng lên đến 69,2% ở bệnh nhân thở máy trên 20 ngày. Trong khi đó tỷ suất mắc VAE cao nhất 46/1000 ngày thở máy ở nhóm bệnh nhân thở máy 11-20 ngày. Theo nghiên cứu của Nakahashi và cộng sự (2018) tại Nhật Bản, trong 785 bệnh nhân thở máy ≥ 2 ngày tại khoa ICU của người lớn, tỷ lệ VAE là 5,7%; tỷ suất mắc VAE là 6,4/1000 ngày thở máy [2]. So với Nakashi tỷ lệ mắc và tỷ suất mắc trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Có thể là do nhóm bệnh nhân của chúng tôi phải trải qua phẫu thuật tim mở. Theo Siyi He và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 1709 bệnh nhân sau phẫu thuật tim ở người lớn tỷ lệ VAE và tỷ suất mắc VAE là 9,7% và 49,9/1000 ngày thở máy [3]. So với tác giả này thì kết quả của tỷ lệ mắc và tỷ suất mắc VAE chúng tôi thấp hơn. Có thể so tiêu chuẩn VAE người lớn dựa trên sự thay đổi FiO<sub>2</sub> là 20% và PEEP là 3 trong khi đó

tiêu chuẩn VAE trẻ em dựa trên sự thay đổi  $FiO_2$  là 25% và MAP là 4. Theo Siriporn Phongjitsiri và cộng sự (2015) tại khoa PICU trên 606 bệnh nhân thở máy > 48h, tỷ lệ VAE là 14,5% tỷ suất mắc là 20,9/1000 ngày thở máy [4]. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, bởi vì năm 2015 chưa có tiêu chuẩn VAE dành cho trẻ em nên trong nghiên cứu này sử dụng các tiêu chuẩn VAE của người lớn.

Trong 32 bệnh nhân mắc VAE, 20 bệnh nhân chuyển khoa Hồi sức nội tim mạch điều trị và ra viện, 12 bệnh nhân xin về và tử vong. Tỷ lệ xin về, tử vong trong nhóm VAE là 37,5%. Kết quả của chúng tôi tương đương với Michael Klompas và cộng sự (2014) nghiên cứu trên 20356 đợt thở máy, tỷ lệ tử vong trong nhóm VAE là 39% [5]. Theo Shelley S. Magill và cộng sự (2016) nghiên cứu trên 1824 cơ sở y tế dành cho người lớn tỷ lệ tử vong là 31,4% [6]. Kết quả của chúng tôi cho thấy tỷ lệ tử vong nhóm VAE cao hơn nhóm không VAE, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Thời gian nằm điều trị hồi sức và thời gian nằm viện sau phẫu thuật dài hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Như vậy trong nghiên cứu này VAE là lý do làm gia tăng tử vong.

Trong 32 bệnh nhân mắc VAE mà chúng tôi xác định được có 38 đợt tình trạng liên quan thở máy (VAC), 27 (71%) đợt nhiễm trùng liên quan thở máy (AVAC) và 12 (31,6%) đợt viêm phổi liên quan thở máy (PVAP). Nguyên nhân của 32 bệnh nhân mắc VAE với 38 đợt VAC là PVAP ( $n=12$ ), suy tim ( $n=7$ ), xẹp phổi ( $n=4$ ), nhiễm trùng huyết ( $n=2$ ), nhiễm trùng vết mổ ( $n=2$ ), nhiễm trùng catheter ( $n=2$ ), ARDS ( $n=2$ ), tràn khí màng phổi ( $n=1$ ), không rõ ( $n=6$ ). Theo Siyi He và cộng sự trong 166 bệnh nhân mắc VAE sau phẫu thuật tim có 166 đợt VAC, 141(85%) đợt IVAC và 95 (57%) đợt PVAP. Nguyên nhân của VAE là PVAP ( $n=71$ ), nhiễm trùng huyết ( $n=23$ ), nhiễm trùng catheter ( $n=9$ ), nhiễm trùng vết mổ ( $n=5$ ), suy tim ( $n=12$ ), chảy máu dạ dày ( $n=9$ ), ARDS ( $n=9$ ), xẹp phổi ( $n=8$ ), cai máy thở thất bại ( $n=6$ ), tràn khí màng phổi ( $n=5$ ), không rõ ( $n=20$ ) [3]. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như Siyi He trên các đối tượng sau phẫu thuật tim trong nhóm căn nguyên do nhiễm trùng thì viêm liên quan thở máy vẫn là căn nguyên hàng đầu dẫn tới VAE, sau đó tới nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng catheter và nhiễm trùng vết mổ. Còn nhóm căn nguyên không nhiễm trùng thì nguyên nhân của yếu là do suy tim sau đó lần lượt là xẹp phổi và ARDS.

Tần suất xuất hiện các nhân vi sinh liên quan

đến PVAP trong nghiên cứu của chúng tôi *A. baumannii* chiếm tỷ lệ cao nhất 25% (3/12), thứ hai là *P.aeruginosa* 16,7% (2/12). Theo Hayashi (2012), trong 153 bệnh nhân VAE có 47 (30,7%) có kết quả vi sinh dương tính từ dịch nội khí quản trong vòng 1 ngày trước hoặc sau khi xảy ra biến cố. Đứng đầu là tụ cầu vàng *S. aureus* (23,4%) và *H.influenzae*(23,4%), tiếp theo là *P.aeruginosa* (19,1%), *Serratia marcescens* (8,5%), *K. pneumoniae* (8,5%), *Stenotrophomonas maltophilia* (6,4 %) và các căn nguyên khác (6,4%) [7]. Trong khi đó Siyi He thấy nguyên nhân hàng đầu là *P.aeruginosa* (37%), *A.baumannii* (33,3%), tiếp theo là *S.aureus* (18,5%) và *K. pneumoniae* (12,3%) và các căn nguyên khác [3].

## V. KẾT LUẬN

Biến cố liên quan thở máy ở bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở có thời gian nằm hồi sức, nằm viện kéo dài và tỷ lệ tử vong cao. Căn nguyên không liên quan nhiễm trùng chủ yếu là suy tim, căn nguyên nhiễm trùng hay gặp nhất là viêm phổi liên quan thở máy. Vi khuẩn gram âm *Acinobacter baumannii* và *Pseudomonas aeruginosa* là nguyên nhân vi sinh phổ biến nhất gây viêm phổi liên quan thở máy.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. CDC-NHSN. Patient Safety Component Manual (2019), Pediatric Ventilator-Associated Event.1101-1119.
2. Nakahashi S., Imai H., Imanaka H., et al. (2018). Ventilator-associated events: prevalence and mortality in Japan. *J Thorac Dis*, **10(12)**, 6942–6949.
3. He S., Wu F., Wu X., et al. (2018). Ventilator-associated events after cardiac surgery: evidence from 1,709 patients. *Journal of Thoracic Disease*, **10(2)**, 776–783.
4. Phongjitsiri S., Coss-Bu J., Kennedy C., et al. (2015). The Centers for Disease Control and Prevention's New Definitions for Complications of Mechanical Ventilation Shift the Focus of Quality Surveillance and Predict Clinical Outcomes in a PICU. *Critical Care Medicine*, **43(11)**, 2446–2451.
5. Klompas M., Kleinman K., Murphy M.V., et al. (2014). Descriptive Epidemiology and Attributable Morbidity of Ventilator-Associated Events. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **35(05)**, 502–510.
6. Magill S.S., Li Q., Gross C., et al. (2016). Incidence and Characteristics of Ventilator-Associated Events Reported to the National Healthcare Safety Network in 2014. *Critical Care Medicine*, **44(12)**, 2154–2162.
7. Hayashi Y., Morisawa K., Klompas M., et al. (2013). Toward Improved Surveillance: The Impact of Ventilator-Associated Complications on Length of Stay and Antibiotic Use in Patients in Intensive Care Units. *Clinical Infectious Diseases*, **56(4)**, 471–477.

## ĐẶC ĐIỂM BỆNH SỞI TẠI KHOA NHI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TRUNG TÂM TIỀN GIANG NĂM 2019

Nguyễn Phan Trọng Hiếu<sup>1</sup>, Tào Gia Phú<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thành Nam<sup>2</sup>, Tạ Văn Trâm<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

Sởi là một bệnh truyền nhiễm cấp tính có khả năng tạo thành dịch lớn. Trong những năm gần đây, tỉ lệ mắc bệnh sởi đang tăng trở lại tại Việt Nam. Nghiên cứu của chúng tôi là một nghiên cứu cắt ngang, mô tả 34 bệnh nhi mắc sởi nhập viện tại khoa Nhi bệnh viện Đa khoa Trung Tâm Tiền Giang từ ngày 1/1/2019 đến ngày 31/12/2019. Kết quả là: Tuổi mắc bệnh trung bình là 15,5 tháng, nhóm tuổi dưới 12 tháng có tỉ lệ mắc cao nhất 82,3%. Tỉ lệ nam/nữ: 1,27/1. Khoảng 65% các trường hợp mắc sởi chưa được tiêm ngừa. Tất cả trẻ đều có triệu chứng sốt và phát ban, nhiệt độ sốt trung bình:  $39,3 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , số ngày sốt trung bình:  $5,8 \pm 1,3$  ngày. Ban mọc nhiều nhất vào ngày thứ 4 (52,2%) và thường kéo dài trong 3 ngày (73,1%), 82,4% trẻ có dấu Koplik. Có 14,7 % dương tính với huyết thanh chẩn đoán sởi, 23,5 % có bạch cầu máu dưới  $4.000/\text{mm}^3$ . Kết quả điều trị: 73,5% trẻ có biến chứng viêm phổi, 23,5% trường hợp mắc sởi được hỗ trợ hô hấp. Tỉ lệ sử dụng kháng sinh khoảng 95% trong đó 55,9% đường tĩnh mạch, tiêm bắp. Thời gian sử dụng kháng sinh trung bình  $8,7 \pm 4,9$  ngày, thời gian nằm viện trung bình  $9,7 \pm 4,8$  ngày, 97,1% bệnh nhi mắc sởi đều khỏi bệnh.

**Từ khóa:** Sởi, viêm phổi, kháng sinh

### SUMMARY

#### MEASLES CHARACTERISTICS AT PEDIATRICS DEPARTMENT OF TIEN GIANG GENERAL HOSPITAL IN 2019

Measles is an acute, highly contagious viral disease capable of causing epidemics. In recent year, measles incidence is on the rise again in VietNam Our study is a cross-sectional study, description 34 pediatric patients with measles hospitalized in the Pediatrics department General Hospital of Tien Giang from 1/1/2019 to 31/12/2019. As a result: The average age of illness is 15.5 months, the < 12-month-old group has the highest incidence of 82.3%. Male/female ratio: 1.27/1. Approximately 65% of measles cases have not been vaccinated and in cases of vaccination. All children in our research have fever and rash, the average febrile temperature is  $39.3 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , the number of days the average fever is  $5.8 \pm 1.3$  days. The board grows most on the 4th day (52.2%) And the board usually lasts 3 days (73.1%), 82.4% of children marked Koplik. There 14.7% young

positive with measles diagnostic serum, 23.5% of children with blood leukocytes less than  $4,000/\text{mm}^3$ . Treatment result: 73.5% of children with pneumonia complications, 23.5% of cases of measles are supported for respiratory assistance. The incidence of antibiotic use is about 95% of which 55.9% intravenously, intramuscular injections. Duration of antibiotic use averages  $8.7 \pm 4.9$  days, the average hospitalization period  $9.7 \pm 4.8$  days, 97.1% of pediatric patients have measles are cured.

**Key words:** Measles, pneumonia, antibiotics

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sởi là một bệnh truyền nhiễm cấp tính do vi rút sởi gây nên<sup>(8)</sup>. Bệnh có tốc độ lây nhiễm nhanh, ước tính năm 2016 lây nhiễm hơn 7 triệu người trên toàn cầu và tử vong khoảng 90 ngàn người, chủ yếu là trẻ em<sup>(6)</sup>. Tiêm vắc xin là biện pháp tốt nhất chủ động phòng ngừa bệnh sởi. Miễn dịch có được sau khi tiêm rất là bền vững và tồn tại gần như suốt đời<sup>(1,6)</sup>. Tại Việt Nam dịch sởi dịch sởi xuất hiện từ những tháng cuối năm của năm 2018 tại một số tỉnh miền Bắc và miền Nam và lan rộng ra toàn quốc vào năm 2019. Tính từ đầu năm 2019 đến hết tháng 10/2019, toàn quốc ghi nhận trên 35.000 trường hợp sốt phát ban (SPB) nghi sởi. Tại Tiền Giang, trong 2 tháng đầu năm 2019 cũng đã có 71 trường hợp SPB và 11 trường hợp sởi dương tính tại 6 huyện, thị xã, thành phố. So với cùng kỳ năm 2018, không có trường hợp mắc sởi; riêng SPB tăng hơn 23 lần. Trước tình hình bệnh sởi diễn biến phức tạp và lan rộng, nghiên cứu này được thực hiện để có cái nhìn rõ ràng hơn về bệnh và phục vụ công tác điều trị cũng như phòng bệnh được hiệu quả hơn.

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Tất cả bệnh nhi < 16 tuổi được chẩn đoán bệnh sởi tại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang từ 01/01/2019 đến 31/12/2019.

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Những bệnh nhân được chẩn đoán là bệnh sởi dựa theo "Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh Sởi", Ban hành kèm theo Quyết định số 1327/QĐ - BYT ngày 18 tháng 4 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế<sup>(1)</sup>

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Những bệnh nhân có phát ban dạng sởi như: Rubella, Kawasaki, ban dị ứng, phát ban do nhiễm enterovirus...

<sup>1</sup>Trường Đại học Trà Vinh,

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa Trung Tâm Tiền Giang.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phan Trọng Hiếu

Email: drtronghieus@tvu.edu.vn

Ngày nhận bài: 3.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 5.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

**Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu:** Cắt ngang, mô tả, lấy mẫu toàn bộ

**Thu thập và xử lý số liệu:** Số liệu thu thập được xử lý và phân tích bằng các phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm Epidata và SPSS.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng số 34 bệnh nhi được ghi nhận nghiên cứu từ 01/01/2019 đến 31/12/2019. Trong đó trẻ nam chiếm 55,9%. Đa số trẻ thuộc nhóm tuổi dưới 12 tháng, chiếm tỉ lệ 82,3%.

**Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ học của đối tượng nghiên cứu (n=34)**

Đặc điểm dịch tễ học		n	Tỉ lệ(%)
Giới	Nam	19	55,9
	Nữ	15	44,1
Nhóm tuổi	Dưới 9 tháng	12	35,3
	9 – 12 tháng	16	47,0
	12 - 60 tháng	4	11,8
	≥ 60 tháng	2	5,9
Tình trạng hiện tại	Ở nhà	30	88,2
	Đi nhà trẻ	3	8,8
	Đi học	1	2,9
	Nội trú	0	0
Tình trạng dinh dưỡng (BMI)	Thừa cân	1	2,9
	Bình thường	26	76,5
	Suy dinh dưỡng	7	20,6

Trong các trường hợp mắc sởi chỉ có 35,3% được tiêm ngừa, trong đó chỉ có 16,7% đã được tiêm 2 mũi vắc – xin sởi. Đa số trẻ (64,7%) chưa tiêm ngừa với nhiều lý do.

**Bảng 2. Đặc điểm về tiêm ngừa vắc – xin sởi**

Đặc điểm		n	Tỉ lệ (%)
Tiêm vắc – xin (n = 34)	Có	12	35,3
	Không	22	64,7
Số mũi tiêm (n = 12)	1 mũi	10	83,3
	2 mũi	2	16,7
	Không rõ	0	0
Nơi tiêm (n = 12)	Trạm Y tế	8	66,7
	Khác	4	33,3
Lý do chưa tiêm vắc – xin (n = 22)	Trẻ dưới 9 tháng	12	54,5
	Trẻ bệnh	5	22,7
	Bận việc/ quên	2	9,1
	Sợ bé đau/tử vong	2	9,1
	Không quan tâm	1	4,6

Trong các triệu chứng của bệnh, sốt và phát ban hiện diện trong 100% trường hợp, kể đến là triệu chứng ho (94,1%), viêm kết mạc, tiêu chảy lần lượt là 76,5% và 70,6%. Tỉ lệ dương tính của dấu koplík khá cao 82,4%. Sốt cao trên 39°C chiếm 44,1% và thời gian sốt trên 5 ngày chiếm 85,3%. Ban mọc nhiều nhất vào ngày 4 – 6 chiếm 70,6%.

**Bảng 3. Triệu chứng lâm sàng của bệnh (n=34)**

Đặc điểm lâm sàng	n	Tỉ lệ (%)	
Nhiệt độ sốt (°C)	Không sốt	0	0
	Dưới 38°C	0	0
	38°C – 39°C	19	55,9
	Trên 39°C	15	44,1
Số ngày sốt (ngày)	< 5	5	14,7
	≥ 5	29	85,3
Ngày bắt đầu phát ban (ngày)	< 4	10	29,4
	4-6	24	70,6
	> 6	0	0
Số ngày phát ban (ngày)	< 4	25	73,5
	≥ 4	9	26,5
Ho	32	94,1	
Viêm kết mạc	26	76,5	
Nốt Koplík	28	82,4	
Tiêu chảy/ ói	24	70,6	

Số lượng bạch cầu trung bình trong máu ngoại vi là  $7,8 \pm 4,6 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ , thấp nhất là  $2,35 \times 10^3/\text{mm}^3$ , cao nhất  $21,85 \times 10^3/\text{mm}^3$ , tỉ lệ bạch cầu tăng chiếm 41,2%. Trên 85% trẻ có dạng hồng cầu nhỏ nhược sắc. CRP dương tính chiếm 14,7%. Có 82,3% trẻ có tổn thương phổi, chủ yếu dạng mô kẽ và có 14,7% dương tính với huyết thanh chẩn đoán sởi IgM.

**Bảng 4. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhi sởi (n=34)**

Đặc điểm cận lâm sàng	n	Tỉ lệ (%)	
WBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	< 4	8	23,5
	4 – 9	12	35,3
	> 9	14	41,2
MCV (fL)	< 80	29	85,3
	80 – 100	5	14,7
	> 100	0	0
MCH (pg)	< 28	33	97,1
	28 – 32	1	2,9
	> 32	0	0
CRP (mg/L)	Không làm	14	41,2
	< 10	15	44,1
	≥ 10	5	14,7
X quang phổi thẳng	Không làm	4	11,8
	Bình thường	2	5,9
	Có tổn thương	28	82,3
Huyết thanh chẩn đoán sởi IgM	Không làm	29	85,3
	Dương tính	5	14,7
	Âm tính	0	0

Có 23,5% bệnh nhi mắc sởi được hỗ trợ hô hấp và đa số trẻ được sử dụng kháng sinh, chủ yếu là kháng sinh đường tĩnh mạch, tiêm bắp với thời gian sử dụng kháng sinh trung bình  $8,7 \pm 4,9$  ngày. Viêm kết mạc mắt, viêm phổi, tiêu chảy cấp là 3 biến chứng thường gặp nhất. Thời gian nằm viện trung bình là  $9,7 \pm 4,8$  ngày. Hầu

hết bệnh nhi đều khỏi bệnh (97,1%), 1 trường hợp chuyển viện lên tuyến trên theo yêu cầu của người nhà chiếm 2,9%.

**Bảng 5. Kết quả điều trị bệnh (n=32)**

Kết quả điều trị		n	Tỉ lệ (%)		
Hỗ trợ hô hấp	Thở oxy	6	17,6		
	Thở NCPAP	2	5,9		
	Thở máy	0	0		
Kháng sinh	Không sử dụng	2	5,9		
	Đường uống	13	38,2		
	Đường tĩnh mạch, tiêm bắp	19	55,9		
	Đối kháng sinh		12	35,3	
		Thời gian sử dụng (ngày)	< 7	11	32,4
			7 – 14	18	52,9
	>14	5	14,7		
Biến chứng	Viêm phổi	25	73,5		
	Tiêu chảy cấp	24	70,6		
	Viêm phế quản	7	20,6		
	Viêm kết mạc mắt	26	76,5		
	Viêm não	0	0		
Thời gian nằm viện	< 10 ngày	20	58,8		
	≥ 10 ngày	14	41,2		
Kết quả	Khỏi	33	97,1		
	Chuyển viện	1	2,9		
	Tử vong	0	0		

#### IV. BÀN LUẬN

Trong năm 2019 có 34 trường hợp mắc sởi nhập viện tại khoa Nhi bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang, với tất cả bệnh nhi đều có lý do nhập viện là sốt và phát ban. Trong đó tỉ lệ nam/nữ không có sự khác biệt thống kê, điều này cũng tương tự như các kết quả nghiên cứu gần đây như của tác giả Trần Thị Minh Nguyệt (tỉ lệ là 1,07/1)<sup>(4)</sup> và Đinh Thị Diễm Thúy (tỉ lệ 1,23/1)<sup>(3)</sup>. Tuổi trung bình mắc sởi trong nghiên cứu là 15,5 tháng và đa số thuộc nhóm trẻ dưới 12 tháng tuổi (82,3%). Nhóm trẻ dưới 9 tháng tuổi là lứa tuổi chưa được tiêm chủng, miễn dịch của trẻ phụ thuộc vào nồng độ kháng thể do mẹ truyền. Kết quả này tương tự như nghiên cứu phía bắc của tác giả Nguyễn Minh Hằng (63,6%)<sup>(2)</sup>. Suy dinh dưỡng là một trong những yếu tố nguy cơ trẻ có thể mắc sởi do sức đề kháng giảm. Trong nghiên cứu này, ghi nhận tỉ lệ trẻ có suy dinh dưỡng chỉ chiếm 20,6%, thấp hơn nhiều so với năm 2015 có tỉ lệ 65,7%<sup>(3)</sup>. Tiêm ngừa là biện pháp phòng bệnh hữu hiệu, theo nghiên cứu tương tự năm 2018<sup>(2)</sup> có hơn 70% các trường hợp mắc sởi chưa được tiêm ngừa hoặc không nhớ rõ đã tiêm chưa, 19% các trường hợp đã tiêm đủ 2 mũi, kết quả khá tương đồng với nghiên cứu này. Trong 35,3% trường hợp đã tiêm ngừa thì số đã được tiêm đủ 2 mũi

chưa tới 20%. Tỉ lệ tiêm ngừa sởi không cao có thể trong những năm gần đây một số trường hợp tai biến sau khi tiêm ngừa được đăng trên các phương tiện thông tin đại chúng và đã vô tình gây hoang mang cho thân nhân bệnh nhi. Khoảng 15% các trường hợp do cha mẹ quên hoặc không quan tâm, để khắc phục, trạm Y tế phường, xã nên phát thư mời nhắc nhở hoặc có thể đến tận nhà tiêm cho bé.

Các triệu chứng điển hình là sốt, phát ban gặp ở trong tất cả các trường hợp mắc sởi. Nhiệt độ sốt trung bình là  $39,3 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , sốt cao >  $39^{\circ}\text{C}$  chiếm 44,1%, kể đến là triệu chứng ho (94,1%), viêm kết mạc, tiêu chảy lần lượt là 76,5% và 70,6% tương tự như nghiên cứu của tác giả Nguyễn Minh Hằng, tỉ lệ xuất hiện các triệu chứng điển hình của bệnh sởi là sốt và phát ban chiếm gần 100% tiếp theo là triệu chứng ho (94,2%), viêm kết mạc (59,2%)<sup>(2)</sup>. Sốt ngày sốt trung bình là  $5,8 \pm 1,3$  ngày, chủ yếu là 6 ngày (38,2%). Ban mọc nhiều nhất vào ngày thứ 4 của bệnh (44,1%) và kéo dài trung bình  $3,3 \pm 0,6$  ngày. Điều này cũng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Thu Hà và cộng sự, cho thấy số ngày sốt trung bình là 6 ngày, thời gian sốt đa số là 6 ngày (38,8%), ngoài ra, ban mọc nhiều nhất vào ngày thứ 4 của bệnh và trung bình kéo dài 3 ngày (73,1%)<sup>(5)</sup>. Đặc biệt tỉ lệ có dấu Koplik lên đến 82,4%, gợi ý các bác sĩ lâm sàng nên cố gắng tìm dấu Koplik nếu lâm sàng gợi ý bệnh nhi ở giai đoạn tiền triệu của sởi. Điều đáng lưu ý là tỉ lệ có biến chứng trong nghiên cứu là trên 90%, cho thấy sởi vẫn là một bệnh nguy hiểm, phổ biến nhất là viêm phổi (73,5%), kể đến là tiêu chảy cấp, viêm phế quản. Có 59,4% trường hợp xảy ra biến chứng kết hợp viêm phổi và tiêu chảy. Khoảng 95% trường hợp sử dụng kháng sinh, chủ yếu là nhóm cephalosporin thế hệ thứ 3 nhưng có đến 35,3% không đáp ứng với kháng sinh điều trị ban đầu và 14,7% bệnh nhi phải đổi kháng sinh từ đường uống sang đường tĩnh mạch, có 11,7% bệnh nhi phải đổi kháng sinh có phối hợp vancomycin và imipenem. Số ngày sử dụng kháng sinh phổ biến nhất trong nghiên cứu là 7 ngày (23,5%) và thời gian nằm viện trung bình là  $9,7 \pm 4,8$  ngày. Số bệnh nhi khỏi bệnh là 97,1% và có 2,9% bệnh chuyển viện theo yêu cầu. So sánh với nghiên cứu của tác giả Trần Thị Minh Nguyệt vào năm 2015 cho thấy những nét tương đồng, với 2,4% trường hợp mắc sởi được hỗ trợ hô hấp, tỉ lệ sử dụng kháng sinh là 86,7% trong đó 40,5% đường tĩnh mạch, tiêm bắp. Thời gian nằm viện trung bình  $6,13 \pm 2,57$  ngày, < 10 ngày (91%). 98,9% khỏi bệnh, chuyển

viện (0,9%) và tử vong (0,2%)<sup>(4)</sup>.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu, có thể thấy tỉ lệ trẻ không được tiêm ngừa sởi còn khá cao. Đa số trẻ mắc sởi là dưới 12 tháng tuổi với tỉ lệ biến chứng do bệnh còn cao. Vì vậy, cần phải tiếp tục tăng cường công tác truyền thông giáo dục sức khỏe cho người dân trên các phương tiện thông tin đại chúng để người dân kịp thời đưa trẻ đến các cơ sở y tế khi nghi ngờ trẻ mắc bệnh sởi và tăng cường ý thức về việc tiêm vắc – xin cho trẻ nhỏ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2014) Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh Sởi, Ban hành kèm theo Quyết định số 1327/QĐ - BYT ngày 18 tháng 4 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế,
2. Nguyễn Minh Hằng (2018) Đặc điểm dịch tễ,

lâm sàng, vi rút và miễn dịch của bệnh sởi tại khu vực miền Bắc, năm 2013 - 2014, Luận án Tiến sĩ Y học, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương,

3. Đinh Thị Diễm Thúy, Đoàn Hùng Dương, Phan Thị Thiêm, Trần Nam, Đỗ Châu Việt (2015) "Thực trạng bệnh nhi sởi nhập viện tại khoa nhiễm bệnh viện Nhi Đồng 2 từ 03/2014 đến 05/2014 và các yếu tố liên quan". Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 19 (6), 117-122.
4. Trần Thị Minh Nguyệt (2015) "Đặc điểm bệnh sởi trẻ em điều trị nội trú tại bệnh viện đa khoa tỉnh Bình Dương". Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 19 (3), 75-80.
5. Phạm Thị Thu Hà, Đỗ Văn Dũng, Lê Thị Kim Ánh (2004) "Đặc điểm lâm sàng bệnh sởi ở trẻ em TP Hồ Chí Minh sau khi thực hiện chương trình tiêm chủng mở rộng". Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 8 (1), 26-32.
6. David T. S. Hayman (2019) "Measles vaccination in an increasingly immunized and developed world". Human vaccines & immunotherapeutics, 15 (1), 28-33.

## KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ XELIRI TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DI CĂN

Nguyễn Văn Đức<sup>1</sup>, Vũ Hồng Thăng<sup>1,2</sup>

### COLORECTAL CANCER

**Aim:** To evaluate the treatment results of XELIRI regimen in patients with metastatic colorectal cancer.

**Patient and methods:** Retrospective combined prospective study on the patients who were diagnosed with metastatic colorectal cancer, treated with XELIRI regimen as line 2 at K hospital. **Results:** The rate of complete response, partial response, stable disease, progressive disease after 8 cycles was 7.9%; 36.5%; 39.7% and 15.9%, respectively. The median PFS was 11.2±0.6 months. There was significant difference in PFS among responses. There was no significant difference in PFS between 1 and >1 organ metastases with p=0,409. **Conclusion:** The median PFS was 11.2 months. The relationship between PFS and response level was significant. PFS was not related to the number of organ metastases.

**Key words:** metastatic colorectal cancer, XELIRI, treatment outcome.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là một trong các bệnh ác tính hay gặp nhất trên thế giới, đặc biệt ở các nước phát triển và đang có xu hướng tăng lên ở các nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam. Theo thống kê của GLOBOCAN 2018, tỷ lệ ung thư đại trực tràng trên thế giới đứng hàng thứ 3 ở nam và hàng thứ 2 ở nữ trong các bệnh ung thư thường gặp [1], [2].

Với các bệnh nhân ở giai đoạn di căn, hoá trị kết hợp với các liệu pháp nhắm trúng đích là phương pháp điều trị chính nhằm nâng cao thời gian sống thêm. Tuy nhiên, giá thành của các

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ XELIRI trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu trên bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đại trực tràng di căn, được điều trị hoá chất phác đồ XELIRI bước 2 tại bệnh viện K từ 7/2016–6/2020. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, tỷ lệ bệnh giữ nguyên, tỷ lệ bệnh tiến triển sau 8 đợt điều trị lần lượt là 7,9%; 36,5%; 39,7% và 15,9%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 11,2±0,6 tháng. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa các mức độ đáp ứng khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa nhóm di căn 1 cơ quan và >1 cơ quan khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p=0,409. **Kết luận:** Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 11,2 tháng, liên quan có ý nghĩa thống kê với mức độ đáp ứng và không có liên quan tới số cơ quan di căn.

**Từ khoá:** ung thư đại trực tràng di căn, XELIRI, kết quả điều trị.

### SUMMARY

#### THE TREATMENT RESULTS OF XELIRI REGIMEN IN PATIENTS WITH METASTATIC

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Đức

Email: ducnguyenhmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 30.7.2020

Ngày duyệt bài: 10.8.2020

thuốc điều trị đích hiện nay còn cao nên phần lớn bệnh nhân ở nước ta chưa có đủ điều kiện kinh tế để chi trả, chỉ điều trị hoá chất đơn thuần. Tại Việt Nam nói chung và bệnh viện K nói riêng, XELIRI là một trong các phác đồ được ưa dùng và hiệu quả điều trị đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu trên thế giới [3], [4], [5]. Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của phác đồ XELIRI trong điều trị bước 2 ung thư đại trực tràng di căn ở nước ta. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ XELIRI trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn.*

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1 Đối tượng nghiên cứu.** Gồm 84 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn được điều trị bước 2 bằng phác đồ XELIRI tại Bệnh viện K từ 7/2016-6/2020.

**\*Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Các bệnh nhân ung thư đại trực tràng được phát hiện tái phát di căn xa sau điều trị, không còn khả năng phẫu thuật triệt căn, mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tuyến chế nhầy.

- Được điều trị bước 2 bằng phác đồ XELIRI.

- Không điều trị phối hợp với các thuốc điều trị đích, điều trị miễn dịch (do bệnh nhân không đủ điều kiện kinh tế).

- Một hoặc nhiều thương tổn đích đo được trên thăm khám lâm sàng hoặc với kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh thường quy (chụp XQ hoặc CTScanner, MRI).

- Điểm toàn trạng PS=0-2 theo ECOG.

- Xét nghiệm đánh giá chức năng gan thận, huyết học trước điều trị ở giới hạn cho phép điều trị.

- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án.

**\*Tiêu chuẩn loại trừ**

- Có bệnh ung thư khác kèm theo.

- Di căn não hoặc di căn màng não, di căn cột sống có chèn ép tủy, tai biến mạch máu não ≤ 6 tháng, nhồi máu cơ tim ≤ 6 tháng.

**2.2 Phương pháp nghiên cứu**

**\*Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 84 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn được điều trị bước 2 bằng phác đồ XELIRI.

**\*Phương pháp thu thập thông tin**

- Các thông tin về lâm sàng, cận lâm sàng: theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Sử dụng các bệnh án gốc từ phòng lưu trữ hồ sơ Bệnh viện K.

**2.3. Các bước tiến hành**

**\*Thu thập thông tin trước điều trị.** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

**\*Tiến hành điều trị**

- Bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ XELIRI trong ít nhất 4 chu kỳ và được đánh giá bằng lâm sàng và cận lâm sàng trong các đợt điều trị.

- Phác đồ XELIRI: chu kỳ 21 ngày

Irinotecan 250 mg/m<sup>2</sup> da, truyền TM ngày 1

Capecitabine 1000mg/m<sup>2</sup> da/lần, uống 2 lần/ngày, ngày 1-14

**\*Thu thập thông tin sau điều trị để đánh giá hiệu quả**

- Đánh giá đáp ứng với phác đồ điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển.

**2.4. Xử lý số liệu.** Các số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0

- Phân tích thời gian sống thêm dựa theo ước tính Kaplan-Meier.

- Kiểm định so sánh sự khác biệt về khả năng sống thêm với một số yếu tố liên quan bằng kiểm định Log-rank.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

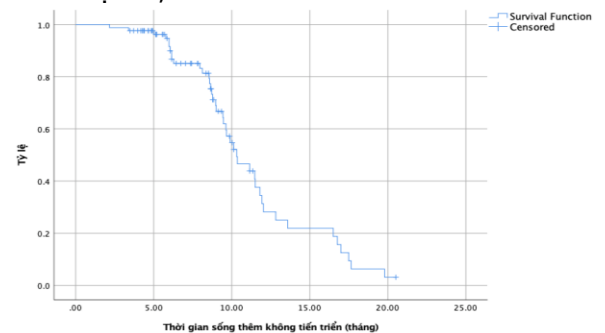
**Bảng 1: Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị**

	Sau 4 đợt (n=84)		Sau 8 đợt (n=63)	
	n	%	n	%
Hoàn toàn	2	2,4	5	7,9
Một phần	37	44,0	23	36,5
Bệnh giữ nguyên	43	51,2	25	39,7
Bệnh tiến triển	2	2,4	10	15,9
Đáp ứng toàn bộ	39	46,4	31	44,4

**Nhận xét:** Trong số 84 bệnh nhân, có 63 bệnh nhân điều trị đủ liệu trình và 21 bệnh nhân chưa điều trị đủ 8 chu kỳ, bỏ điều trị hoặc xin về tuyến dưới.

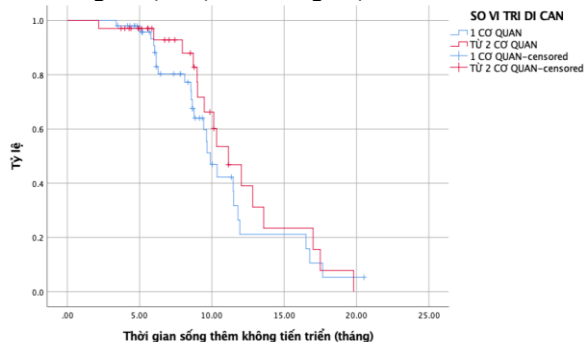
- Đáp ứng hoàn toàn sau 4 đợt là 2 bệnh nhân (2,4%) và sau 8 đợt là 5 bệnh nhân (7,9%). Đáp ứng một phần sau 4 đợt là 37 bệnh nhân (44,0%) và sau 8 đợt là 23 bệnh nhân (36,5%).

- Bệnh giữ nguyên sau 4 đợt 51,2%, sau 8 đợt 39,7%. Bệnh tiến triển sau 4 đợt là 2,4% và sau 8 đợt 15,9%.



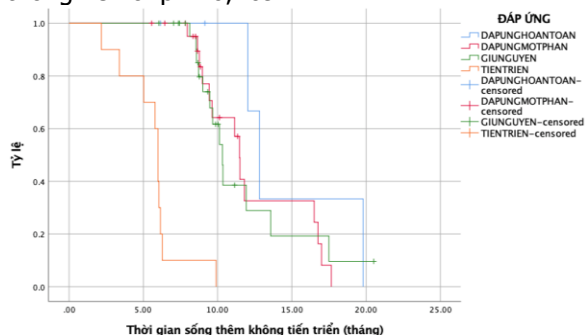
**Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**

**Nhận xét:** Thời gian PFS trung bình là  $11,2 \pm 0,6$  tháng, trung vị là 10,3 tháng (min: 2,2 tháng; max: 20,5 tháng). Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 6 tháng: 91,5%; 12 tháng: 31,3%; 18 tháng: 6,3%.



**Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo số cơ quan di căn**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa các bệnh nhân di căn 1 cơ quan và nhiều cơ quan khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,409$ .



**Biểu đồ 3: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo đáp ứng**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài nhất ở nhóm đáp ứng hoàn toàn sau, tiếp theo là nhóm đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và ngắn nhất ở nhóm bệnh tiến triển, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

#### IV. BÀN LUẬN

**Tỷ lệ đáp ứng.** Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 7,9%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 36,5%. Như vậy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 44,4%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 84,1% và có 15,9% bệnh nhân có bệnh tiến triển sau điều trị.

Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về hiệu quả của phác đồ XELIRI với các kết quả thu được khác nhau. Theo Patt và cộng sự (2007), tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 50%, trong đó không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 71% và có 29% bệnh tiến triển [3].

Kết quả nghiên cứu của tác giả Moehler và cộng sự (2009) trên 46 bệnh nhân, tỷ lệ đáp ứng một phần là 29,4%, không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 70,6% và có 29,4% bệnh nhân tiến triển sau điều trị [6]. Như vậy, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của tác giả Moehler và thấp hơn của tác giả Patt. Tuy nhiên, có một điểm chung trong 2 nghiên cứu của tác giả nước ngoài đó là không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và tỷ lệ kiểm soát bệnh của 2 nghiên cứu này đều nhỏ hơn nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác nhau trên của thể giải thích như sau: các bệnh nhân ở các nước phương Tây có sự dung nạp với capecitabine rất kém so với bệnh nhân châu Á; dosự chông chéo về tác dụng phụ của irinotecan và capecitabine trên đường tiêu hóa nên không phải bệnh nhân nào cũng tuân thủ phác đồ điều trị tiêu chuẩn.

Tại Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu về hiệu quả của phác đồ XELIRI trong ung thư đại trực tràng. Tuy nhiên đã có nghiên cứu của Phạm Thị Quế (2019) về tác dụng của phác đồ Bevacizumab+XELIRI trong ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn: tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 9,1%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 50,9%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 60,0%. Các kết quả trên vượt trội hơn so với nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tác dụng của Bevacizumab khi kết hợp cùng với XELIRI.

**Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.** Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 11,2 tháng và trung vị là 10,3 tháng. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Moehler (2009) với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 11,4 tháng. Trong nghiên cứu của tác giả Patt, kết quả thu được là 9,4 tháng; thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi và Moehler. Khi sử dụng phác đồ Bevacizumab + XELIRI theo nghiên cứu của Phạm Thị Quế, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 12,1 tháng; cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Louvet đã nghiên cứu và nhận thấy mức độ đáp ứng và thời gian sống thêm không tiến triển của các bệnh nhân ung thư đại trực tràng có mối quan hệ rất mật thiết (OR là 0,655 và  $p < 0,001$ ) [7]. Một số nghiên cứu trong nước đều cho thấy mối liên quan giữa thời gian sống thêm không tiến triển với mức độ đáp ứng [8],[9].

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài nhất ở nhóm đáp ứng hoàn toàn, tiếp theo là

nhóm đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và ngắn nhất ở nhóm bệnh tiến triển. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Liên quan giữa thời gian sống thêm không tiến triển và số cơ quan di căn.** Thời gian sống thêm không tiến triển không có sự khác biệt giữa 2 nhóm di căn một cơ quan và di căn nhiều cơ quan. Thời gian sống thêm không tiến triển của 2 nhóm lần lượt là 10,9 tháng và 11,9 tháng với  $p=0,409$ , không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Đỗ Huyền Nga.

## V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu sau 4 đợt điều trị tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ bệnh giữ nguyên, tỷ lệ bệnh tiến triển lần lượt là 46,4%; 51,2% và 2,4%. Sau 8 đợt điều trị các tỷ lệ này lần lượt là 46,4%; 39,7% và 15,9%.

Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là  $11,2 \pm 0,6$  tháng, trung vị là 10,3 tháng. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển liên quan có ý nghĩa thống kê với mức độ đáp ứng và không có liên quan với số cơ quan di căn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Hiếu (2015), Ung thư học, Nhà xuất bản Y học, 206-226, Hà Nội.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for

- 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, **68(6)**, 394–424.
3. Patt Y.Z., Lee F.-C., Liebmann J.E., et al. (2007). Capecitabine plus 3-weekly irinotecan (XELIRI regimen) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: phase II trial results. Am J Clin Oncol, **30(4)**, 350–357.
4. Garcia-Alfonso P., Alvarez S., Munoz A., et al. (2016). Safety and efficacy of first-line XELIRI with or without bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: Analysis of two phase II studies. Journal of Clinical Oncology.
5. Sukumaran S., Pavlakis N., Pittman K.B., et al. (2009). Capecitabine and irinotecan (XELIRI) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): A systematic review of controlled clinical trials. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, **27(15\_suppl)**, e15100.
6. Moehler M., Sprinzl M.-F., Abdelfattah M., et al. (2009). Capecitabine and irinotecan with and without bevacizumab for advanced colorectal cancer patients. World J Gastroenterol, **15(4)**, 449–456.
7. M.D C., Gramont A., Tournigand C., et al. (2001). Correlation between progression free survival and response rate in patients with metastatic colorectal carcinoma. Cancer, **91**, 2033–2038.
8. Phạm Thị Quế (2019), Đánh giá kết quả phác đồ Bevacizumab-XELIRI trong điều trị bước 1 ung thư dạ trực tràng giai đoạn muộn, Luận văn Chuyên khoa II, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
9. Lê Văn Quang and Trần Quốc Hùng (2018). Đánh giá kết quả hóa trị liệu ung thư đại trực tràng giai đoạn tiến triển tại trung tâm Ung Bướu Bệnh viện 19-8. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, **3**, 98–106.

## XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN MỘT SỐ VÙNG TRỌNG ĐIỂM CỦA GEN G6PD Ở BỆNH NHÂN THIẾU HỤT ENZYME G6PD

Trần Thị Mai Anh<sup>1,2</sup>, Lê Thị Phương<sup>1</sup>, Trần Huy Thịnh<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Việt<sup>1</sup>, Trần Văn Khánh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Thiếu G6PD là bệnh lý về enzyme di truyền phổ biến nhất ở người. Bệnh gây nên bởi đột biến gen G6PD. Đa số các trường hợp thiếu hụt enzyme G6PD không có triệu chứng hoặc chỉ biểu hiện nhẹ như vàng da sơ sinh. Tuy nhiên, khi tiếp xúc với các tác nhân oxy hóa như một số loại thuốc, hóa chất, thức ăn có tính oxy hóa cao có thể dẫn đến các hội chứng lâm sàng biểu hiện bằng những cơn tan máu. Điều trị bệnh tạm thời dừng lại ở điều trị triệu chứng vì vậy phát hiện sớm nhằm tư vấn giúp nâng cao chất lượng sống cho

người bệnh, phòng tránh được các biến chứng có thể xảy ra. Nghiên cứu được tiến hành nhằm phát hiện các đột biến vùng trọng điểm của gen G6PD (exon 9 đến exon 12) ở bệnh nhân thiếu hụt enzyme G6PD bằng kỹ thuật giải trình tự gen. Kết quả xác định được 43/50 bệnh nhân có đột biến vùng trọng điểm gen G6PD (chiếm 86%) gồm 5 dạng đột biến gây bệnh là Canton (c.1376G>T), Viangchan (c.871G>A), Kaipping (c.1388G>A), Union (c.1360C>T), Chinese-5 (c.1024C>T) và một dạng đột biến im lặng (c.1311C>T).

**Từ khóa:** đột biến gen G6PD, thiếu enzyme G6PD.

### SUMMARY

#### MUTATION ANALYSIS IN KEY REGION OF G6PD GENE IN PATIENTS WITH GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY

Deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) is the most common enzyme deficiency in humans and caused by many different local variants with point mutations in the X-linked G6PD gene.

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội,  
<sup>2</sup>Bệnh viện Phụ sản Trung Ương  
Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Khánh  
Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn  
Ngày nhận bài: 1.7.2020  
Ngày phản biện khoa học: 3.8.2020  
Ngày duyệt bài: 12.8.2020

G6PD-deficient patients are mostly asymptomatic, but they can develop severe jaundice during the neonatal period and acute hemolytic anemia after exposure to oxidative stress. Our study detect G6PD mutations of 50 patients in hot-spot area, including exon 9, 10, 11, 12 by direct sequencing method. 5 mutation types were detected including Canton (c.1376G>T), Viangchan (c.871G>A), Kaipping (c.1388G>A), Union (c.1360C>T), Chinese-5 (c.1024C>T) and a silent mutation (c.1311C>T).

**Keywords:** G6PD mutation, G6PD deficiency.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Glucose - 6 - phosphatase dehydrogenase (G6PD) là enzyme then chốt mở đầu cho chu trình pentose phosphate trong chuyển hóa glucose, oxy hóa Glucose-6-phosphate thành 6-phosphogluconolactone, đồng thời chuyển NADP + (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) thành NADPH. Trong tế bào hồng cầu, NADPH tham gia vào phản ứng chuyển glutathione từ dạng oxy hóa thành dạng khử - giúp bảo vệ các nhóm sulphhydryl của hemoglobin và màng tế bào hồng cầu khỏi các tác nhân oxy hóa. Hồng cầu của người bị thiếu G6PD sẽ bị tán huyết nhanh chóng dưới tác dụng của các tác nhân oxy-hoá [1].

Enzyme G6PD là sản phẩm mã hóa của gen G6PD nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể giới tính X tại vị trí Xq28 gồm 13 exon và 12 intron. Đột biến trên gen G6PD dẫn đến giảm hoặc ngừng quá trình tổng hợp enzyme, gây ra bệnh thiếu enzyme G6PD.

Vàng da ở trẻ sơ sinh, thiếu máu huyết tán cấp tính và thiếu máu huyết tán mạn tính là những biểu hiện lâm sàng của bệnh. Tuy nhiên, những biến chứng nguy hiểm của bệnh có thể được giảm đáng kể bằng cách sàng lọc trẻ sơ sinh ở những khu vực có tần suất mắc bệnh cao giúp phát hiện sớm những trẻ bị thiếu enzyme G6PD, kết hợp với việc nâng cao hiểu biết của người dân trong chăm sóc người bệnh, điều chỉnh chế độ dinh dưỡng và sinh hoạt hợp lý, tránh các loại thực phẩm, thuốc và hóa chất có tính oxy hóa cao [1].

Đến nay, hơn 200 đột biến đã được xác định, trong đó hầu hết là đột biến thay thế một nucleotide, phân bố dọc 12 exon của gen, exon 1 không mã hóa [2],[3]. Tỷ lệ bệnh và các dạng đột biến gen G6PD cũng có sự khác nhau khá lớn giữa các chủng tộc và vùng lãnh thổ. Các báo cáo cũng cho thấy điểm nóng đột biến (hot spot) ở các nước châu Á là ở exon 9, 11, 12 [4],[5],[6]. Tuy nhiên vẫn còn rất ít các nghiên cứu, báo cáo về vấn đề này ở Việt Nam. Vì vậy để đóng góp vào cơ sở dữ liệu các đột biến gây bệnh thiếu enzyme G6PD và phục vụ thiết lập các công cụ chẩn đoán phân tử, chúng tôi thực

hiện đề tài: "Xác định đột biến trên exon 9, 10, 11, 12 của gen G6PD ở bệnh nhân thiếu hụt enzyme G6PD bằng kỹ thuật giải trình tự gen"

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng.** 50 bệnh nhi dân tộc Kinh được chẩn đoán thiếu enzyme G6PD tại bệnh viện Nhi Trung Ương trong thời gian từ tháng 6/2019 đến 9/2019 dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng và hóa sinh với hoạt độ enzyme G6PD dưới 200 U/10<sup>12</sup> hồng cầu.

### 2. Phương pháp

**2.1. Tách chiết DNA.** DNA được tách từ bạch cầu máu ngoại vi bằng kit Wizard Genomic DNA purification của hãng Promega. Quy trình tiến hành theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

**2.2. Kỹ thuật PCR (Polymerase Chain Reaction).** Kỹ thuật PCR được sử dụng để khuếch đại exon 9, 10, 11,12 của gen G6PD với 3 cặp mồi được thiết kế đặc hiệu.

Thành phần của phản ứng PCR (thể tích 10µl) gồm: 1µl DNA mẫu, 0.5 µl mỗi xuôi 10 pM/µl và 0.5 µl mỗi ngược 10 pM/µl, GoTaq G2 Hot Start master mix (2X) 5 µl, H<sub>2</sub>O 3µl. Chu trình nhiệt của phản ứng PCR: 94°C/2phút, 35 chu kỳ nhiệt [94°C/30 giây, 60°C/25 giây, 72°C/40 giây], 72°C/ 5 phút. Bảo quản mẫu ở 4°C.

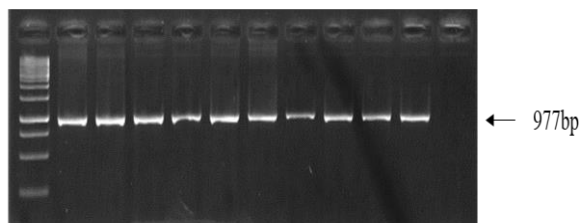
**2.3. Kỹ thuật giải trình tự gen.** Sản phẩm PCR sẽ được tiến hành giải trình tự gen Sanger trên máy ABI 3500 Genetic Analyzer sử dụng bộ kit BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing. Quy trình tiến hành theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Kết quả giải trình tự của bệnh nhân được so sánh với trình tự chuẩn trên ngân hàng gen (genbank NG\_009015) bằng phần mềm CLC main workbench.

**3. Đạo đức nghiên cứu.** Nghiên cứu tuân thủ chặt chẽ theo đạo đức nghiên cứu Y học. Các thông tin về bệnh nhân và kết quả chẩn đoán hoàn toàn được đảm bảo bí mật.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Kết quả phản ứng PCR

MK 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (+) (-)



**Hình 1. Hình ảnh PCR đại diện khuếch đại exon 9, 10 của gen G6PD.**

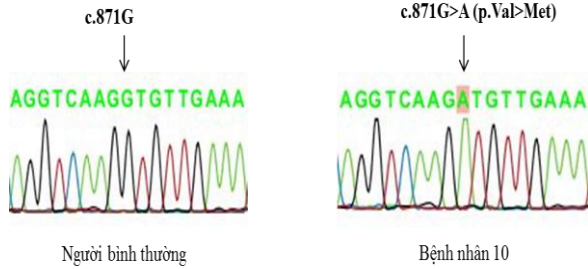
MK: marker 1kb; (+): chứng dương (mẫu

người bình thường); (-): chứng âm (mẫu nước); 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9: mẫu bệnh nhân

Sản phẩm PCR thu được chỉ có 1 băng đặc hiệu, rõ nét, kích thước 977 bp, phù hợp kích thước đoạn gen cần khuếch đại, không có sản phẩm phụ, đảm bảo cho phản ứng giải trình tự để phát hiện đột biến.

**2. Kết quả xác định đột biến điểm bằng kỹ thuật giải trình tự gen**

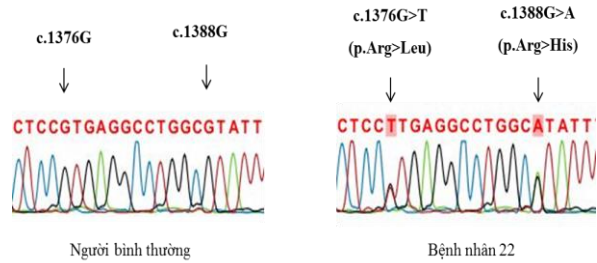
Kết quả giải trình tự exon 9



**Hình 2. Hình ảnh giải trình tự đột biến Viangchan trên exon 9 của gen G6PD**  
**Nhận xét:** Vị trí c.871 trình tự nucleotid của

Genbank là G, trong khi đó vị trí này ở bệnh nhân số 10 có trình tự là A. Sự thay đổi trên làm thay đổi bộ ba mã hóa acid amin tại codon 291 từ Valin thành Methionin.

**Kết quả giải trình tự exon 12**



**Hình 3. Hình ảnh giải trình tự đột biến Canton và Kaipping trên exon 12 của gen G6PD**

**Nhận xét:** Tại vị trí c.1376 và vị trí c.1388 trình tự nucleotid của Genbank đều là G, ở bệnh nhân số 22 vị trí này có trình tự lần lượt là T và A. Sự thay đổi trên làm thay đổi bộ ba mã hóa acid amin Arginin tại codon 459 và codon 463 thành Leucin và Histidin.

**Bảng 3.1 Kết quả xác định đột biến trên 4 exon 9, 10, 11, 12 của gen G6PD**

Tên đột biến	Vị trí đột biến	Biến đổi acid amin	Exon	Số lượng	Phần trăm	Hoạt độ enzym (U/10 <sup>12</sup> HC)
Viangchan	c.871G>A	291Val→Met	9	14	28	10.5-99.2
Chinese-5	c.1024C>T	342Leu→Phe	9	1	2	86.6
Union	c.1360C>T	454Arg→Cys	11	6	12	1-152
Canton	c.1376G>T	459Arg→Leu	12	14	28	9.7-45.7
Kaipping	c.1388G>A	463Arg → His	12	7	14	21.4-72.8
Canton+Kaipping	c.1376G>T c.1388G>A	459Arg→Leu 463Arg → His	12	1	2	32.7
Chưa xác định				7	14	13.3-49.7
<b>Tổng số</b>				<b>50</b>	<b>100</b>	

**Nhận xét:** Nghiên cứu xác định được đột biến của 43/50 trường hợp (chiếm 86%). 5 dạng đột biến gây bệnh được tìm thấy trên exon 9, 11, 12. Đột biến Canton và Viangchan chiếm tỷ lệ cao. Tiếp theo là các đột biến Kaipping, Union, Chinese-5. 1 trường hợp có hai đột biến Canton và Kaipping.

Ngoài ra, trong nghiên cứu ghi nhận 16 đối tượng có vị trí biến đổi nucleotide số c.1311C>T ở exon 11. Trong đó 14 trường hợp biến đổi này tồn tại song song cùng biến đổi c.871G>A, 1 trường hợp có c.1360C>T và c.1311C>T. 1 trường hợp mới chỉ ghi nhận biến đổi c.1311C>T.

**IV. BÀN LUẬN**

Với 3 mỗi được thiết kế đặc hiệu cho 4 exon trọng điểm trên gen G6PD (exon 9 đến exon 12), bằng phản ứng PCR và giải trình tự Sanger nghiên cứu đã xác định được đột biến của 43/50 trường hợp tương đương với 86% đối tượng

tham gia. Các đột biến tập trung hầu hết tại exon 9, 11, 12. Không có đột biến nào được tìm thấy trên exon 10. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước đây, cho thấy exon 9, 11, 12 là những exon trọng điểm chứa nhiều dạng đột biến G6PD hay gặp ở người Việt Nam [4],[5],[6].

5 dạng đột biến gây bệnh được xác định trong nghiên cứu là Canton (c.1376G>T), Viangchan (c.871G>A), Kaipping (c.1388G>A), Union (c.1360C>T), Chinese-5 (c.1024C>T). Tất cả đều là các đột biến đã được công bố qua các báo cáo quốc tế và đều đã được thống kê trong các nghiên cứu trước tại Việt Nam. Hai đột biến hay gặp nhất trong nghiên cứu là Canton và Viangchan với tỷ lệ đều là 28%. Kết quả này tương đồng với kết quả của nhóm nghiên cứu Đặng Thị Lan Anh tại thành phố Hồ Chí Minh hay nghiên cứu của Matsuoka và cộng sự tại Lâm Đồng cũng cho thấy Viangchan và Canton là hai

đột biến phổ biến trong nhóm dân tộc Kinh tại Việt Nam [5],[7]. Đây cũng là các đột biến phổ biến ở một số nước thuộc khu vực Đông Nam Á như Lào, Thái Lan, Campuchia [8],[9]. Các đột biến gặp với tỷ lệ thấp hơn là Kaipping, Union với tỷ lệ lần lượt 14% và 12%. Chỉ có 1 trường hợp mang đột biến Chinese-5.

Ngoài ra, trong nghiên cứu có 16 đối tượng trong nghiên cứu ghi nhận có vị trí biến đổi nucleotide số c.1311C>T ở exon 11. Do bộ ba TAC → TAT cùng mã hoá cho acid amin Tyrosine, biến đổi này được coi là không ảnh hưởng đến sự mã hóa acid amin trong cấu trúc G6PD. Đặc biệt là 14 trường hợp đột biến dạng Viangchan (c.871G>A) thì cả 14 trường hợp đó đều có biến đổi ở vị trí c.1311C>T. Mỗi liên kết giữa Viangchan và c.1311C>T cũng đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu trước đó [4],[6],[7],[8]. Sự tồn tại song song đột biến Union (c.1360C>T) và c.1311C>T gặp ở 1 trường hợp trong nghiên cứu.

Có 1 trường hợp nữ có hai đột biến dị hợp tử Canton (c.1376G>T) và Kaiping (c.1388G>A). Hai đột biến này đều thuộc phân lớp II và có vị trí tương đối gần nhau trên exon 12. Đột biến Canton làm thay đổi bộ ba mã hóa cho acid amin Arginine ở vị trí 459 thành bộ ba mã hóa cho acid amin Leucine và đột biến Kaiping làm thay đổi acid amin mã hóa cho Arginine ở vị trí 463 thành bộ ba mã hóa cho Histidine. Hiệu quả của G6PD trên hoạt tính xúc tác của enzyme thay đổi theo khả năng tích điện, tính phân cực của protein này. Arginine có một nhóm guanidinium ở vị trí delta và thuộc nhóm acid amin có gốc R tích điện dương. Leucine là một acid amin có gốc R không phân cực. Việc thay thế này có nghĩa là gốc R tích điện dương và phân cực không còn nữa. Điều đó đã làm giảm hơn 95% hoạt tính của enzyme. Histidine là một acid amin được xếp cùng nhóm với Arginine nhưng công thức cấu tạo có dị vòng imidazol ở vị trí beta, không giống với Arginine. Việc thay thế arginin thành histidine tại codon 463 trong đột biến Kaiping (c.1388G>A) làm giảm 70 – 90% hoạt tính của enzyme G6PD. Cụ thể với trường hợp có chứa hai đột biến này hoạt độ enzym đo được là 32.7 U/10<sup>12</sup>HC.

Có 7 mẫu chưa xác định được đột biến qua khảo sát trên các exon 9, 10, 11, 12. Những trường hợp này có hoạt độ enzyme tương đối thấp dao động trong khoảng từ 13.3 đến 49.7 U/10<sup>12</sup>HC. Các đột biến gây bệnh trên các trường hợp này có thể được xác định được khi khảo sát trên các exon còn lại của gen G6PD. Điều này cho thấy vẫn rất cần những thăm dò được tiến

hành với cỡ mẫu lớn và trên toàn bộ gen G6PD. Từ đó có thể xây dựng bản đồ phân bố các đột biến tại Việt Nam là cơ sở dữ liệu phục vụ cho nghiên cứu, sàng lọc bệnh ở những khu vực có tần suất mắc bệnh cao giúp cho công tác phòng bệnh hiệu quả và giảm đáng kể các nguy cơ xảy ra các biến chứng nguy hiểm của bệnh như tan máu đồng thời tạo điều kiện thuận lợi cho công tác tư vấn di truyền bệnh.

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ phát hiện đột biến trong nghiên cứu là 43/50 (chiếm 86%). 5 loại đột biến gây bệnh ghi nhận lần lượt là Canton (c.1376G>T), Viangchan (c.871G>A), Kaipping (c.1388G>A), Union (c.1360C>T), Chinese-5(c.1024C>T). 1 trường hợp nữ có đồng thời hai đột biến gây bệnh Canton (c.1376G>T) và Kaiping (c.1388G>A). 16 trường hợp ghi nhận có biến đổi nucleotide vị trí số c.1311C>T.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R.** Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(2):373-393.
- Minucci A, Moradkhani K, Hwang MJ, Zuppi C, Giardina B, Capoluongo E.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: Review of the "old" and update of the new mutations. *Blood Cells Mol Dis.* 2012;48(3):154-165.
- Gómez-Manzo S, Marcial-Quino J, Vanoye-Carlo A, et al.** Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase: Update and Analysis of New Mutations around the World. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12).
- Iwai K, Hirono A, Matsuoka H, et al.** Distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations in Southeast Asia. *Hum Genet.* 2001;108(6):445-449.
- Hue NT, Anh DT, Trinh HLT, Hoang PN.** Common mutations in G6PD of Vietnamese-Kinh deficient patients. *Afr J Biotechnol.* 2013;12(12).
- Trần Thị Chính, Nguyễn Thị Ngọc Dao, Kaoru Nishiyama (2003).** Phát hiện thiếu hụt G6PD và phân tích các dạng đột biến gen của nó ở một số trường hợp thuộc các dân tộc Kinh, Mường, Ráclay và Tày ở Hà Nội, Hoà Bình, và Khánh Hoà, Tạp chí nghiên cứu y học, 3, 98-104.
- Matsuoka H, Thuan DTV, van Thien H, et al.** Seven different glucose-6-phosphate dehydrogenase variants including a new variant distributed in Lam Dong Province in southern Vietnam. *Acta Med Okayama.* 2007;61(4):213-219.
- Nuchprayoon I, Sanpavat S, Nuchprayoon S.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Thailand: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common deficiency variant in the Thai population. *Hum Mutat.* 2002;19(2):185.
- Louicharoen C, Nuchprayoon I.** G6PD Viangchan (871G>A) is the most common G6PD-deficient variant in the Cambodian population. *J Hum Genet.* 2005;50(9):448-452.

# THỬ NGHIỆM SẢN XUẤT MẪU NƯỚC TIỂU GIẢ ĐỊNH ĐÔNG KHÔ DÙNG TRONG NGOẠI KIỂM VI SINH

Vũ Quang Huy<sup>1,2,3</sup>, Vũ Minh Hữu<sup>1</sup>, Lê Văn Chương<sup>1,3</sup>,  
Huỳnh Minh Tuấn<sup>1,2</sup>, Trần Diệp Tuấn<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu thử nghiệm sản xuất mẫu nước tiểu giả định đông khô chứa tác nhân gây bệnh là *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*. Đánh giá tính đồng nhất và độ ổn định của bộ mẫu đã sản xuất dựa theo hướng dẫn của ISO 13528 và ISO Guide 35. **Đối tượng:** Mẫu nước tiểu giả định được sản xuất bằng phương pháp đông khô, sử dụng chất phụ gia sucrose 5% giúp bảo quản vi khuẩn. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm, đánh giá tính đồng nhất và độ ổn định của mẫu nước tiểu giả định đông khô chứa tác nhân gây nhiễm khuẩn đường tiết niệu (NKĐTN) qua quá trình lưu trữ ở những thời điểm khác nhau. Thử nghiệm sản xuất bộ mẫu nước tiểu giả định đông khô chứa tác nhân gây bệnh. Sử dụng kiểm định so sánh một trung bình (Oneway ANOVA) và phép kiểm T-test đánh giá tính đồng nhất, độ ổn định của 2 bộ mẫu nước tiểu đã sản xuất. **Kết quả:** Nghiên cứu về chất phụ gia sucrose 5% bảo vệ tế bào vi khuẩn *E. coli* và *E. faecalis* tồn tại ở điều kiện đông khô trong môi trường nước tiểu giả định đã ghi nhận mật độ Log<sub>10</sub> (CFU/mL) trước đông khô của *E. coli*, *E. faecalis* (mức NKĐTN, mức nghi ngờ NKĐTN, mức không NKĐTN) lần lượt là 7,22 ± 0,04 (L.A1), 5,63 ± 0,04 (L.A2), 4,10 ± 0,03 (L.A3), 7,06 ± 0,04 (L.B1), 5,50 ± 0,02 (L.B2), 4,10 ± 0,04 (L.B3). Sau khi đông khô, đánh giá tính đồng nhất: L.A1: 6,32 ± 0,01, L.A2: 4,71 ± 0,02, L.A3: 3,19 ± 0,01, L.B1: 6,41 ± 0,01, L.B2: 4,85 ± 0,02, L.B3: 3,47 ± 0,01 (F<sub>thực nghiệm</sub> < F<sub>lý thuyết</sub> và p value > 0.05). Mẫu đông khô bảo quản ở 2-8 độ C và được đánh giá ổn định tại các thời điểm sau 2,4,6,8,10,12 tuần (T<sub>thực nghiệm</sub> < T<sub>lý thuyết</sub> và p value > 0.05). **Kết luận:** Qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi đã đánh giá bộ mẫu đạt chất lượng theo ISO 13528; ISO Guide 35 với hai tiêu chí tính đồng nhất và độ ổn định. Sản xuất được hai bộ mẫu dùng trong ngoại kiểm với ba mức nồng độ (NKĐTN, nghi ngờ NKĐTN và không NKĐTN) được đánh giá tại các thời điểm sau 2,4,6,8,10,12 tuần trong điều kiện 2-8 độ C. Mẫu đủ điều kiện để tiếp tục dùng đánh giá chất lượng các phòng xét nghiệm (PXN).

**Từ khóa:** Ngoại kiểm tra chất lượng, nước tiểu giả định.

## SUMMARY

### EXPERIMENTING TO PRODUCE LYOPHILIZED URINE ASSUMES USED IN MICROBIOLOGY EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT

**Objectives:** Experimental research to produce lyophilized urine assumes containing pathogens is *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*. Evaluate the homogeneity and stability of test production sets based on the instructions of ISO 13528 and ISO Guide 35. **Subjects:** Urine assumes produced by freeze-drying, using a 5% sucrose additive to help preserve bacteria. **Research methodology:** Experimental research, assessing the homogeneity and stability of frozen lyophilized urine samples containing pathogens through storage at different times. Experimental production of urine samples assuming the causative agent. Using an average comparison test (Oneway ANOVA) and T-test to assess the homogeneity and stability of two sets of urine samples produced. **Results:** The study of 5% sucrose additive that protects *E.coli* and *E.faecalis* cells that survive in lyophilized conditions in presumptive urine environment has recorded the density of Log<sub>10</sub> (CFU / mL) before lyophilization of *E. coli*, *E. faecalis* (pathological level, suspected pathological level, non-pathological level) respectively 7.22 ± 0.04 (L.A1), 5.63 ± 0.04 (L.A2), 4.10 ± 0.03 (L.A3), 7.06 ± 0.04 (L.B1), 5.50 ± 0.02 (L.B2), 4.10 ± 0.04 (L.B3). After freeze-drying, assessing homogeneity: L.A1: 6.32 ± 0.01, L.A2: 4.71 ± 0.02, L.A3: 3.19 ± 0.01, L.B1: 6.41 ± 0.01, L.B2: 4.85 ± 0.02, L.B3: 3.47 ± 0.01 (F<sub>experimental</sub> < F<sub>theory</sub> and p value > 0.05). Lyophilized samples were stored at 2-8°C and were assessed to be stable at the time after 2,4,6,8,10,12 weeks (F<sub>experimental</sub> < F<sub>theory</sub> and p value > 0.05). **Conclusion:** Through the research results, we have assessed the sample set to be qualified according to ISO 13528; ISO Guide 35 with two criteria of uniformity and stability. Produced two sets of samples used for External Quality Assessment with three levels of pathological, suspected, and non-pathological concentrations assessed at 2,4,6,8,10,12 weeks at the condition of 2- 8°C. Samples are eligible for continued quality assessment of laboratories.

**Key words:** EQA (External Quality Assessment), urine assumes.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (NKĐTN) là một trong những nhiễm khuẩn thường gặp ở người bệnh điều trị. Theo nghiên cứu của Lê Thị Anh Thư năm 2007 cho thấy NKĐTN chiếm 13% trong số những người bệnh nhiễm khuẩn tại bệnh viện Chợ Rẫy với trực khuẩn hiếu khí gram âm. Trong đó, những vi khuẩn thường gặp nhất

<sup>1</sup>Đại học Y Dược TP.HCM.

<sup>2</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM.

<sup>3</sup>Trung tâm Kiểm chuẩn Chất lượng Xét nghiệm Y học - Đại học Y Dược TP.HCM.

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Quang Huy

Email: drvuquanghuy@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 5.8.2020

Ngày duyệt bài: 13.8.2020

là E. coli (42%), Enterococcus spp (17%), Klebsiella spp (12,8%), Pseudomonas spp (8,2%) và Acinetobacter spp (5,6%)[1]. Một trong những tiêu chuẩn để chẩn đoán xác định NKĐTN được thực hiện phổ biến hiện nay tại các cơ sở khám chữa bệnh là cấy nước tiểu tìm vi khuẩn gây bệnh. Tuy nhiên vấn đề cần được quan tâm là cấy nước tiểu tìm vi khuẩn gây bệnh tại các cơ sở khám chữa bệnh có đáng tin cậy không. Để có được kết quả đảm bảo độ tin cậy, bên cạnh việc tiến hành nội kiểm chất lượng xét nghiệm thì các phòng xét nghiệm (PXN) cũng cần tham gia chương trình ngoại kiểm chất lượng xét nghiệm theo hướng dẫn tại Thông tư số 01/2013/TT-BYT của Bộ Y Tế. Tại Việt Nam, những năm gần đây việc kiểm tra, giám sát đảm bảo chất lượng xét nghiệm đã được chính phủ đặc biệt quan tâm thông qua việc phê duyệt đề án "Tăng cường năng lực hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm y học giai đoạn 2016-2020/QĐ316-TTg. Bên cạnh đó, nhu cầu tham gia ngoại kiểm xét nghiệm vi sinh thực tế của các PXN có triển khai vi sinh là rất lớn, chiếm khoảng 60% nhu cầu tham gia ngoại kiểm và đánh giá chất lượng năm 2015 tại các PXN thuộc Trung tâm Kiểm chuẩn Chất lượng Xét nghiệm Y học - Đại học Y Dược TP.HCM [2]. Để có thể kiểm tra chất lượng xét nghiệm giữa các PXN thì cần phải có một mẫu chuẩn đạt tiêu chuẩn [3],[4]. Các mẫu chuẩn thường dùng trong ngoại kiểm hiện nay ở nước ta đa số được nhập khẩu từ thị trường nước ngoài với chi phí cao, thủ tục phức tạp, việc vận chuyển và bảo quản rất khó đảm bảo về mặt chất lượng. Vì thế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài "Nghiên cứu thử nghiệm sản xuất mẫu nước tiểu giả định bằng phương pháp đông khô ứng dụng trong chương trình ngoại kiểm chất lượng vi sinh" với 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá tính đồng nhất và độ ổn định của bộ mẫu đã sản xuất thử nghiệm theo ISO 13528 và ISO Guide 35.*

2. *Xây dựng qui trình sản xuất bộ mẫu nước tiểu giả định bằng phương pháp đông khô ứng dụng trong chương trình ngoại kiểm chất lượng vi sinh.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Mẫu nước tiểu giả định được sản xuất bằng phương pháp đông khô. Nghiên cứu chất phụ gia sucrose 5% giúp bảo quản vi khuẩn ở điều kiện đông khô trong môi trường nước tiểu giả định.

Mẫu này được tiến hành nghiên cứu với chủng vi khuẩn thuần của Bộ chủng chuẩn vi sinh vật của Mỹ (ATCC). Đây cũng là chủng được

chọn trên những chủng thuộc nhóm tác nhân gây NKĐTN thường gặp tại Việt Nam: E. coli, E. faecalis [1]. Cơ chất nền của mẫu nước tiểu giả định bao gồm: KCl, NaCl,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{NaNO}_2$ , bột tạo màu, sucrose, nước cất.

**Đối tượng và thời gian:** Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Kiểm chuẩn Chất lượng Xét nghiệm Y học - Đại học Y Dược TP.HCM (ISO 9001-2015 do tổ chức AJA (Anh Quốc)). Thời gian nghiên cứu từ tháng 09/2019 đến tháng 03/2020.

**Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Chủng vi khuẩn đưa vào thử nghiệm theo tiêu chuẩn của Mỹ (ATCC).

Mẫu sau khi được sản xuất không chứa vi sinh vật tạp nhiễm.

Mẫu sau khi được sản xuất phải đảm bảo nồng độ vi khuẩn đạt mục tiêu đề ra, hoạt tính sinh học của vi khuẩn không thay đổi so với ban đầu.

**Tiêu chuẩn loại mẫu:** Mẫu sau khi được sản xuất bị tạp nhiễm.

### Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm.

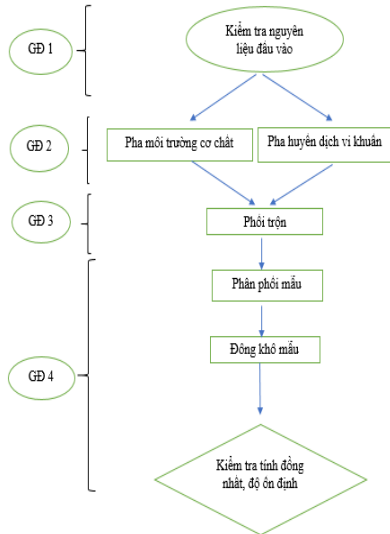
Tạo 2 bộ mẫu, mỗi bộ mẫu gồm 3 lô: (ký hiệu và giải thích L.A1: E. coli mức nồng độ cao (NKĐTN), L.A2: E. coli mức nồng độ trung bình (nghi ngờ NKĐTN), L.A3: E. coli mức nồng độ thấp (không NKĐTN); L.B1: E. faecalis mức nồng độ cao (NKĐTN), L.B2: E. faecalis mức nồng độ trung bình (nghi ngờ NKĐTN), L.B3: E. faecalis mức nồng độ thấp (không NKĐTN).

**Đánh giá tính đồng nhất và độ ổn định:** Đánh giá bộ mẫu chứa E. coli và E. faecalis có tính đồng nhất bằng cách căn cứ vào ( $F_{\text{thực nghiệm}} < F_{\text{lý thuyết}}$ ), kiểm định Oneway Anova so sánh một trung bình. Mẫu đông khô được bảo quản ở 2 - 8°C. Mẫu được đánh giá tại các thời điểm sau 2, 4, 6, 8, 10, 12 tuần, kiểm định t không bắt cặp (T-tests) với hai phương sai gần bằng nhau. Đánh giá đồng nhất  $F_{\text{thực nghiệm}} < F_{\text{lý thuyết}}$ ; p value > 0.05 → Kết luận đồng nhất. Đánh giá ổn định  $T_{\text{thực nghiệm}} < T_{\text{lý thuyết}}$ ; p value > 0.05 → kết luận ổn định.

**Cỡ mẫu.** Để bộ mẫu ngoại kiểm vi sinh nước tiểu giả định đông khô với 3 mức nồng độ là cao, trung bình, thấp được sử dụng trong ngoại kiểm chất lượng đáp ứng được các tiêu chí đánh giá tính đồng nhất và độ ổn định theo các quy định và hướng dẫn của tiêu chuẩn ISO 13528:2015; ISO 35:2006.

Số lượng mẫu dùng trong quá trình đánh giá: Tính đồng nhất 10 mẫu/lô:  $10 \times 6$  (lô) = 60 mẫu. Độ ổn định 3 mẫu/lô/thời điểm đánh giá:  $3 \times 6$  (lô)  $\times 6$  (thời điểm đánh giá) = 108 mẫu. Cỡ mẫu được tính cho cả quy trình nghiên cứu:  $n = 60 + 108 = 168$  mẫu.

**Tiến trình thực hiện:** Chuẩn bị nguyên liệu và sản xuất bộ mẫu ngoại kiểm vi sinh nước tiểu giả định đông khô: thực hiện theo quy trình.



Quy trình nghiên cứu sản xuất thử nghiệm mẫu bệnh phẩm giả định gồm 4 giai đoạn:  
(căn cứ theo các hướng dẫn của ISO Guide 34:2000 về yêu cầu cần thiết của nhà sản xuất mẫu chuẩn)

**Kỹ thuật xét nghiệm:**

**Định danh vi khuẩn:** Sử dụng nguyên lý của Mac Faddin, cụ thể sử dụng bộ kit thương phẩm có sẵn trên thị trường là bộ Kit API (Biomérieux) để định danh vi khuẩn gồm các bước: chuẩn bị vi khuẩn, pha huyền dịch vi khuẩn bằng NaCl 0.9% có độ đục là 0.5 MacFarland, cho huyền dịch vào giếng của bộ kit. Nhỏ đầu vào 1 số giếng quy định theo protocol của hãng. Ủ bộ kit ở 36°C ± 2 trong 18 – 24 giờ. Đọc kết quả. Lưu ý một số hướng dẫn riêng biệt cho vi khuẩn cụ thể theo nhà sản xuất.

Xác định nồng độ vi khuẩn trên mẫu bệnh phẩm giả định.

**Phương pháp đếm sống:**

**Bước 1:** Mẫu được pha loãng tuần tự thành dãy các nồng độ thập phân 10<sup>-1</sup> đến 10<sup>-7</sup>. Mỗi bậc pha loãng là 10<sup>-1</sup> được thực hiện bằng cách dùng 1mL mẫu (hoặc dung dịch có độ pha loãng trước đó) thêm vào 9 mL nước muối NaCl 0.9% vô trùng. Sau khi vortex kỹ sẽ có độ pha loãng 10<sup>-1</sup>. Tiếp tục thao tác tương tự như trên cho đến khi thu được các dung dịch có nồng độ từ 10<sup>-2</sup> đến 10<sup>-7</sup>.

**Bước 2:** Dùng pipette và đầu tip vô trùng, thao tác vô trùng chuyển 0.1 mL dung dịch chứa vi khuẩn vào đĩa chứa môi trường phân lập thích hợp (BA). Mỗi nồng độ pha loãng được cấy lập lại 2 đĩa Petri. Dùng que gạt vô trùng gạt đều cho đến khi dung dịch thấm đều trên bề mặt thạch. Tiến hành trong tủ cấy vô trùng. Ủ 35-37

độ C trong 24 giờ.

**Bước 3:** Sau khoảng thời gian trên, đếm số khuẩn lạc mọc trên đĩa thạch. Để có kết quả chính xác, chỉ đếm các đĩa chứa số khuẩn lạc từ 15 đến 300 khuẩn lạc. Số khuẩn lạc trung bình có trong 1 mL mẫu được tính bằng công thức :

$$N = \frac{\sum c}{V(n1+0,1n2)d} \times 100$$

Trong đó:

N là số vi sinh vật trong mẫu thử, tính bằng đơn vị hình thành khuẩn lạc trên mililit (CFU/mL)

ΣC là tổng số khuẩn lạc đặc trưng đếm được trên tất cả các đĩa Petri được giữ lại.

V là thể tích dịch cấy trên mỗi đĩa Petri, tính bằng mililit (mL).

n1 là số đĩa Petri được giữ lại ở độ pha loãng thứ nhất.

n2 là số đĩa Petri được giữ lại ở độ pha loãng thứ hai.

d là hệ số pha loãng tương ứng với độ pha loãng thứ nhất.

Vật liệu mẫu được kiểm tra theo tiêu chuẩn đầu vào của nhà sản xuất.

**Phân tích dữ liệu.** Dữ liệu được nhập và xử lý thống kê bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 và Stata 13.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Qua thời gian thu thập nguyên liệu, sản xuất thử nghiệm và đánh giá mẫu nước tiểu giả định đông khô. Kết quả đạt như sau:

**Bảng 1:** Kết quả đánh giá nguyên liệu ban đầu

TT	Mật độ vi khuẩn ban đầu Log <sub>10</sub> (CFU/mL)		
	Nồng độ cao (Mức NKĐTN)	Nồng độ trung bình (Mức nghi ngờ NKĐTN)	Nồng độ thấp (Mức không NKĐTN)
Trung bình E.coli	7,22	5,63	4,10
E.faecalis	7,06	5,50	4,10
Độ lệch chuẩn E.coli	0,04	0,04	0,03
E.faecalis	0,04	0,02	0,04

Như vậy, chúng tôi thu được bộ mẫu E. coli nồng độ cao có giá trị trung bình 7,22 ± 0,04, nồng độ trung bình có giá trị trung bình 5,63 ± 0,04 và nồng độ thấp có giá trị trung bình 4,10 ± 0,03. Bộ mẫu E. faecalis nồng độ cao có giá trị trung bình 7,06 ± 0,04, nồng độ trung bình có giá trị trung bình 5,50 ± 0,02 và nồng độ thấp có giá trị trung bình 4,10 ± 0,04.

**Bảng 2:** Kết quả đánh giá tính đồng nhất của 2 bộ mẫu nước tiểu giả định đồng khô

TT	Phân tích tính đồng nhất mật độ vi khuẩn $\text{Log}_{10}$ (CFU/mL)					
	L.A1	L.A2	L.A3	L.B1	L.B2	L.B3
Trung bình	6,32	4,71	3,19	6,41	4,85	3,47
Độ lệch chuẩn	0,010	0,021	0,010	0,010	0,015	0,009
$F_{\text{thực nghiệm}}$	2,72	0,39	0,81	1,66	0,98	0,90
$F_{\text{lý thuyết}}$	3,02					

Kết quả phân tích đánh giá tính đồng nhất của bộ mẫu L.A1, L.A2, L.A3, L.B1, L.B2, L.B3 (Bảng 2). Với  $F_{\text{thực nghiệm}}$ : L.A1: 2,72, L.A2: 0,39, L.A3: 0,81, L.B1: 1,66, L.B2: 0,98, L.B3: 0,90 <  $F_{\text{lý thuyết}}$ : 3,02 ((bậc tự do giữa các nhóm là 9 và bậc tự do nội bộ nhóm là 10). Các bộ mẫu L.A1, L.A2, L.A3, L.B1, L.B2, L.B3 đảm bảo tính đồng nhất.

**Bảng 3:** Kết quả đánh giá độ ổn định ( $\text{Log}_{10}$  (CFU/mL)) của bộ mẫu thứ nhất chứa *E. coli*

TT	Lô mẫu chứa <i>E. coli</i> qua các thời điểm											
	Đồng nhất			Tuần 2			Tuần 4			Tuần 6		
	L.A1	L.A2	L.A3	L.A1	L.A2	L.A3	L.A1	L.A2	L.A3	L.A1	L.A2	L.A3
Trung bình	6,32	4,71	3,19	6,32	4,71	3,19	6,32	4,71	3,19	6,31	4,70	3,19
Độ lệch chuẩn	0,010	0,022	0,010	0,010	0,020	0,014	0,010	0,016	0,013	0,013	0,014	0,009
$T_{\text{thực nghiệm}}$				-0,15	0,13	-0,71	0,06	0,68	-0,38	0,38	0,77	0,18
$T_{\text{lý thuyết}}$	2,06											

**Bảng 4:** Kết quả đánh giá độ ổn định ( $\text{Log}_{10}$  (CFU/mL)) của bộ mẫu thứ nhất chứa *E. coli*

TT	Lô mẫu chứa <i>E. coli</i> qua các thời điểm								
	Tuần 8			Tuần 10			Tuần 12		
	L.A1	L.A2	L.A3	L.A1	L.A2	L.A3	L.A1	L.A2	L.A3
Trung bình	6,31	4,70	3,19	6,31	4,70	3,19	6,31	4,70	3,19
Độ lệch chuẩn	0,011	0,019	0,008	0,008	0,017	0,007	0,009	0,019	0,016
$T_{\text{thực nghiệm}}$	0,80	0,88	0,30	1,07	1,13	0,69	1,21	1,32	0,78
$T_{\text{lý thuyết}}$	2,06								

Kết quả bộ mẫu chứa *E. coli* ở các mức nồng độ được đánh giá ở điều kiện nhiệt độ 2-8°C ở (Bảng 3,4), thể hiện kết quả các giá trị  $T_{\text{thực nghiệm}}$  tại các thời điểm đánh giá đều nhỏ hơn  $T_{\text{lý thuyết}} = 2,06$  (với bậc tự do là 24). Các lô mẫu chứa *E. coli* ở các mức nồng độ ổn định tại thời điểm nghiên cứu trong thời gian 12 tuần qua từng thời điểm.

**Bảng 5:** Kết quả đánh giá độ ổn định ( $\text{Log}_{10}$  (CFU/mL)) bộ mẫu thứ hai chứa *E. faecalis*

TT	Lô mẫu chứa <i>E. faecalis</i> qua các thời điểm											
	Đồng nhất			Tuần 2			Tuần 4			Tuần 6		
	L.B1	L.B2	L.B3	L.B1	L.B2	L.B3	L.B1	L.B2	L.B3	L.B1	L.B2	L.B3
Trung bình	6,41	4,85	3,48	6,41	4,85	3,47	6,41	4,85	3,47	6,41	4,85	3,47
Độ lệch chuẩn	0,010	0,015	0,009	0,005	0,009	0,007	0,005	0,013	0,006	0,006	0,011	0,006
$T_{\text{thực nghiệm}}$				-0,08	-0,13	0,33	0,23	0,05	0,65	0,38	0,34	0,71
$T_{\text{lý thuyết}}$	2,06											

**Bảng 6:** Kết quả đánh giá độ ổn định ( $\text{Log}_{10}$  (CFU/mL)) bộ mẫu thứ hai chứa *E. faecalis*

TT	Lô mẫu chứa <i>E. faecalis</i> qua các thời điểm								
	Tuần 8			Tuần 10			Tuần 12		
	L.B1	L.B2	L.B3	L.B1	L.B2	L.B3	L.B1	L.B2	L.B3
Trung bình	6,41	4,85	3,47	6,41	4,85	3,47	6,41	4,85	3,47
Độ lệch chuẩn	0,003	0,011	0,009	0,005	0,013	0,007	0,007	0,011	0,005
$T_{\text{thực nghiệm}}$	0,55	0,59	1,08	0,81	0,55	1,59	1,00	0,65	1,94
$T_{\text{lý thuyết}}$	2,06								

Kết quả bộ mẫu chứa *E. faecalis* ở các mức nồng độ được đánh giá ở điều kiện nhiệt độ 2-8°C ở (Bảng 5,6), thể hiện kết quả các giá trị  $T_{\text{thực nghiệm}}$  tại các thời điểm đánh giá đều nhỏ hơn  $T_{\text{lý thuyết}} = 2,06$  (với bậc tự do bằng 24). Các lô mẫu chứa *E. faecalis* ở các mức nồng độ ổn định tại thời điểm nghiên cứu trong thời gian 12 tuần qua từng thời điểm.

#### IV. BÀN LUẬN

Việc sản xuất thử nghiệm 2 bộ mẫu nước tiểu giả định đông khô phục vụ chương trình ngoại kiểm vi sinh với chủng vi khuẩn đích khác nhau (*E. coli* đại diện vi khuẩn Gram âm và *E. faecalis* đại diện vi khuẩn Gram dương) giúp tăng cường hiệu quả trong công tác đánh giá chất lượng của các PXN tham gia và đánh giá được kỹ năng chuyên môn của kỹ thuật viên cũng như qui trình chuẩn (SOP) mà PXN đang thực hiện có đảm bảo được tính chính xác để phát hiện, định danh đúng tác nhân gây bệnh trong mẫu nước tiểu bị NKĐTN. So với các chương trình ngoại kiểm vi sinh trên thế giới như UKNEQAS hay Oneworld Accuracy đều cũng sản xuất những bộ mẫu nước tiểu giả định ngoại kiểm cho chương trình vi sinh với những tác nhân như *E. coli*, *E. faecalis* tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Tại nghiên cứu này, dạng mẫu giả định được đông khô với chất phụ gia là sucrose 5%. Chất phụ gia này cung cấp khả năng bảo vệ vi khuẩn trong quá trình đông khô, làm tăng tỉ lệ sống sót của vi khuẩn so với việc không sử dụng chất phụ gia. Nguồn đường đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì trạng thái vật lý của lipid màng và mức độ enzyme, giúp tế bào ổn định được cấu trúc màng trong quá trình đông lạnh và sấy khô hút nước[5]. Mặt khác, đường sucrose còn cung cấp dinh dưỡng cho tế bào tồn tại trong trạng thái sấy khô. Chính điều này giúp mẫu bệnh phẩm giả định trong nghiên cứu của chúng tôi có độ ổn định lâu hơn (tối thiểu 12 tuần). Lợi thế có được này là do nghiên cứu của chúng tôi đã áp dụng công nghệ đông khô mẫu bệnh phẩm (có sử dụng chất phụ gia) đối với tác nhân vi khuẩn trên hệ thống máy đông khô Labconco (Mỹ) mà Trung tâm Kiểm chuẩn Chất lượng Xét nghiệm-Đại học Y Dược Tp Hồ Chí Minh vừa tiếp nhận và chưa có công bố nào nói về việc ứng dụng công nghệ đông khô trên bệnh phẩm giả định hiện nay ở Việt Nam.

Với quy trình sản xuất thử nghiệm bao gồm 4 giai đoạn theo hướng dẫn của ISO Guide 34:2000 về yêu cầu cần thiết của nhà sản xuất mẫu chuẩn ở mỗi bộ mẫu *E. coli* và *E. faecalis* [6]. Sau khi sản xuất thử nghiệm, nghiên cứu

cho kết quả cả hai bộ mẫu đều đạt tính đồng nhất, độ ổn định mẫu tối thiểu trong 12 tuần (đánh giá theo ISO 13528:2005). Việc triển khai chương trình ngoại kiểm chất lượng xét nghiệm cho các danh mục kỹ thuật đều với mục đích là cung cấp thông tin, bằng chứng khách quan về chất lượng của các PXN tham gia[7]. Để đáp ứng được yêu cầu trên thì trước tiên bộ mẫu phải đảm bảo tính đồng nhất, không có sự biến động về tính chất, đặc trưng hoặc đại lượng cần đo nhằm bảo đảm rằng các PXN tham gia đều nhận được các mẫu phân tích giống nhau. Ở nghiên cứu của chúng tôi, với đặc điểm chương trình dành cho ngoại kiểm cấy nước tiểu vi sinh là phải đạt tính đồng nhất về nồng độ vi khuẩn đích có trong mẫu. Thông qua phép kiểm F-Test trong phân tích phương sai một yếu tố (Oneway anova) bộ mẫu được cho là không có sự khác biệt về giá trị mật độ vi khuẩn CFU/mL giữa các ống mẫu/ bộ mẫu của 2 bộ mẫu *E. coli* và *E. faecalis* khi cho giá trị  $F_{\text{thực nghiệm}} < F_{\text{lý thuyết}}$  và giá trị sig > 0,05. Với kết quả phân tích đồng nhất bằng 2 cho giá trị đều đạt tính đồng nhất, đảm bảo tiêu chuẩn đạt đồng nhất cho việc sản xuất mẫu ngoại kiểm theo ISO 17043[8]. Bên cạnh đó, chúng tôi đã sử dụng phép kiểm định T-student cho từng bộ mẫu nhằm xác định sự chênh lệch nồng độ  $\log_{10}$  CFU/mL của bộ mẫu tại từng thời điểm đánh giá so với giá trị nồng độ  $\log_{10}$  CFU/mL tại thời điểm đánh giá tính đồng nhất. Tại các thời điểm đánh giá, giá trị  $T_{\text{thực nghiệm}} < T_{\text{lý thuyết}}$  và giá trị Sig > 0,05, chứng tỏ 2 bộ mẫu được sản xuất thử nghiệm (bộ mẫu *E. coli* và bộ mẫu *E. faecalis*) ổn định tối thiểu là 12 tuần. Với kết quả phân tích tính ổn định bằng 3,4 của bộ mẫu *E. coli* và bằng 5,6 của bộ mẫu *E. faecalis* cho giá trị đều đạt độ ổn định, đảm bảo tiêu chuẩn đạt độ ổn định cho việc sản xuất mẫu ngoại kiểm theo ISO 17043.

Từ kết quả thu được trong quá trình nghiên cứu sản xuất thử nghiệm 2 bộ mẫu nước tiểu giả định đông khô sử dụng sucrose làm chất phụ gia đông khô, chứa tác nhân gây NKĐTN là *E. coli* và *E. faecalis* đều đạt tiêu chuẩn ISO 35: 2006, ISO 13528:2003 cho thấy qui trình sử dụng để sản xuất thử nghiệm là hoàn toàn có thể áp dụng để sản xuất mẫu nước tiểu giả định đông khô ở qui mô phòng thí nghiệm ứng dụng trong các chương trình ngoại kiểm chất lượng vi sinh.

#### V. KẾT LUẬN

1. Bộ mẫu nước tiểu giả định đông khô chứa tác nhân gây NKĐTN là *E. coli* và *E. faecalis* được đánh giá đạt chất lượng theo ISO 13528 và ISO 35 với tính đồng nhất và độ ổn định trong

thời gian 3 tháng ở nhiệt độ 2-8 độ C.

2. Quy trình sản xuất thử nghiệm mẫu nước tiểu giả định bằng phương pháp đông khô có chứa tác nhân gây NKĐTN là E. coli và E. faecalis sử dụng trong ngoại kiểm chất lượng xét nghiệm áp dụng được trong thực tiễn để sản xuất bộ mẫu ngoại kiểm vi sinh với qui mô phòng thí nghiệm.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thị Anh Thư (2009), "Đánh giá sự kháng thuốc của bệnh nguyên nhiễm khuẩn bệnh viện", Tạp chí y học thành phố, 13 (1), pp. 286.
2. Vũ Quang Huy, Trần Thái, Nguyễn Văn Hoàng Sơn, Lê Ngọc Minh Trân; (2016), "Khảo sát nhu cầu tham gia ngoại kiểm và đánh giá chất lượng năm 2015 tại các phòng xét nghiệm thuộc trung tâm kiểm chuẩn xét nghiệm y học thuộc đại học y dược thành phố hồ chí minh", Y học Thành phố hồ chí minh, pp. 397-403.
3. Guide ISO (2006), "35 (2006) Reference materials—general and statistical principles for certification", International Organization for

Standardization, Geneva.

4. Guide ISO (13528 (2005) Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons", ISO, Geneva.
5. Costa E, Usall J, Teixido N, et al. (2000), "Effect of protective agents, rehydration media and initial cell concentration on viability of Pantoea agglomerans strain CPA-2 subjected to freeze-drying", Journal of Applied Microbiology, 89 (5), pp. 793-800.
6. Guide ISO (2000), "34 (2000) General requirements for the competence of reference material producers", ISO, Geneva, Switzerland.
7. World Health Organization (2011), "Overview of external quality assessment (EQA): module 10, content sheet 10-1. WHO, Geneva, Switzerland", World Health Organization. Available from: [http://www.who.int/ihr/training/laboratory\\_quality/10\\_b\\_eqa\\_contentspdf](http://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/10_b_eqa_contentspdf). [Last accessed on 2018 Jun 03]. Back to cited text, (2).
8. International Organization for Standardization (2010), "ISO/IEC 17043: Conformity assessment - General requirements for proficiency testing", ISO.

## XÁC ĐỊNH TỶ LỆ NHIỄM HUMAN PAPPILOMA VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở CỔ TỬ CUNG CỦA PHỤ NỮ TRONG ĐỘ TUỔI SINH ĐẸ TỈNH QUẢNG BÌNH

Nguyễn Văn Phong\*, Trần Thị Sơn Trà\*, Phan Thị Hằng\*

#### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ nhiễm HPV ở cổ tử cung của phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tỉnh Quảng Bình và các yếu tố liên quan. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Tỷ lệ nhiễm HPV của phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tỉnh 8,33%. Trong số nhiễm HPV, type 6 chiếm tỷ lệ cao nhất 32,4%, đứng thứ 2 là type 16 chiếm tỷ lệ 29,4%, tiếp theo type 18, 11 và 52 chiếm tỷ lệ 14,7%. Tỷ lệ nhiễm HPV nhóm trên 25 tuổi cao. Tỷ lệ nhiễm HPV cao ở nhóm phụ nữ có tiền sử viêm âm đạo, không dùng hoặc dùng không thường xuyên bao cao su. **Kết luận:** Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ mắc HPV là tiền sử viêm nhiễm phụ khoa và không sử dụng bao cao su khi quan hệ tình dục.

**Từ khóa:** Tỷ lệ nhiễm HPV, các yếu tố nguy cơ, tế bào âm đạo cổ tử cung, ung thư cổ tử cung.

#### SUMMARY

#### DETERMINE THE RATE OF HUMAN PAPPILOMA INFECTION AND RELATED FACTORS AT CERVICAL OF AMONG WOMEN AT REPRODUCTIVE AGE IN QUANG BINH PROVINCE

\*Bệnh viện HN Việt Nam-Cu Ba Đồng Hới, Quảng Bình

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Sơn Trà

Email: tratrandr@yahoo.com

Ngày nhận bài: 29.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 31.7.2020

Ngày duyệt bài: 10.8.2020

**Objectives:** To determine the rate of HPV infection among women at reproductive age in Quang Binh province and related factors. **Methodology:** This is a cross-sectional study. **Results:** The rate of HPV infection was 8,33%. Among HPV affected, proportion of HPV type 6 was highest (32,4%), followed by HPV type 16 (29,4%), type 18, type 11 and type 52 were at the same proportion (14,7%). HPV infection at women over 25 remained high. The rate of HPV infection among women who had recurrent vaginal inflammatory and intercourses without condom. **Conclusion:** Related factors including history of vaginal infection and no frequent use of condom.

**Keywords:** rate of HPV infection, related factors, cervical cancer, cervical histology.

#### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là bệnh lý ác tính thường gặp ở phụ nữ. Ung thư cổ tử cung là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu của giới nữ, nhất là ở những nước đang phát triển. Trên thế giới, mỗi ngày có khoảng 1400 phụ nữ được chẩn đoán mắc ung thư cổ tử cung, 750 người chết vì bệnh này. Tại Việt Nam, trung bình mỗi ngày có 17 trường hợp ung thư cổ tử cung mới được chẩn đoán và 9 trường hợp tử vong do ung thư cổ tử cung. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định sự liên quan mật thiết giữa HPV và ung thư cổ tử cung[1].

Theo số liệu từ Niên giám thống kê năm 2015 dân số Quảng Bình đạt 872.925 người. Trên địa bàn Quảng Bình hằng năm phát hiện nhiều trường hợp ung thư cổ tử cung mới và tỷ lệ mắc bệnh đang có xu hướng gia tăng. Vấn đề sàng lọc và phát hiện sớm ung thư cổ tử cung bằng xét nghiệm tế bào học âm đạo và định type HPV chưa được triển khai rộng rãi. Xuất phát từ những vấn đề nêu trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu xác định tỷ lệ nhiễm HPV ở cổ tử cung phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tỉnh Quảng Bình và các yếu tố liên quan.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Nghiên cứu từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 1 năm 2020 trên 420 phụ nữ đại diện cho toàn bộ phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tỉnh Quảng Bình: từ 18-49 tuổi, chưa tiêm phòng vắc xin HPV.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.** Nghiên cứu mô tả cắt ngang

**2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.** Chọn mẫu chùm theo phương pháp PPS (Probability Proportionate to size – xác suất tỷ lệ với cỡ của quần thể). Sau đó tiếp tục chọn 14 phụ nữ trong danh sách phụ nữ tuổi 18-49 của mỗi xã trên. Quy trình khám được thực hiện là phỏng vấn → khám lâm sàng → lấy mẫu thực hiện realtime PCR+PAP's

**2.2.3. Địa điểm nghiên cứu.** Nghiên cứu tại 30 xã tỉnh Quảng Bình

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Bảng 2. Một số yếu tố liên quan với tỷ lệ nhiễm HPV**

Yếu tố liên quan		HPV DNA				OR	95% CI	P
		Dương tính		Âm tính				
		n	%	N	%			
Tuổi	≤ 25	2	8,7%	21	91,3%	1	0,21-4,11	0,91
	> 25	32	8,1%	365	91,9%	0,92		
Địa dư	Thành phố	8	11,1%	64	88,9%	1	0,21 - 1,39	0,19
	Nông thôn	12	6,3%	178	93,7%	0,54		
Trình độ học vấn	≤ Tiểu học	2	10,5%	17	89,5%	1	0,09 - 2,66	0,41
	THCS	7	5,6%	118	94,4%	0,5		
	THPT	12	9,0%	121	91,0%	0,84		
	≥ CĐ, ĐH	13	9,1%	130	90,9%	0,85		
Tình trạng hôn nhân	Độc thân	0	0,0%	4	100,0%			
	Đang chung sống	31	7,9%	360	92,1%			
	Ly dị	3	12,0%	22	88,0%			

**Nhận xét:** Tỷ lệ nhiễm HPV nhóm trên 25 tuổi cao hơn nhóm từ 25 tuổi trở xuống. Tỷ lệ nhiễm HPV nhóm ở nông thôn thấp hơn nhóm ở thành phố.

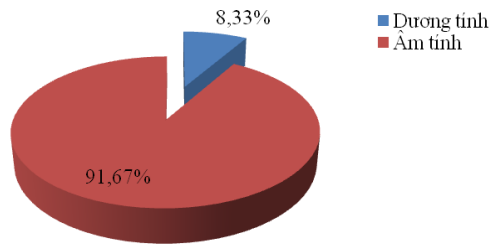
**Bảng 3. Mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm HPV và tiền sử sản phụ khoa**

Yếu tố liên quan		HPV DNA				OR	95% CI	P
		Dương tính		Âm tính				
		N	%	n	%			
Tiền sử	Không	17	6,2	258	93,8	1		<b>0,039</b>

**Bảng 1. Tỷ lệ nhiễm HPV theo các type**

Các type HPV	N	Tần suất %
6	11	32,4%
11	5	14,7%
81	2	5,9%
16	10	29,4%
18	5	14,7%
31	1	2,9%
35	1	2,9%
45	1	2,9%
51	3	8,8%
52	5	14,7%
53	1	2,9%
56	1	2,9%
58	3	8,8%
59	2	5,9%
66	2	5,9%

**Nhận xét:** Trong các type HPV chiếm tỷ lệ cao nhất là type 6 chiếm 32,4%, đứng thứ hai là type 16 chiếm 29,4%, tiếp theo type 11, 18, 52 chiếm 14,7%.



**Biểu đồ 1. Tỷ lệ nhiễm HPV**

**Nhận xét:** Tỷ lệ nhiễm HPV của phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tỉnh Quảng Bình là 8,33%.

phụ khoa	Viêm âm đạo, Sùi mào gà	17	11,7	128	88,3	2,02	1,92-2.12	
Tình trạng sử dụng BCS	Không dùng, dùng không thường xuyên	30	9,5	285	90,5	1		
	Thường xuyên	4	3,8	101	96,2	0,38	0,18-0,57	<b>0,043</b>

**Nhận xét:** Tỷ lệ nhiễm HPV ở nhóm phụ nữ có tiền sử viêm âm đạo cao gấp 2,02 lần nhóm phụ nữ không có tiền sử phụ khoa với  $p=0,039$ . Nhóm phụ nữ dùng bao cao su thường xuyên có tỷ lệ nhiễm HPV chỉ bằng 0,38 lần nhóm phụ nữ không dùng hoặc dùng không thường xuyên với  $p=0,043$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ nhiễm HPV của phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tỉnh Quảng Bình là 8,33%. Theo báo cáo kết quả phân tích tổng hợp năm 2007 từ 78 nghiên cứu khác nhau trên 157.879 phụ nữ có xét nghiệm tế bào học cổ tử cung bình thường, tỷ lệ nhiễm HPV trên toàn thế giới là 10,4%, trong đó: châu Phi 22,1%, Trung Mỹ 20,4%, châu Âu 8,1% và châu Á 8% [2]. Các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nhiễm HPV đang có xu hướng tăng nhanh trên toàn cầu. Ở Việt Nam, theo kết quả nghiên cứu năm 2003 của tác giả Phạm Thị Hoàng Anh và cộng sự về tỷ lệ nhiễm HPV trên cộng đồng dân cư nữ 15-69 tuổi tại Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh cho thấy sự khác biệt lớn về tỷ lệ nhiễm HPV của hai miền. Tỷ lệ nhiễm HPV ở cộng đồng dân cư nữ miền Nam 10,9% cao gấp khoảng 5 lần so với Hà Nội (2%). Kết quả này giải thích cho sự khác biệt tỷ lệ ung thư cổ tử cung ở miền Nam cao gấp 4 lần ở miền Bắc. [3]

Trong các type HPV chiếm tỷ lệ cao nhất là type 6 chiếm 32,4%, đứng thứ hai là type 16 chiếm 29,4%, tiếp theo type 11, 18, 52 chiếm 14,7%. Khác với nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Lâm Đức Tâm và cộng sự cho thấy trong số phụ nữ thành phố Cần Thơ nhiễm HPV, HPV-52 chiếm tỷ lệ cao nhất 29%, tiếp sau đó là HPV-16 16%, HPV-51 13% [4]. Trong các type nguy cơ cao, tỷ lệ nhiễm type 16 và 18 cao nhất: 29,4% và 14,7%. Nếu tính tổng tỷ lệ nhiễm cả hai type lên đến 44,1%. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu thế giới và Việt Nam. Theo nghiên cứu của tác giả đến năm 2007, ước tính chung có khoảng 291 triệu phụ nữ trên thế giới nhiễm HPV, khoảng 30% trong số họ nhiễm HPV-16, HPV-18 và khoảng 80% phụ nữ nhiễm HPV ít nhất một lần trong suốt đời sống tình dục [2][5].

Mặc dù trong nghiên cứu này, kết quả cho thấy không có mối liên quan giữa tuổi phụ nữ và tỷ lệ nhiễm HPV, tuy nhiên tỷ lệ nhiễm HPV nhóm tuổi trên 25 cao hơn nhóm tuổi dưới 25. Tỷ lệ nhiễm HPV tập trung trong nhóm tuổi 26-45, chiếm 85,3% tổng số nhiễm HPV. Đa số các nghiên cứu ở Việt Nam và trên thế giới có kết quả ngược lại, tỷ lệ nhiễm HPV phân bố chủ yếu

ở nhóm tuổi dưới 25 tuổi. Nghiên cứu của Lâm Đức Tâm và cộng sự cho thấy, nhóm tuổi dưới 20 chiếm tỷ lệ cao nhất trong tất cả các nhóm tuổi [4]. Sự khác biệt này có thể giải thích do nhóm tuổi bắt đầu quan hệ tình dục khác nhau giữa các khu vực. Ở các nước phát triển tuổi quan hệ tình dục đầu tiên đang có xu hướng giảm dần, tuổi bắt đầu quan hệ tình dục thường duy trì trong khoảng 15-24 tuổi. Ở các nhóm ngành nghề, nghề mại dâm có tỷ lệ nhiễm HPV cao nhất. Theo một nghiên cứu trên gái mại dâm ở thành phố cảng Hải Phòng 51,4% [6]. Như vậy, theo các nghiên cứu trên thế giới cũng như ở Việt Nam, tỷ lệ nhiễm HPV của nhóm ngành nghề mại dâm cao vượt trội so với cộng đồng.

Tỷ lệ nhiễm HPV ở nhóm phụ nữ có tiền sử viêm âm đạo cao gấp 2,02 lần nhóm phụ nữ không có tiền sử phụ khoa với  $p=0,039$ . Theo các nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ nhiễm HPV liên quan chặt chẽ với các bệnh lây nhiễm qua đường tình dục như: HIV, HCV, lậu cầu, sùi mào gà... Tỷ lệ nhiễm HPV tăng cao ở nhóm phụ nữ có các bệnh này. Nhóm phụ nữ dùng bao cao su thường xuyên có tỷ lệ nhiễm HPV chỉ bằng 0,38 lần nhóm phụ nữ không dùng hoặc dùng không thường xuyên với  $p=0,043$ . Kết quả nghiên cứu này phù hợp với các nghiên cứu khác. Việc sử dụng bao cao su cho các hành vi tình dục an toàn là yếu tố góp phần làm giảm nguy cơ lây nhiễm qua đường tình dục, đặc biệt là lây nhiễm HIV và HPV [7].

#### V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tỉnh Quảng Bình 8,33%. Nguy cơ nhiễm HPV tăng lên ở nhóm phụ nữ có tiền sử viêm nhiễm âm đạo và không sử dụng bao cao su khi quan hệ tình dục.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lâm Đức Tâm (2017)**. Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm Human Papilloma Virus, một số yếu tố liên quan và kết quả điều trị các tổn thương cổ tử cung ở Phụ nữ Thành phố Cần Thơ, Tâm,.
2. **Franceschi S, Herrero R, Clifford C.M et al (2006)**. Variation in the age- specific curves of human papillomavirus prevalence in women

- worldwide. International Journal of Cancer, **119(11)**, 2677-2684.
3. Anh P.T.H, Hieu N.T, Franceschi S at al (2003). Human Papillomavirus infection among women in South and North Viet Nam. International Journal of Cancer, **104(2)**, 213-230.
  4. Lâm Đức Tâm (2017). Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm Human Papilloma Virus, một số yếu tố liên quan và kết quả điều trị các tổn thương cổ tử cung ở Phụ nữ Thành phố Cần Thơ. Luận án tiến sỹ y học, 63-77.
  5. Bao Y.P, Smith J.S, Qiao (2008). Human papilloma virus type distribution in women from Asia. International Journal of Gynecology cancer, **81(1)**, 71-79.
  6. Hoàng Thị Thanh Huyền (2014). Xác định tỷ lệ nhiễm và genotype của Human Papillomavirus trên gai mại dâm tại Hải Phòng, Việt Nam. Luận án tiến sỹ y học, 52-83.
  7. Lee J, Jung S-Y, Park B.J at al (2010). Codom Use and Prevalence of Genital Chlamydia trachomatis Among the Korean female sex workers. Epidemiology and Health, **32**, 1211-1217.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ PEMBROLIZUMAB ĐƠN CHẤT TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Thị Thu Hà<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Bích Phượng<sup>2</sup>, Đỗ Hùng Kiên<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá đáp ứng điều trị và một số tác dụng không mong muốn của thuốc pembrolizumab trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn muộn tại bệnh viện K. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu. Từ tháng 10/2017 đến tháng 07/2020, tại bệnh viện K có 32 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV hoặc tái phát di căn được điều trị pembrolizumab đơn chất; bệnh nhân được đánh giá mức độ đáp ứng theo "Tiêu chuẩn Đánh giá đáp ứng cho khối u đặc" (RECIST), độc tính theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính CTCAE phiên bản 5.0. **Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng:** tỷ lệ đáp ứng đạt 46,5%, trong đó đáp ứng hoàn toàn đạt 3,1%. **Độc tính:** xuất hiện ở 34,3% bệnh nhân, hầu hết ở mức độ nhẹ, không gây dừng điều trị. 9,4% có độc tính liên quan đến miễn dịch trong đó 6,3% bệnh nhân cường giáp và 3,1% bệnh nhân suy giáp. Tỷ lệ xuất hiện độc tính trên hệ huyết học là 9,4%, độc tính ngoài hệ huyết học chiếm 12,5%, thường gặp ở độ 1, 2, chỉ có 1 bệnh nhân hạ bạch cầu trung tính độ 3, chiếm 3,1%. **Kết luận:** Kết quả bước đầu điều trị pembrolizumab đơn chất trong UTPKTBN giai đoạn muộn cho tỷ lệ đáp ứng cao, kéo dài thời gian sống thêm không bệnh tiến triển, dung nạp tốt, ít tác dụng không mong muốn, do vậy là lựa chọn tốt trong điều trị.

**Từ khóa:** UTPKTBN giai đoạn muộn, điều trị pembrolizumab đơn chất.

### SUMMARY

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà

Email: thuhanguyen18100hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 6.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

### INITIAL EFFICACY OF PEMBROLIZUMAB IN ADVANCE - STAGED NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

**Objectives:** the aims of our study were to investigate the initial efficacy and toxicity of pembrolizumab monotherapy in advance - staged non-small cell lung cancer patients. **Patients and methods:** Clinical trial, retrospective study. From October 2017 to July 2020, we enrolled 32 advance - staged non-small cell lung cancer patients at National Cancer hospital. All patients received pembrolizumab monotherapy. Tumor response rate and toxicity was determined. **Results: Response rate:** response rate was 46,5%, complete response rate was 3,1%. **Toxicities:** appeared in 34,3% patients, most were tolerable. Immune - related adverse events (irAEs) were 9,4%, most common irAEs were hyperthyroidism (6,3%), followed by hypothyroidism (3,1%). 9,4% patients experienced AEs in hematologic system, 12,5% patients experienced extra-hematological toxicities, most were grade 1, 2, only 1 patient had neutropenia grade 3, accounted for 3,1%. **Conclusions:** the initial result of pembrolizumab monotherapy using in advance - staged non - small cell lung cancer show high response rate, improve progression free survival, and tolerable with small rate of irAEs and toxicity in other systems.

**Keywords:** advanced - stage non-small cell lung cancer, pembrolizumab monotherapy.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến nhất trên toàn cầu và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư thường gặp nhất. Việt Nam ghi nhận năm 2018 tỷ lệ bệnh nhân mắc mới UTP lớn thứ hai với hơn 23 nghìn ca, chiếm 14,4% tất cả các loại ung thư[1].

Trước đây, điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn, hoá trị toàn thân là phương pháp điều trị chủ yếu. Tuy nhiên, thời gian sống thêm vẫn không quá 12 tháng và gặp nhiều tác dụng phụ cũng

như tình trạng kháng thuốc. Các thuốc điều trị nhằm vào đích phân tử của tế bào cho hiệu quả cao tuy nhiên chỉ áp dụng chọn lọc trên những bệnh nhân có đột biến và hầu hết ở nhóm ung thư biểu mô tuyến [2].

Gần đây, những tiến bộ trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn dựa trên miễn dịch đã mở ra những triển vọng đáng kể. Pembrolizumab (Keytruda) là một thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, hiệu quả và tính an toàn của thuốc đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu đã công bố trước đây [5], [4]. Tuy nhiên cho đến nay, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào báo cáo về kết quả điều trị cũng như những tác dụng mong muốn có thể gặp của thuốc. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: "Đánh giá kết quả bước đầu điều trị pembrolizumab đơn chất trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn tại bệnh viện K", nhằm hai mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả bước đầu điều trị thuốc pembrolizumab trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn từ tháng 10/2017 đến tháng 07/2020.

2. Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của thuốc.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1 Đối tượng nghiên cứu.** 32 bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn muộn được điều trị đơn trị pembrolizumab tại bệnh viện K từ tháng 10/2017 đến tháng 7/2020.

**2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn.** Các bệnh nhân nghiên cứu phải có đủ các tiêu chuẩn sau:

- Chẩn đoán xác định là UTPKTBN giai đoạn muộn: giai đoạn IV (theo tiêu chuẩn của AJCC 2017) hoặc giai đoạn tái phát di căn.

- Có bộc lộ PD-L1  $\geq 1\%$  (phát hiện bằng nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể PDL1 22C3 PharmDx)

- Tuổi  $\geq 18$

- Được điều trị pembrolizumab đơn chất ít nhất 2 chu kỳ tính đến kết thúc nghiên cứu.

- Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

- Có hồ sơ bệnh án thông tin điều trị và chấp nhận tham gia nghiên cứu.

**2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ**

- Bệnh nhân có đột biến EGFR, ALK

- Bệnh nhân có bệnh ung thư thứ 2 kèm theo.

- Bệnh nhân đã được điều trị với các liệu pháp miễn dịch trước đó.

- Bệnh nhân mắc các bệnh tự miễn

- Bệnh nhân đang có tình trạng suy giảm miễn dịch.

- Bệnh nhân mắc các bệnh lý trầm trọng khác đe dọa tử vong.

## 2.2 Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu

### - Các bước tiến hành

**Bước 1:** Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân, thu thập thông tin trước điều trị.

### **Bước 2:** Điều trị

+Thuốc dùng trong nghiên cứu là pembrolizumab (Keytruda), dung dịch tiêm truyền hàm lượng 100mg/4ml của nhà sản xuất Merck Sharp & Dohme (Canada).

+Liều lượng: 200mg hoặc 2 mg/kg

+ Sau mỗi chu kỳ, BN được khám lâm sàng, xét nghiệm huyết học, sinh hoá để đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc.

+Thời gian điều trị: đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được.

**Bước 3:** Đánh giá kết quả điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 và đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn CTCAE phiên bản 5.0.

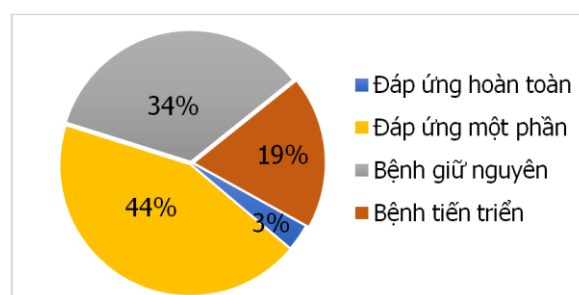
**Xử lý số liệu:** nhập số liệu, làm sạch, mã hoá số liệu: sử dụng phần mềm SPSS 20.0 và các test thống kê y học.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 32 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn điều trị pembrolizumab đơn chất tại bệnh viện K từ tháng 10/2017 đến tháng 7/2020, chúng tôi thu được các kết quả sau:

### 3.1 Đánh giá kết quả điều trị

#### ➤ Tỷ lệ đáp ứng



**Sơ đồ 1: Tỷ lệ đáp ứng điều trị với pembrolizumab**

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 3,1%, đáp ứng một phần đạt 43,7%. Tỷ lệ đáp ứng chung đạt 46,8%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 81,2%.

➤ **Liên quan giữa đáp ứng và mức độ bộc lộ PD-L1**

**Bảng 1: Liên quan giữa đáp ứng và mức độ bộc lộ PD-L1**

Đặc điểm	PD-L1 ≥ 50%		PD-L1 1-49%		P
	N	%	N	%	
Đáp ứng	12	52,2	3	33,3	0,031
Không đáp ứng	11	47,8	6	66,7	
<b>Tổng</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	

**Nhận xét:** tỷ lệ đáp ứng trong nhóm PD-L1 cao (≥50%) là 52,2% cao hơn nhóm PD-L1 bộc lộ trung bình (1 - 49%) là 33,3%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê, p < 0,05.

**3.3 Đánh giá tác dụng không mong muốn**

➢ **Tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch**

**Bảng 2: Tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch**

Tác dụng không mong muốn	Độ 1	Độ 2	Độ 3 trở lên
Suy giáp	1(3,1%)	0	0
Cường giáp	2(6,3%)	0	0
Viêm ruột	0	0	0
Viêm phổi kẽ	0	0	0
Phản ứng trên da	0	0	0
Phản ứng tiêm truyền	0	0	0

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân bị cường giáp là 6,3%, suy giáp là 3,1%, đều ở độ 1. Không gặp các độc tính khác liên quan đến thuốc điều trị miễn dịch như phản ứng trên da, phản ứng tiêm truyền,...

➢ **Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học**

**Bảng 3: Các tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học**

Tác dụng không mong muốn	Độ 1	Độ 2	Độ 3 trở lên
Giảm hồng cầu	2 (6,3%)	0	0
Giảm bạch cầu	0	0	1 (3,1%)
Giảm bạch cầu trung tính	0	0	1 (3,1%)
Giảm tiểu cầu	0	0	0

**Nhận xét:** có 2 bệnh nhân giảm hồng cầu độ 1(6,3%), 1 bệnh nhân bị giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính độ 3 (3,1%). Không có bệnh nhân nào hạ tiểu cầu.

➢ **Tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học**

**Bảng 4: Các tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học**

Tác dụng không mong muốn	Độ 1	Độ 2	Độ 3 trở lên
Tăng men gan	3(9,4%)	0	0
Tăng creatinine	1(3,1%)	0	0
Tăng glucose máu	1(3,1%)	0	0

**Nhận xét:** có 3 bệnh nhân tăng men gan, chiếm 9,4%, 1 bệnh nhân tăng glucose máu, và 1 bệnh nhân tăng creatinine máu, đều chiếm 3,1%.

➢ **Tần suất xuất hiện độc tính**

**Bảng 5: Tần suất xuất hiện độc tính**

Độc tính	Độ bất kỳ		Độ 3,4,5	
	n	%	n	%
Độc tính bất kỳ	11	34,3	0	0
Liên quan đến miễn dịch	3	9,4	0	0
Độc tính trên hệ huyết học	3	9,4	1	3,1
Độc tính ngoài hệ huyết học	4	12,5	0	0

**Nhận xét:** độc tính xuất hiện ở 34,3% bệnh nhân, nhóm liên quan đến miễn dịch và huyết học đều chiếm 9,4%, độc tính ngoài hệ huyết học chiếm 12,5%. Hầu hết các độc tính ở mức độ 1, chỉ có 1 bệnh nhân có độc tính trên hệ huyết học độ 3 (3,1%).

**IV. BÀN LUẬN**

**4.1 Đánh giá kết quả điều trị**

➢ **Tỷ lệ đáp ứng.** Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đáp ứng là 46,5%, trong đó đáp ứng hoàn toàn chỉ có 1 bệnh nhân, chiếm 3,1%, đáp ứng một phần chiếm 43,7%. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị pembrolizumab có bệnh giữ nguyên là 32,1% và 21,4% tiến triển sau điều trị. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 81,2%. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu Keynote 024 của Martin Reck và cộng sự, tỷ lệ đáp ứng là 44,8%[5]. Kết quả này lớn hơn so với nghiên cứu Keynote 042 của tác giả Tony SK Mok, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của nhóm có PD-L1 lớn hơn hoặc bằng 1% chỉ đạt 27% do các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có mức độ bộc lộ PD-L1 cao hơn, 75,0% so với 46,9% bệnh nhân có PD-L1 trên 50% [4]. Điều này chứng tỏ mức độ bộc lộ PD-L1 cao là một trong các yếu tố dự đoán đáp ứng tốt với thuốc pembrolizumab. Kết quả của chúng tôi cũng cao hơn so với kết quả của nghiên cứu Keynote 010, tỷ lệ đáp ứng với nhóm PD-L1 từ 1% trở lên, điều trị pembrolizumab 2mg/kg chỉ đạt 18%. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân có PD-L1 từ 50% trở lên là 42,7%, điều này một lần nữa khẳng định vai trò dự đoán đáp ứng của chỉ số TPS. Hơn nữa, trong nghiên cứu Keynote 010, tất cả bệnh nhân đều được điều trị miễn dịch bước 2, trong khi nghiên cứu của chúng tôi có 43,8% bệnh nhân được điều trị bước 1 [3].

➤ **Liên quan giữa đáp ứng và mức độ bộc lộ PD-L1.** Tỷ lệ đáp ứng điều trị trong nhóm có mức độ bộc lộ PD-L1 từ 50% trở lên là 52,2%, cao hơn so với nhóm có mức độ bộc lộ PD-L1 từ 1 đến 49%, tỷ lệ này chỉ đạt 33,3%. Sự chênh lệch giữa 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê, với p nhỏ hơn 0,05. Kết quả này cho thấy, tỷ lệ đáp ứng với thuốc pembrolizumab cao hơn ở nhóm có mức độ bộc lộ PD-L1 cao hơn. Vai trò của sự bộc lộ PD-L1 đối với đáp ứng điều trị thuốc miễn dịch đã được đề cập đến trong nhiều nghiên cứu trước [6]. Kể cả trong nhóm có mức độ bộc lộ PD-L1 cao (PD-L1  $\geq$  50%) cũng có sự khác biệt. Bộc lộ PD-L1 càng cao, mức độ đáp ứng càng cao.

#### 4.2 Tác dụng không mong muốn của thuốc pembrolizumab

➤ **Tân suất xuất hiện độc tính.** Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn bất kỳ là 39,3%, trong đó 10,7% bệnh nhân có độc tính liên quan đến miễn dịch, 10,7% bệnh nhân có tác dụng phụ trên hệ huyết học và 21,4% bệnh nhân gặp ở ngoài hệ huyết học. Tuy nhiên, hầu hết độc tính trên các bệnh nhân này đều ở mức độ nhẹ, chỉ có một bệnh nhân có độc tính trên hệ huyết học độ 3, gây dừng điều trị sau đó.

➤ **Tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch.** Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân điều trị pembrolizumab bị suy giáp là 3,1%, cường giáp là 6,3% và không có bệnh nhân nào mắc viêm ruột, viêm phổi kẽ, phản ứng trên da hay phản ứng trong quá trình tiêm truyền. Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của RoyS Herbst và cộng sự.

➤ **Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học.** Trong nghiên cứu này, có 2 bệnh nhân bị giảm huyết sắc tố, chiếm 6,3%, 1 bệnh nhân bị hạ bạch cầu và hạ bạch cầu trung tính, chiếm 3,1%, không có bệnh nhân nào bị hạ tiểu cầu. Kết quả này cao hơn trong nghiên cứu của Martin Reck với 5,2% bệnh nhân thiếu máu, 0,6% bệnh nhân hạ bạch cầu và bạch cầu trung tính hay nghiên cứu của Tony SK Mok với 6% bệnh nhân có thiếu máu, dưới 1% bệnh nhân có giảm bạch cầu và tiểu cầu. Điều này là do nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên các bệnh nhân điều trị pembrolizumab cả bước 1 và bước 2 trong khi nghiên cứu của 2 tác giả còn lại chỉ thực hiện trên các bệnh nhân điều trị bước 1. Lúc này tuy xương của các bệnh nhân này đã chịu tác động của hoá chất trước đó nên dễ xảy ra các tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học [5], [6].

➤ **Tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học.** Tỷ lệ bệnh nhân trong nghiên cứu bị tăng men gan là 9,4%, tăng đường máu và tăng creatinine máu đều chiếm 3,1%. Tỷ lệ bệnh nhân có các độc tính ngoài hệ huyết học thấp so với khi điều trị hoá chất. Trong nghiên cứu của Trương Văn Sáng trên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV điều trị hoá chất với nền tảng platin, tỷ lệ bệnh nhân tăng men gan là 10,2%, tăng creatinine là 1,7% [7].

#### V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 32 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn được điều trị pembrolizumab đơn chất tại bệnh viện K, chúng tôi rút ra kết luận: tỷ lệ đáp ứng với thuốc đạt 46,5%, trong đó đáp ứng hoàn toàn đạt 3,1%. Thuốc pembrolizumab có tính dung nạp tốt, tác dụng phụ liên quan đến miễn dịch gặp ở 9,4% bệnh nhân, trong đó chủ yếu là cường giáp chiếm 6,3%; 3,1% bệnh nhân bị suy giáp. Các tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học và ngoài hệ huyết học đều ít gặp, chủ yếu là độ 1,2, chỉ có 1 bệnh nhân hạ bạch cầu và bạch cầu trung tính độ 3.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. (2018).** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, **68(6)**, 394–424.
2. **Forde P.M. and Ettinger D.S. (2013).** Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther*, **13(6)**, 745–758.
3. **Herbst R.S., Baas P., Kim D.-W., et al. (2016).** Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*, **387(10027)**, 1540–1550.
4. **Mok T.S.K., Wu Y.-L., Kudaba I., et al. (2019).** Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, **393(10183)**, 1819–1830.
5. **Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., et al. (2016).** Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, **375(19)**, 1823–1833.
6. **Takada K., Toyokawa G., Shoji F., et al. (2018).** The Significance of the PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer: Trenchant Double Swords as Predictive and Prognostic Markers. *Clinical Lung Cancer*, **19(2)**, 120–129.
7. **Trương Văn Sáng** Đánh giá kết quả điều trị phác đồ pemetrxed - carboplatin trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV.

## NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SỎI TUYẾN DƯỚI HÀM BẰNG NỘI SOI ỐNG TUYẾN VÀ MỞ ỐNG TUYẾN KẾT HỢP NỘI SOI

Nguyễn Công Huyền Tôn Nữ Cẩm Tú\*,  
Trần Minh Trường\*\*, Trần Anh Bích\*\*

### TÓM TẮT

**Mở đầu:** Bệnh lý sỏi tuyến nước bọt chiếm khoảng 50% bệnh lý lành tính gây tắc nghẽn tuyến nước bọt, là nguyên nhân thường gặp nhất gây viêm tuyến nước bọt. Nhiều phương tiện và dụng cụ phát triển giúp chẩn đoán và điều trị bệnh lý sỏi tuyến nước bọt có thể kể đến là nội soi ống tuyến. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả của phương pháp nội soi ống tuyến và mở ống tuyến kết hợp nội soi trong điều trị sỏi tuyến dưới hàm. **Đối tượng và Phương pháp:** Nghiên cứu báo cáo hàng loạt ca với 78 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị sỏi tuyến dưới hàm từ 01/2017 đến 03/2020. **Kết quả:** Trong 78 trường hợp, tuổi trung bình 40,5 (12-88 tuổi). Nội soi ống tuyến chiếm 45,2%. Những sỏi trong lòng ống tuyến, kích thước sỏi  $\leq 7$  mm, sỏi di động, phân loại sỏi L1, L2a có thể can thiệp lấy sỏi bằng nội soi đơn thuần. Trong nhóm mở ống tuyến kết hợp nội soi, kích thước sỏi  $> 7$  mm, sỏi ở vị trí rốn tuyến (75,6%), ống tuyến nhu mô (7,3%), phân loại sỏi L2b, L3. 3/78 trường hợp có biến chứng sẹo hẹp lỗ mở nhú tuyến, sẹo hẹp ống tuyến, liệt thần kinh lưỡi tạm thời. Không ghi nhận những biến chứng khác. Tỷ lệ thành công sau thời gian theo dõi. **Kết luận:** Nội soi ống tuyến hay mở ống tuyến kết hợp nội soi là kỹ thuật hiệu quả và an toàn trong chẩn đoán và điều trị bệnh lý sỏi tuyến dưới hàm, và là kỹ thuật được lựa chọn đầu tiên trong điều trị sỏi tuyến dưới hàm.

**Từ khóa:** nội soi ống tuyến đơn thuần, nội soi ống tuyến kết hợp, tuyến dưới hàm.

### SUMMARY

#### OUTCOME OF SIALENDOSCOPY AND SIALENDOSCOPICALLY-ASSISTED OPERATIONS IN THE TREATMENT OF LITHIASIS OF THE SUBMANDIBULAR GLANDS

**Background:** Sialolithiasis accounts for about 50% of benign obstructive salivary gland diseases, the most common cause of inflammatory disease of the large salivary glands. Its classification has changed during the past decade and has been revised and modified as new diagnostic methods and treatments (sialendoscopy) have been introduced. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the therapeutic efficiency of sialendoscopy and sialendoscopically-

assisted operations in the treatment of submandibular gland stones. **Materials and Methods:** The data from 78 patients with sialolithiasis who were treated with sialendoscopy from January 2017 to March 2020 at the Department of ENT – Cho Ray hospital were retrospectively reviewed. **Results:** 78 patients diagnosed with sialolithiasis, mean range age 40,5 (12-88 years) were treated. Sialoendoscopy alone was therefore effective in 45,2%. Stones were located in the lumen of Wharton's duct, their size ranged  $\leq 7$  mm, they were not fixed, L1, L2a (LSD classification). In the group treated by sialendoscopy and operation, the size of the stones ranged between  $> 7$  mm, and they were mostly in the region of the hilum (75,6%) and intraglandular ducts (7,3%), L2b, L3 (LSD classification). As for complications, 3/78 patient had a postoperative strictures of the orifice region, strictures of the duct, temporary lingual nerve paresthesia. No other complications were noted during the follow up period. Short and medium term follow up shows that surgery can be performed with a high rate of success. **Conclusions:** Our results suggest that sialendoscopy-assisted sialolithectomy is an effective and safe surgical technique for the removal of proximal and intraglandular submandibular gland stones.

**Keywords:** Sialendoscopy, sialendoscopically-assisted operations, submandibular gland

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý tuyến nước bọt là nhóm bệnh lý thường gặp, được chia làm hai nhóm bệnh chính là bệnh lý nhu mô và bệnh lý ống tuyến. Bệnh lý tắc nghẽn ống tuyến ảnh hưởng đến khoảng 1,2% dân số [5], nguyên nhân thường gặp bao gồm sỏi, sẹo hẹp, viêm nhiễm, dị vật..., trong đó sỏi ống tuyến nước bọt được cho là nguyên nhân chính trong nhóm này với tỷ lệ khoảng 60 – 70%.

Vấn đề chẩn đoán và điều trị bệnh lý sỏi ống tuyến còn gặp rất nhiều khó khăn do hệ thống ống tuyến nước bọt rất nhỏ và nằm sâu trong cấu trúc nhu mô tuyến. Trước đây, trong những trường hợp này bệnh nhân (BN) được chỉ định phẫu thuật mở ống tuyến lấy sỏi qua đường họng miệng hoặc cắt bỏ tuyến nước bọt. Nhiều biến chứng sau phẫu thuật này có thể gặp là liệt thần kinh mặt, thần kinh hạ thiệt, hội chứng Frey, u nhầy tuyến nước bọt, rò tuyến nước bọt, khô miệng, giảm cảm giác thần kinh tai lớn, chảy máu, nhiễm trùng vết mổ, ảnh hưởng đáng kể đến thẩm mỹ, sinh hoạt và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [1],[3].

Cùng với sự phát triển của kỹ thuật và dụng

\*Bệnh viện Tai Mũi Họng TP.HCM

\*\*Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính:

Nguyễn Công Huyền Tôn Nữ Cẩm Tú

Email: drnguyencamtu@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 4.8.2020

Ngày duyệt bài: 13.8.2020

cụ nội soi, nội soi hệ thống ống tuyến nước bọt được cho là kỹ thuật xâm lấn tối thiểu giúp chẩn đoán và điều trị bệnh lý sỏi ống tuyến nước bọt, có thể điều trị trực tiếp và tối thiểu tại vị trí sỏi trong ống tuyến một cách hiệu quả, giúp bảo tồn tối đa cấu trúc tuyến nước bọt, từ đó giảm thiểu các biến chứng sau phẫu thuật.

Tại Việt Nam, những nghiên cứu về ứng dụng nội soi ống tuyến trong chẩn đoán và điều trị bệnh lý sỏi ống tuyến vẫn chưa được báo cáo. Chính vì vậy, chúng tôi bước đầu thực hiện đề tài "Nghiên cứu kết quả điều trị sỏi ống tuyến dưới hàm bằng nội soi ống tuyến và mở ống tuyến kết hợp nội soi", với các mục tiêu nghiên cứu:

1 Khảo sát đặc điểm chung bệnh lý sỏi ống tuyến dưới hàm

2 Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh lý sỏi ống tuyến dưới hàm

3 Đánh giá kết quả điều trị sỏi ống tuyến dưới hàm bằng nội soi ống tuyến và mở ống tuyến kết hợp nội soi.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1 Thiết kế nghiên cứu:** mô tả hàng loạt các trường hợp

### 2.2 Đối tượng nghiên cứu

Dân số mục tiêu: Tất cả các BN được chẩn đoán là bệnh lý sỏi ống tuyến dưới hàm.

Dân số chọn mẫu: Tất cả các BN được chẩn đoán là bệnh lý sỏi ống tuyến dưới hàm và điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy.

### Cỡ mẫu:

- Nhóm nghiên cứu: Tất cả các BN được chẩn đoán là bệnh lý sỏi ống tuyến dưới hàm và điều trị tại khoa Tai Mũi Họng bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01/2017 đến 03/2020.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: bệnh nhân được chẩn đoán bệnh lý sỏi ống tuyến dưới hàm dựa vào lâm sàng, hình ảnh học (siêu âm, Ctscan).

+ Tiêu chuẩn lâm sàng: Sưng đau tái phát nhiều đợt vùng tuyến nước bọt sau ăn; Chảy dịch mủ tái phát qua lỗ nhú tuyến sau ăn

+ Tiêu chuẩn cận lâm sàng:

• Siêu âm: các dải tăng âm mạnh hoặc các điểm có bóng cản âm xa. Trong trường hợp có triệu chứng tắc ống, các ống bị giãn đó có thể nhìn thấy rõ.

• Ctscan: cấu trúc sỏi cản quang ở vị trí tuyến nước bọt. Trong trường hợp có triệu chứng tắc ống, các ống bị giãn đó có thể nhìn thấy rõ.

• Nội soi ống tuyến chẩn đoán xác định sỏi ống tuyến dưới hàm.

### 2.3 Phương tiện nghiên cứu

- **Trang thiết bị dùng cho nội soi ống tuyến**

Hệ thống dụng cụ nội soi chẩn đoán gồm nguồn sáng, camera, màn hình, ống nội soi Marchal (all in one) đường kính 1,1mm.

Bộ dụng cụ nong nhú tuyến.

Hệ thống bơm rửa gồm: dây dịch truyền, ống tiêm 20ml, nước muối sinh lý NaCl 0,9%.

Dụng cụ banh họng, kính lúp, kính hiển vi.

Dụng cụ que nong và vỏ kim luồn số 16.

Dụng cụ lấy sỏi: rọ lấy sỏi, khoan sỏi

Dụng cụ mở ống tuyến dưới hàm theo đường họng miệng

- Tiến hành điều trị

o Gây tê tại chỗ hoặc mê NKQ

o Kỹ thuật nội soi ống tuyến và mở ống tuyến kết hợp nội soi theo đường họng miệng

### 2.4 Thu thập dữ kiện

Phương pháp thu thập dữ kiện

Công cụ thu thập dữ kiện: phiếu thu thập số liệu

Các dữ kiện thu thập từ mẫu nghiên cứu gồm:

- Đặc điểm chung: tuổi, giới tính, địa dư

- Đặc điểm lâm sàng: tiền sử, lý do nhập viện, thời gian tới điều trị kể từ khi bị bệnh, triệu chứng

- Cận lâm sàng: siêu âm, Ctscan vùng đầu cổ

- Chẩn đoán và can thiệp điều trị bằng nội soi ống tuyến

- Theo dõi sau phẫu thuật, biến chứng

- Tái phát

### 2.5 Phương pháp phẫu thuật

**Chuẩn bị bệnh nhân:** BN được giải thích, làm đầy đủ các xét nghiệm cơ bản.

- **Vô cảm:** Gây tê tại chỗ hay mê toàn thân nội khí quản.

- **Kỹ thuật nội soi ống tuyến:**

+ Bọc lộ nhú tuyến nước bọt cần can thiệp (tuyến mang tai, tuyến dưới hàm)

+ Sử dụng dụng cụ nong nhú tuyến từ kích cỡ 1.0 đến 5.0

+ Sử dụng que nong và kim luồn số 16 đặt qua nhú tuyến

+ Đưa ống nội soi vào OT qua kim luồn để quan sát

+ Kết hợp bơm dung dịch nước muối sinh lý (có thể kết hợp lidocaine 10%) bằng ống tiêm 20cc qua kênh bơm rửa giúp mở rộng OT, ống nội soi quan sát dễ dàng.

+ Xác định bệnh lý sỏi, vị trí sỏi OT nước bọt, phân loại sỏi theo bảng phân loại.

+ Luồn rọ lấy sỏi vào qua kênh can thiệp của hệ thống nội soi

+ Dưới hướng dẫn của nội soi, đưa rọ vào vị trí thích hợp bao quanh sỏi

+ Kéo sỏi về vị trí OT chính (đoạn xa) tới nhú tuyến

+ Nội soi OT kiểm tra, tiếp tục lấy sỏi OT trong trường hợp có nhiều sỏi.

**- Kỹ thuật nội soi kết hợp mở OT theo đường họng miệng**

- + Dưới hướng dẫn của nội soi OT, xác định vị trí sỏi đối chiếu trên niêm mạc sàn miệng.
- + Rạch niêm mạc sàn miệng ở vị trí nghi ngờ sỏi, bóc tách bọc lộ OT dưới hàm và thần kinh lưỡi
- + Rạch mở OT dưới hàm theo chiều dọc
- + Dùng que lấy sỏi, lấy sỏi OT qua chỗ mở OT
- + Nội soi OT kiểm tra tiếp tục lấy sỏi OT trong trường hợp có nhiều sỏi.
- + Khâu mở niêm mạc OT ra ngoài, tạo lỗ mở OT mới hoặc đặt stent OT, khâu tái tạo niêm mạc OT, khâu cố định stent.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1 Đặc điểm chung**

**Nhóm tuổi**

**Bảng 1. Phân bố theo nhóm tuổi**

Nhóm tuổi	Tổng (n=78)	Tỷ lệ (%)
< 20	5	6,4
20 – 39	38	<b>48,7</b>
40 – 59	24	30,8
≥ 60	11	14,1

Trong mẫu nghiên cứu, bệnh nhân có độ tuổi dao động từ 12 đến 88 tuổi, tuổi trung bình 40,5 ± 15,6 tuổi, trong đó lứa tuổi thường gặp là 20 – 39 tuổi.

**Giới tính**

**Bảng 2. Phân bố theo giới tính**

Giới tính	Tổng (n=78)	Tỷ lệ (%)
Nam	42	53,8
Nữ	36	46,2

Giới tính nam chiếm nhiều hơn nữ, nam:nữ = 1,16:1

**2.6 Đặc điểm lâm sàng**

**Bảng 3. Phân bố bệnh lý theo vị trí bên của cơ thể**

Lý do vào viện	Tổng(N=78)	Tỷ lệ (%)
Sưng	36	46,2
Đau	20	25,6
Chảy mủ	16	20,5
Khô miệng	6	7,7

Đa số bệnh nhân đến khám vì triệu chứng sưng, đau vùng tuyến nước bọt chiếm tỉ lệ lần lượt là 46,2% và 25,6%, kể đến là triệu chứng chảy mủ qua lỗ mở nhú tuyến chiếm 20,5%, khô miệng chiếm 7,7%.

Đa số các triệu chứng xuất hiện liên quan bữa ăn (sau khi ăn) chiếm 91%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

Vị trí bệnh lý bên trái nhiều hơn bên phải chiếm 51,3%, 1 trường hợp sỏi (1,3%) xuất hiện 2 bên OT.

**Phân loại sỏi**

**Bảng 4. Phân bố bệnh lý theo vị trí bên của cơ thể**

**cơ thể**

Phân loại sỏi	Tổng (n=79)
L1	16 (20,3%)
L2a	18 (22,7%)
L2b	29 (36,7%)
L3a	16 (20,3%)

**2.7 Can thiệp điều trị**

**Bảng 5. Phân bố phương pháp phẫu thuật**

Phương pháp	Tổng (n=79)
Nội soi đơn thuần	38 (45,2%)
Nội soi kết hợp	41 (48,8%)

Tỉ lệ phương pháp điều trị nội soi đơn thuần là 45,2% và mở ống tuyến kết hợp nội soi theo đường họng miệng là 48,8%.

**Mối tương quan giữa một số yếu tố với phương pháp phẫu thuật**

**Bảng 6. Mối tương quan vị trí bệnh lý với phương pháp phẫu thuật**

Vị trí bệnh lý	Nội soi đơn thuần (N=38)	Nội soi kết hợp (N=41)	Giá trị p
OT chính	22 (57,9%)	7 (17,1%)	<0,001
Rốn tuyến	15 (39,5%)	31 (75,6%)	
OT nhu mô	1 (2,6%)	3 (7,3%)	

Sỏi ở vị trí OT chính có thể can thiệp bằng nội soi đơn thuần, trong khi đó sỏi ở vị trí rốn tuyến thường can thiệp bằng mở ống tuyến kết hợp nội soi ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 7. Mối tương quan phân độ sỏi và phương pháp phẫu thuật**

Phân độ L	Nội soi đơn thuần (N=38)	Nội soi kết hợp (N=41)	Giá trị p
L1	16 (42,1%)	0 (0,0%)	<0,001
L2a	18 (47,4%)	0 (0,0%)	
L2b	4 (10,5%)	25(61,0%)	
L3a	0 (0,0%)	16(39,0%)	

Phân độ sỏi L1, L2a có thể can thiệp lấy sỏi bằng nội soi đơn thuần, trong khi đó L2b, L3a can thiệp lấy sỏi bằng mở ống tuyến kết hợp nội soi ( $p < 0,05$ ).

**Đặc điểm sỏi OT sau phẫu thuật**

**Số lượng sỏi:** số lượng sỏi trung bình 1,8 ± 2,0 viên. Nhóm số lượng 1 viên sỏi chiếm đa số các trường hợp 69,6%.

**Bảng 8. Mối tương quan giữa tính chất sỏi và phương pháp phẫu thuật**

Hình dạng sỏi	Nội soi đơn thuần (N=38)	Nội soi kết hợp (N=41)	Giá trị p
Dài	5 (13,2%)	12 (29,3%)	<0,001
Bầu dục	13 (34,2%)	22 (53,7%)	
Tròn	20 (52,6%)	7 (17,0%)	

<b>Bề mặt sỏi</b>			<b>0,003</b>
Trơn láng	30 (78,9%)	15 (36,6%)	
Nham nhở	8 (21,1%)	26 (63,4%)	

Sỏi có hình bầu dục, bề mặt sỏi trơn láng, có thể lấy sỏi bằng phương pháp nội soi đơn thuần (sự tương quan có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ ).

### 3.5. Kết quả can thiệp điều trị sỏi tuyến dưới hàm bằng nội soi ống tuyến

**Chăm sóc sau phẫu thuật.** Thời gian phẫu thuật trung bình  $70,0 \pm 25,1$  phút, ngắn nhất 35 phút, dài nhất 90 phút. Trong đó, thời gian phẫu thuật trong nhóm nội soi đơn thuần  $45,0 \pm 21,1$ , ngắn hơn so với các nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,001$ .

Tất cả các trường hợp nội soi đơn thuần và nội soi kết hợp có thời gian nằm viện 2 ngày

**Các biến chứng của phẫu thuật:** Tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật chiếm 3/79 (3,8%), trong đó gồm sẹo hẹp lỗ mở như tuyến, sẹo hẹp OT và liệt thần kinh lưỡi tạm thời

## IV. BÀN LUẬN

**4.1 Đặc điểm chung.** Bệnh lý tuyến nước bọt có thể gặp ở mọi lứa tuổi, nhưng thường gặp nhất là từ 20 – 39 tuổi. Trong số 78 trường hợp, tuổi trung bình của bệnh nhân có bệnh lý sỏi OT nước bọt là 36,4 tuổi, tương đương với kết quả của tác giả Ho Kyung Lim [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nam là 49 trường hợp chiếm 53,5%, và nữ 43 trường hợp chiếm 46,5%. Tỷ lệ nam và nữ giới mắc bệnh lý OT nước bọt gần bằng nhau với tỷ lệ 1,15:1. Hiện chưa thấy rõ sự khác biệt giữa số bệnh nhân nam và nữ trong nhóm bệnh lý này.

**4.2 Đặc điểm lâm sàng.** Triệu chứng than phiền thường gặp trong nghiên cứu là sưng và đau một bên tuyến dưới hàm hoặc tuyến mang tai lặp đi lặp lại nhiều lần chiếm tỷ lệ 46,5% và 25,6%. Ngoài ra một số bệnh nhân có thể đến khám vì chảy mủ từ lỗ mở như tuyến, khô miệng. Theo chúng tôi, các triệu chứng sưng, đau vùng tuyến mang tai và tuyến dưới hàm là do các bệnh lý này gây bít tắc OT, làm ứ nước bọt và tăng áp suất trong OT. Những trường hợp bệnh nhân không có triệu chứng sưng, đau là do OT nước bọt không bị bít tắc hoàn toàn, nước bọt vẫn có thể thấm qua những khe hở, không bị ứ đọng trong OT. 90,2% bệnh nhân được ghi nhận triệu chứng có liên quan đến bữa ăn, đặc biệt các triệu chứng xuất hiện nặng hơn sau bữa ăn.

**4.3 Đặc điểm cận lâm sàng.** Siêu âm cung cấp một cái nhìn tổng quan về toàn bộ hệ thống OT. Siêu âm có thể cho thấy hình ảnh bóng lưng của sỏi hoặc hình ảnh gián tiếp tắc

ngẽn bằng sự giãn nở của hệ thống OT phía sau đoạn tắc nghẽn. Trong khi đó Ctscan xác định một số đặc điểm bệnh lý sỏi như số lượng sỏi, kích thước sỏi, mức độ cản quang, mật độ sỏi, từ đó giúp chúng tôi có thể chẩn đoán, đánh giá tổn thương, định hướng điều trị cho bệnh lý này. Ctscan có thể phát hiện những trường hợp nhiều viên sỏi ở OT mà siêu âm có thể không nhận thấy. Chúng tôi sử dụng kích thước sỏi đo được bằng Ctscan là một tiêu chuẩn, kết hợp với một số tiêu chuẩn trên nội soi OT giúp phân loại sỏi, từ đó lên kế hoạch điều trị có thể lấy sỏi qua nội soi ống tuyến đơn thuần.

Theo nghiên cứu của Kalia V., và cộng sự năm 2015: "Ctscan là công cụ cần thiết trong chẩn đoán sỏi không cản quang", tác giả nhận thấy có khoảng 10 – 30% trường hợp sỏi không cản quang, khó phát hiện bằng siêu âm hay chụp Xquang thông thường. Ctscan là công cụ chẩn đoán hình ảnh tốt hơn trong những trường hợp sỏi không cản quang. Ctscan phối hợp với nội soi OT nhằm lên kế hoạch điều trị và theo dõi sau phẫu thuật bệnh lý OT. Ngoài ra, Ctscan còn hữu ích trong những trường hợp chẩn đoán bệnh lý tại nhu mô tuyến và những cơ quan xung quanh có thể gây nên tình trạng tắc nghẽn OT. Ctscan không cản quang giúp chẩn đoán các bệnh lý sỏi, trong khi đó Ctscan cản quang chẩn đoán chính xác hơn các trường hợp có biến chứng hoặc bệnh lý sỏi tuyến nước bọt khác đi kèm như áp xe, nang hay khối u.

### 4.4 Điều trị bệnh lý sỏi OT dưới hàm bằng nội soi ống tuyến

**Can thiệp lấy sỏi qua nội soi ống tuyến đơn thuần.** Trong can thiệp nội soi đơn thuần lấy sỏi, chúng tôi sử dụng rọ luồn qua, bao quanh hoàn toàn viên sỏi và kéo sỏi về phía núm tuyến. Đối với các viên sỏi di chuyển tự do, nội soi OT lấy sỏi có thể thực hiện với rọ lấy sỏi dễ dàng. Đối với sỏi cố định, yếu tố quyết định trong việc đưa rọ lấy sỏi là có khe hở giữa sỏi và thành OT đủ để đưa được dụng cụ ra phía sau sỏi. Những trường hợp sỏi cố định, thấy được viên sỏi hoàn toàn, kích thước sỏi  $d \leq 7\text{mm}$ , theo bảng phân loại L1 và L2a, hầu hết chúng tôi có thể lấy sỏi hoàn toàn qua nội soi đơn thuần. Một số trường hợp sỏi kích thước  $d = 6-7\text{mm}$ , sau khi lấy sỏi bằng rọ về núm tuyến, có thể bị kẹt lại tại núm tuyến. Chúng tôi chủ động mở núm tuyến để lấy sỏi, tránh tình trạng kéo sỏi mạnh làm rách núm tuyến hoặc làm gãy rọ lấy sỏi.

Dabirmoghaddam Payman, Hosseinzadehnik Rima năm 2013 nghiên cứu "Nội soi OT đơn thuần trong điều trị bệnh lý sỏi tuyến nước bọt

không sử dụng dụng cụ tán sỏi” [2], tác giả cho rằng sỏi tuyến nước bọt là chỉ định thường gặp nhất của nội soi OT. Các nghiên cứu trước đây cho thấy có thể lấy sỏi hoàn toàn bằng nội soi đơn thuần với kích thước nhỏ hơn 5mm ở OT mang tai và 7 mm ở OT dưới hàm. Tuy nhiên, nội soi đơn thuần có thể lấy sỏi có kích thước lớn hơn khi sỏi tròn, trơn nhẵn.

#### **Can thiệp lấy sỏi qua nội soi ống tuyến mở ống tuyến theo đường họng miệng.**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những trường hợp sỏi khó lấy qua nội soi đơn thuần thường có một số tính chất: sỏi  $d > 7\text{mm}$ , sỏi cố định, dính chặt vào thành OT hoặc sỏi nằm tại vị trí rốn tuyến, OT nhu mô, khúc cong của OT, khi quan sát trên nội soi thấy không hoàn toàn viên sỏi, trên phân loại sỏi L2b, L3, chúng tôi lựa chọn phương pháp phẫu thuật nội soi kết hợp.

Đối với tuyến dưới hàm, chúng tôi tiến hành nội soi kết hợp mở OT theo đường họng miệng. Nội soi giúp xác định chính xác vị trí sỏi đối chiếu trên vùng sàn miệng, từ đó có thể mở OT lấy sỏi thuận lợi [6]. Trong phẫu thuật này, chúng tôi chủ động bóc tách bọc lộ OT, xác định vị trí thần kinh lưỡi, nhằm hạn chế tối đa tổn thương thần kinh lưỡi. Thần kinh lưỡi thường ở vị trí bắt chéo phía dưới OT dưới hàm. Một số trường hợp, chúng tôi mở OT phía trước sỏi hoặc trường hợp nhiều sỏi, cần có dụng cụ luồn qua lỗ mở OT để lấy sỏi ra ngoài. Chúng tôi đã sử dụng que lấy sỏi với nhiều kích cỡ độ cong khác nhau, giúp cho việc lấy sỏi dễ dàng và thuận lợi hơn. Nội soi OT giúp kiểm tra tình trạng OT sau lấy sỏi, tránh tình trạng bỏ sót bệnh tích như còn sót sỏi. Khâu mở niêm mạc chỗ mở OT bằng Vicryl 4.0 hoặc khâu phục hồi niêm mạc ống tuyến kết hợp đặt ống nong để giảm tình trạng sẹo hẹp chỗ mở OT. Ống nong sẽ được rút sau 2 tuần.

Dabirmoghaddam Payman, Hosseinzadehnik Rima năm 2013 nghiên cứu “Nội soi OT đơn thuần trong điều trị bệnh lý sỏi tuyến nước bọt không sử dụng dụng cụ tán sỏi” [2], tác giả thấy rằng đối với những trường hợp sỏi to, dính vào thành OT, nằm ở OT nhu mô thì thường cần phối hợp tán sỏi ngoài cơ thể, phá sỏi bằng dụng cụ chuyên dụng. Tuy nhiên việc tán sỏi này cần các dụng cụ mắc tiền, đôi khi không sẵn có. Chúng tôi cũng đồng ý rằng nội soi kết hợp mở ống tuyến là lựa chọn hàng đầu trong những trường hợp này.

**Đánh giá kết quả phẫu thuật.** 3/78 trường hợp (2,3%) biến chứng sau can thiệp nội soi đơn thuần là sẹo hẹp lỗ mở núm tuyến, sau nội soi kết hợp là sẹo hẹp ống tuyến và liệt thần kinh lưỡi tạm thời.

1/3 trường hợp sẹo hẹp lỗ mở núm tuyến sau phẫu thuật mở núm tuyến. Đây là trường hợp chúng tôi không tìm thấy núm tuyến trong quá trình nội soi nên chủ động mở núm tuyến để có thể luồn ống nội soi lấy sỏi. Sau 1 tuần, bệnh nhân hẹp lỗ mở núm tuyến. Chúng tôi mở lại núm tuyến, đặt stent tại vị trí núm tuyến 2 tuần. Sau đó rút ống kiểm tra và theo dõi không thấy tình trạng tái hẹp.

1/3 trường hợp sẹo hẹp OT sau phẫu thuật nội soi đơn thuần. Trường hợp này có thể do kích thước sỏi lớn, chúng tôi cố gắng đưa rọ qua vị trí sỏi để lấy gây tràn xước OT. Sau 3 tháng, bệnh nhân bị sẹo hẹp đoạn màng, mức độ S2, ở vị trí lấy sỏi. Chúng tôi tiến hành nong sẹo hẹp, đặt stent OT, bơm rửa corticoid. Stent được rút sau 2 tuần. Sau 9 tháng theo dõi không thấy tái hẹp.

1/3 trường hợp liệt thần kinh lưỡi tạm thời. Bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật nội soi kết hợp mở OT theo đường họng miệng. Chúng tôi bóc lộ OT và thần kinh lưỡi. Tuy nhiên có thể do diện bóc tách rộng gây phù nề và chèn ép thần kinh sau phẫu thuật, gây liệt thần kinh lưỡi tạm thời. Sau 3 ngày sử dụng corticoid, bệnh nhân hồi phục hoàn toàn cảm giác vùng lưỡi.

Nghiên cứu của Nahlieli O. năm 2015 về “Biến chứng của nội soi OT: kinh nghiệm, tổng quan tài liệu và kiến nghị”, tác giả cho rằng một số biến chứng thường gặp trong nội soi OT là chấn thương rách OT, sẹo hẹp, sưng nề tuyến, rò nước bọt, thủng OT, nang nhai, liệt thần kinh. Tác giả đưa ra một số kinh nghiệm nhằm giảm tối đa biến chứng xảy ra như đánh giá trước phẫu thuật chính xác, lên kế hoạch phẫu thuật kỹ càng, quyết định phương pháp phẫu thuật thích hợp. Hạn chế tình trạng sẹo hẹp OT, nên chủ động đặt stent OT kết hợp bơm rửa corticoid ngăn ngừa tạo mô sẹo sau phẫu thuật. Đối với liệt thần kinh lưỡi, cần nắm rõ cấu trúc giải phẫu thần kinh lưỡi và OT dưới hàm ở vùng sàn miệng, hạn chế bóc tách nhiều, cầm máu kỹ, nhằm giảm tình trạng phù nề gây chèn ép thần kinh sau phẫu thuật, sử dụng corticoid ngay sau phẫu thuật. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các trường hợp biến chứng đều được phát hiện sớm và điều trị thành công.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 5/79 trường hợp xuất hiện sỏi mới sau 3 tháng, do phát hiện sớm nên đa phần sỏi L1, chúng tôi tiến hành lấy sỏi qua nội soi đơn thuần, sau thời gian theo dõi 12 tháng, không phát hiện tái phát. Hiệu quả sau phẫu thuật: sau phẫu thuật 3 tháng và 6 tháng đa số các bệnh nhân đều hài lòng so với trước phẫu thuật, kết quả tốt sau 3 tháng đạt 95,5%, trung bình đạt 4,5%, các triệu chứng hầu hết cải thiện hoàn toàn.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 78 bệnh nhân sỏi tuyến nước bọt được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy từ 1/2017 đến 03/2020, bước đầu kết quả cho thấy kỹ thuật nội soi ống tuyến nước bọt đơn thuần hay nội soi kết hợp mở ống tuyến là kỹ thuật an toàn, hiệu quả, giảm thiểu biến chứng, thời gian can thiệp và thời gian điều trị. Chúng tôi hi vọng trong tương lai sẽ có nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và trong thời gian theo dõi dài hơn về phương pháp hiệu quả này trong điều trị sỏi tuyến nước bọt nói riêng và bệnh lý ống tuyến nước bọt nói chung.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Al-Abri R., Marchal F. (2010).** New era of Endoscopic Approach for Sialolithiasis: Sialendoscopy. *SQU Med J*, 10(3), 382-387.
2. **Dabirmoghaddam P., Hosseinzadehnik R. (2013).** Interventional Sialendoscopy with

3. **Kalia V., Geeta K.G., Kaur S. (2015).** CT Scan as an Essential Tool in Diagnosis of Non-radiopaque Sialoliths. *Maxillofac. Oral Surg.*, 14(1), 240-244.
4. **Koch M., Zenk J., Iro H. (2007).** The Erlangen salivary gland project, part 1: Sialendoscopy in obstructive disease of the major salivary gland. *Endopress*, 6-40.
5. **Lim H.K. (2012).** Clinical, statistical and chemical study of sialolithiasis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.*, 38, 44-49.
6. **Marchal F. (2015).** Sialendoscopy: The hands-on book. ESTC Artcast Medical.
7. **Nahlieli O. (2015).** Complications of sialendoscopy: personal experience, literature analysis, and suggestions. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1, 75-80.
8. **Xiao J.Q., Sun H.J. (2016).** The Evaluation of Sialendoscopy-Assisted Treatment for Submandibular Gland Stones. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 85-91.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH VỚI KẾT QUẢ PHẪU THUẬT CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠ DÀY ĐÃ PHẪU THUẬT

Kiều Thị Hoài Thu<sup>1</sup>, Thân Văn Thịnh<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đối chiếu kết quả chụp cắt lớp vi tính với kết quả phẫu thuật của bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày đã phẫu thuật. Đối tượng nghiên cứu: 62 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư dạ dày, có kết quả chụp CLVT ổ bụng 64 dãy, đã được phẫu thuật triệt căn và có kết quả giải phẫu bệnh sau mổ tại bệnh viện TW Quân đội 108 từ tháng 01/2020-tháng 6/2020. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, hồi cứu bệnh án. Kết quả: Chẩn đoán mức độ xâm lấn thành (T) ở giai đoạn T2, T3, T4 lần lượt là 100%, 73,3%, 56,8%. Khả năng phát hiện hạch di căn: Sn: 76,8%; Sp: 66,7%; Acc: 75,8%; PPV: 95,6%; NPV: 23,5%. Khả năng chẩn đoán di căn tạng: Sn: 30,8%; Sp: 97,2%; Acc: 69,4%; PPV: 88,9%; NPV: 66,04%. Khả năng chẩn đoán di căn phúc mạc: Sn: 41,7%; Sp: 98%; Acc: 87,1%; PPV: 83,3%; NPV: 87,5%. **Kết luận:** Chụp cắt lớp vi tính là một phương pháp có độ chính xác và hiệu quả chẩn đoán cao, góp phần quan trọng trong chẩn đoán TNM, phục vụ cho việc lựa chọn phương pháp điều trị và tiên lượng.

**Từ khóa:** Chụp cắt lớp vi tính, ung thư biểu mô tuyến dạ dày, kết quả phẫu thuật.

### SUMMARY

#### EVALUATING THE RESULTS OF COMPUTED TOMOGRAPHY WITH THE SURGICAL RESULTS OF THE GASTRIC CARCINOMA PATIENTS WHO UNDERWENT SURGERY

**Objective:** To compare the results of computed tomography with the surgical results of the gastric carcinoma patients who underwent surgery. Patients and method: a retrospective cross-sectional study was conducted among 62 patients diagnosed with stomach cancer. They all underwent 64-slices abdominal CT scan and radical surgery. Their postoperative pathological results were from January 2020 to June 2020 at the 108 Military Central Hospital. **Results:** The likelihood of diagnosing the degree of invasiveness (T) in the T2, T3, and T4 stages were 100%, 73.3%, and 56.8%, respectively. Ability to detect metastatic lymph nodes: Sn: 76.8%; Sp: 66.7%; Acc: 75.8%; PPV: 95.6%; NPV: 23.5%. The ability to diagnose organ metastasis: Sn: 30.8%; Sp: 97.2%; Acc: 69.4%; PPV: 88.9%; NPV: 66.04%. Ability to identify peritoneal metastasis: Sn: 41.7%; Sp: 98%; Acc: 87.1%; PPV: 83.3%; NPV: 87.5%. **Conclusion:** Computed tomography (CT) scan is a method with high diagnostic accuracy and efficiency, which plays an important role in determining the TNM stage and optimizing treatment method and prognosis of gastric cancer patients.

**Key words:** Computed tomography, gastric carcinoma, surgery outcome.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) được biết đến là một

<sup>1</sup>Bệnh viện đa khoa Hà Đông

<sup>2</sup>Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Kiều Thị Hoài Thu

Email: hoaithubvdkhadong@gmail.com.vn

Ngày nhận bài: 29.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 30.7.2020

Ngày duyệt bài: 11.8.2020

trong số những bệnh ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Theo số liệu GLOBOCAN, năm 2018, số UTDD mắc mới đứng thứ 5 trong số các bệnh ung thư, chiếm 5,7%<sup>1</sup>. Còn tại Việt Nam, UTDD có hơn 17.000 ca mắc mới (ở cả hai giới), đứng thứ 3, chỉ sau ung thư gan, phổi<sup>2</sup>

Chụp CLVT, đặc biệt với các thể hệ máy đa dãy đầu dò, là phương pháp thường được lựa chọn nhất vì dễ thực hiện, hiệu quả chẩn đoán cao giúp cho việc chẩn đoán chính xác phân loại ung thư dạ dày theo TNM phục vụ tốt cho lập kế hoạch điều trị đặc biệt trong đánh giá bilan trước phẫu thuật cắt bỏ dạ dày. Tuy nhiên, từ thực tế, việc lựa chọn phương thức mổ cắt đoạn dạ dày nào vẫn còn là vấn đề đặt ra của các nhà ngoại khoa trước một bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày, còn rất nhiều khó khăn khi đánh giá với kết quả CLVT, nội soi, thậm chí phải mổ thăm dò và vẫn có những kết quả sai<sup>3,4</sup>. Để giúp các bác sĩ có những căn cứ chuẩn xác nhất để chỉ định đúng, hiệu quả nhất cho bệnh nhân, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: "Đối chiếu kết quả chụp cắt lớp vi tính với kết quả phẫu thuật của bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày đã phẫu thuật"

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Gồm 62 bệnh nhân được chẩn đoán UTDD qua nội soi dạ dày có sinh thiết, có kết quả chụp CLVT ổ bụng 64 dãy, đã được phẫu thuật triệt căn và có kết quả giải phẫu bệnh sau mổ tại bệnh viện TW Quân đội 108 từ tháng 01/2020- tháng 6/2020.

**\*Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Bệnh nhân được khai thác đầy đủ các thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu.
- Nội soi dạ dày và có kết quả mô tả tổn thương.
- Được chụp CLVT ổ bụng 64 dãy và có kết quả mô tả chi tiết tổn thương.
- Được sinh thiết qua nội soi dạ dày và có kết quả mô bệnh học.
- Được điều trị phẫu thuật cắt dạ dày, mô tả chi tiết cách thức và tổn thương. Có kết quả giải phẫu bệnh sau mổ.

**\*Tiêu chuẩn loại trừ.** - Những bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn lựa chọn.

- Những bệnh nhân được chẩn đoán ung thư xâm lấn hoặc di căn từ nơi khác đến dạ dày.
- Những bệnh nhân đã được điều trị tân bổ trợ.
- Bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật dạ dày.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

**\*Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, hồi cứu bệnh án

**\*Phương pháp thu thập thông tin**

- Hồi cứu và tiến cứu số liệu từ bệnh án của

các đối tượng đủ điều kiện tham gia nghiên cứu

- Sử dụng bộ công cụ được thiết kế sẵn để lấy được các thông tin cần thiết từ bệnh án

**2.3. Xử lý số liệu**

- Các phiếu thu thập về sẽ được làm sạch, nhập vào máy tính và quản lý bằng phần mềm Epidata 3.1. Bộ nhập liệu được thiết kế với tệp check để khống chế các sai số do nhập thông tin.

- Sau đó, số liệu sẽ được phân tích bằng phần mềm STATA 14.0. Sử dụng các test thống kê phù hợp để phân tích kết quả

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Bảng 1. Đối chiếu vị trí khối u của kết quả CLVT với vị trí kết quả sau khi phẫu thuật**

	PT		Có	Không	Tổng
	CLVT				
Tâm vị	Có		3	1	4
	Không		0	58	58
	<b>Tổng</b>		<b>3</b>	<b>59</b>	<b>62</b>
Thân vị	Có		7	1	8
	Không		2	52	54
	<b>Tổng</b>		<b>9</b>	<b>53</b>	<b>62</b>
Phình vị	Có		1	0	1
	Không		0	61	61
	<b>Tổng</b>		<b>1</b>	<b>61</b>	<b>62</b>
Hang vị	Có		23	5	28
	Không		5	29	34
	<b>Tổng</b>		<b>28</b>	<b>34</b>	<b>62</b>
Bờ cong lớn	Có		0	0	0
	Không		5	57	62
	<b>Tổng</b>		<b>5</b>	<b>57</b>	<b>62</b>
Bờ cong nhỏ	Có		13	6	19
	Không		2	41	43
	<b>Tổng</b>		<b>15</b>	<b>47</b>	<b>62</b>
Tiền môn vị, môn vị	Có		3	2	5
	Không		4	53	57
	<b>Tổng</b>		<b>7</b>	<b>55</b>	<b>62</b>

**Nhận xét:** - Vị trí ung thư dạ dày hay gặp nhất là ở hang vị, tiếp đến là tại bờ cong nhỏ.

- CLVT chẩn đoán vị trí tâm vị đạt độ nhạy 100%, độ đặc hiệu và chính xác cũng đạt gần 100%. Vị trí phình vị thì độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác đều ở mức 100%. Ở hang vị, bờ cong nhỏ, thì khi chụp CLVT cũng cho ra độ nhạy, đặc hiệu và chính xác sấp xỉ 90%.

**Bảng 2. Đối chiếu kết quả chẩn đoán T trước mổ của CLVT với sau khi phẫu thuật**

CLVT	PT			
	T2	T3	T4	Tổng
T1	0	1	0	<b>1</b>
T2	3	1	0	<b>4</b>
T3	0	11	19	<b>30</b>
T4	0	2	25	<b>27</b>
<b>Tổng</b>	<b>3</b>	<b>15</b>	<b>44</b>	<b>62</b>

**Nhận xét:** - T2: có 3 trường hợp trong đó CLVT đều chẩn đoán đúng.

- T3: có 15 trường hợp trong đó CLVT chẩn đoán đúng là 11; 4 trường hợp chẩn đoán sai trong đó có 1 trường hợp chẩn đoán là T1, 1 trường hợp chẩn đoán là T2 và 2 trường hợp chẩn đoán là T4.

- T4: có 44 trường hợp trong đó CLVT chẩn đoán đúng 25; 19 trường hợp chẩn đoán sai là T3.

**Bảng 3. Đối chiếu kết quả chẩn đoán dấu hiệu thâm nhiễm mỡ quanh u của CLVT với sau khi phẫu thuật**

CLVT \ PT	Có thâm nhiễm mỡ	Không	Tổng
Có thâm nhiễm mỡ	17	0	17
Không	9	36	45
<b>Tổng</b>	<b>26</b>	<b>36</b>	<b>62</b>

**Nhận xét:** Đối chiếu kết quả chẩn đoán dấu hiệu thâm nhiễm mỡ quanh u của CLVT với sau khi phẫu thuật cho thấy: Độ nhạy: 65,4%; Độ đặc hiệu: 100,0%; Độ chính xác: 85,4%; Giá trị dự đoán dương tính: 100,0%; Giá trị dự đoán âm tính: 80,0%

**Bảng 4. Đối chiếu kết quả phát hiện hạch di căn của CLVT với sau khi phẫu thuật**

CLVT \ PT	Có phát hiện hạch di căn	Không	Tổng
Có phát hiện hạch di căn	43	2	45
Không	13	4	17
<b>Tổng</b>	<b>56</b>	<b>6</b>	<b>62</b>

**Nhận xét:** Đối chiếu kết quả phát hiện hạch di căn của CLVT với sau khi phẫu thuật cho thấy: Độ nhạy: 76,8%; Độ đặc hiệu: 66,7%; Độ chính xác: 75,8%; Giá trị dự đoán dương tính: 95,6%; Giá trị dự đoán âm tính: 23,5%

**Bảng 5. Đối chiếu kết quả chẩn đoán di căn tạng của CLVT với sau khi phẫu thuật**

CLVT \ PT	Có di căn tạng	Không	Tổng
Có di căn tạng	8	1	9
Không	18	35	53
<b>Tổng</b>	<b>26</b>	<b>36</b>	<b>62</b>

**Nhận xét:** Đối chiếu kết quả chẩn đoán di căn tạng của CLVT với sau khi phẫu thuật cho thấy: độ nhạy: 30,8%; độ đặc hiệu: 97,2%; độ chính xác: 69,4%; giá trị dự đoán dương tính: 88,9%; giá trị dự đoán âm tính: 66,04%

**Bảng 6. Đối chiếu kết quả có di căn phúc mạc của CLVT với sau khi phẫu thuật**

CLVT \ PT	Có di căn	Không	Tổng
Có di căn phúc mạc	5	1	6
Không	7	49	56
<b>Tổng</b>	<b>12</b>	<b>50</b>	<b>62</b>

CLVT \ tạng	tạng		
Có di căn phúc mạc	5	1	6
Không	7	49	56
<b>Tổng</b>	<b>12</b>	<b>50</b>	<b>62</b>

**Nhận xét:** Kết quả tại bảng trên cho thấy: độ nhạy: 41,7%, độ đặc hiệu: 98,0%, độ chính xác: 87,1%; giá trị dự đoán dương tính: 83,3%

#### IV. BÀN LUẬN

**Đối chiếu kết quả chẩn đoán T giữa CLVT với sau khi phẫu thuật.** Kết quả chẩn đoán mức độ xâm lấn thành của CLVT cũng đạt được những chỉ số khả quan. Tỷ lệ chẩn đoán đúng ở giai đoạn T2 chúng tôi tìm được là 100%, giai đoạn T3 là 73,3%, còn giai đoạn T4 là 56,8%. Trong khi đó, nghiên cứu của Lorenzo Bruno và cộng sự được thực hiện vào năm 2014 trên 15 bệnh nhân UTDD cho thấy, độ chính xác tổng thể của giai đoạn T ở CLVT so với phẫu thuật là 80%. Sn cho các giai đoạn T1, T3 và T4 lần lượt là 60%, 85,7% và 100%. Sp của các giai đoạn T1, T3 và T4 lần lượt là 100%, 75% và 91,7%<sup>5</sup>.

**Kết quả chẩn đoán dấu hiệu thâm nhiễm mỡ:** Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành đánh giá dấu hiệu thâm nhiễm mỡ quanh khối u, kết quả chẩn đoán bằng CLVT có độ nhạy là 65,4%, độ đặc hiệu 100,0%, độ chính xác là 85,4%, giá trị dự đoán dương tính là 100%, còn giá trị dự đoán âm tính 80%. So sánh với nghiên cứu của một số tác giả thì thấy độ nhạy của chúng tôi thấp hơn, tuy nhiên một số chỉ số khác lại cao hơn: như nghiên cứu của Nguyễn Đình Hương trên 64 bệnh nhân ung thư dạ dày được làm CLVT 64 dãy cho kết quả có độ nhạy (82,9%); độ đặc hiệu (73%); độ chính xác (79,7%); giá trị dự đoán dương tính (85%); giá trị dự đoán âm tính (70,8%)<sup>6</sup>. Mỗi một nghiên cứu lại có những kết quả thay đổi về độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác. Những sự sai khác này có thể giải thích do phụ thuộc vào yếu tố chủ quan như kinh nghiệm chuyên môn, kiến thức chẩn đoán của từng nhóm nghiên cứu và yếu tố khách quan về máy và những hoạt động kỹ thuật liên quan đến đọc kết quả CTVT khác

**Kết quả chẩn đoán hạch di căn:** Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra, khả năng phát hiện hạch di căn có độ nhạy 76,8%, độ đặc hiệu 66,7%, độ chính xác 75,8%, giá trị dự đoán dương tính giả là 95,6%, còn âm tính giả là 23,5%. Tỷ lệ này thấp hơn trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đình Hương, bởi ông chỉ ra: Độ chính xác là 81,3%, độ nhạy là 88,6%. độ đặc hiệu 65%, trong đó giá trị dự đoán dương tính khá cao: 84,8%<sup>6</sup>. Vì vậy theo kết quả này thì

việc CLVT chẩn đoán hạch ác tính có tính chất định hướng, gợi ý cho phẫu thuật viên tiên lượng cuộc phẫu thuật, tìm hạch tránh bỏ sót

**Kết quả đánh giá di căn tạng.** Đối chiếu kết quả chẩn đoán di căn tạng của CLVT với sau khi phẫu thuật, Kết quả thu được trong nghiên cứu của chúng tôi có độ nhạy thấp hơn một số nghiên cứu, như nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Quế, độ nhạy đạt 45,5%<sup>7</sup> hay nghiên cứu của Nguyễn Đình Hướng có độ nhạy 65%; độ đặc hiệu 83,7%; độ chính xác 76,6%; giá trị dự báo dương tính 61,9%; giá trị dự báo âm tính 83,7%<sup>6</sup>. Khi hồi cứu lại danh sách những bệnh nhân, kết quả chẩn đoán có lỗi âm tính giả, dương tính giả thường gặp bệnh nhân ở kích thước khối u thường lớn, gây hẹp môn vị, ở các bệnh nhân này lớp mỡ quanh dạ dày gây khó khăn cho việc chẩn đoán bằng hình ảnh CLVT.

## V. KẾT LUẬN

Chụp cắt lớp vi tính là một phương pháp có độ chính xác tương đối cao, hiệu quả chẩn đoán cao giúp cho việc chẩn đoán chính xác phân loại ung thư dạ dày theo TNM phục vụ tốt cho lập kế

hoạch điều trị đặc biệt trong đánh giá bilan trước phẫu thuật cắt bỏ dạ dày. Kỹ thuật chụp góp phần quan trọng trong chẩn đoán TNM, phục vụ cho việc lựa chọn phương pháp điều trị và tiên lượng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Globocan. Stomach. 2018.**
2. **Globocan. Viet Nam. 2018.**
3. **Machairasa N, Charalampoudisa P, Coworkers a.** The value of staging laparoscopy in gastric cancer. *Annals of Gastroenterology.* 2017;30:287-294.
4. **Trần Văn Phơi.** Ung thư dạ dày: đối chiếu kết quả nội soi và phẫu thuật. *Nghiên cứu y học, Tập 6, Số 4.* 2002:209-214.
5. **Lorenzo Bruno, Lucia Barni, Gabriella Nesi, et al.** New Early Gastric Cancer after Subtotal Gastric Resection for Early Cancer: Case Report and Review of the Literature. *Journal of Cancer Therapy.* 2014;5(14)
6. **Nguyễn Đình Hướng.** Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh và giá trị của cắt lớp vi tính 64 dãy trong chẩn đoán giai đoạn ung thư dạ dày. *Học viện Quân Y;* 2018.
7. **Nguyễn Văn Quế.** Giá trị của cắt lớp vi tính đa dãy đầu dò trong chẩn đoán ung thư dạ dày. *Trường Đại học Y Hà Nội;* 2013.

# ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SARCÔM TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN K

Trần Việt Hoàng<sup>1</sup>, Lê Thanh Đức<sup>2</sup>, Nguyễn Trọng Diệp<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị và một số yếu tố tiên lượng của sarcôm tử cung. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp với tiền cứu. Bệnh nhân được chẩn đoán sarcôm tử cung từ 01/2014 đến 07/2020 tại Bệnh viện K được ghi nhận các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, phương pháp điều trị, đánh giá thời gian sống thêm và các yếu tố liên quan. **Kết quả:** Nghiên cứu thực hiện trên 34 bệnh nhân. Tuổi trung bình 49,1 ± 12,3; triệu chứng thường gặp là đau bụng thượng vị (58,8%) và ra máu âm đạo bất thường (52,9%), phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán ban đầu là các bệnh lý khác như: u xơ tử cung (58,8%), ung thư nội mạc tử cung (8,8%) và các bệnh lý khác, chỉ có 11,7% bệnh nhân được chẩn đoán đúng trước điều trị. Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính (88,2%). Tỷ lệ sống thêm

tại thời điểm 1 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 82,6%, 66,2%, 55,2%. Giai đoạn bệnh và kích thước u là hai yếu tố liên quan tới tiên lượng bệnh. **Kết luận:** Sarcôm tử cung là bệnh lý hiếm gặp, dễ chẩn đoán nhầm với các bệnh lý khác của tử cung và có tiên lượng xấu.

**Từ khóa:** sarcôm tử cung

## SUMMARY

### CLINICAL CHARACTERISTICS, LABORATORY CHARACTERISTICS, RESULT OF TREATMENT AND PROGNOSTIC FACTORS OF UTERINE SARCOMA

**Aims:** To identify the clinical characteristics, the laboratory characteristics, the result of treatment and the prognostic factors of uterine sarcoma. **Patients and methods:** Retrospective combined prospective study. The patient diagnosed uterine sarcoma at Vietnam National Cancer Hospital, from January 2014 to June 2020 was recorded clinical characteristics, laboratory characteristics, treatment methods and overall survival, prognostic factors. **Results:** The patients' mean age was 49.1 ± 12.3. The main presenting symptoms were pelvic pain (58.8%) and abnormal bleeding uterine (52.9%). Most of initial diagnosis were other uterine diseases such as leiomyoma (58.8%), endometrial carcinoma (8.8%)

<sup>1</sup>Trường đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Trần Việt Hoàng

Email: Tranviethoang94@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 30.7.2020

Ngày duyệt bài: 11.8.2020

and other diseases, just only 11.7% of patients were diagnosed correctly at the first time. Surgery was the main method treatment (88.2%). The 1-year, 3-year, 5-year overall survival was 82.6%, 66.2%, 55.2% respectively. Staging of disease and size of the tumor were two main prognostic factors. **Conclusion:** Uterine sarcoma is a rare disease, difficult diagnosis and poor prognosis.

**Keywords:** uterine sarcoma

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcôm tử cung là bệnh lý ác tính nguồn gốc từ mô liên kết của tử cung, chỉ chiếm 3-9% các khối u ác tính tử cung [1], [2]. Sarcôm tử cung tiến triển nhanh và tỉ lệ tái phát cao (50-70%) [3]. Các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng thường không đặc hiệu như: ra máu âm đạo bất thường, đau bụng vùng hạ vị... do đó phần lớn bệnh nhân (BN) được chẩn đoán sau khi cắt tử cung hoặc bóc u xơ tử cung [3], [4], [5]. Về giải phẫu bệnh (GPB) sarcôm cơ trơn (Uterine leiomyosarcoma - uLMS) và sarcôm mô đệm nội mạc tử cung ( Endometrial stromal sarcoma - ESS) là hai thể giải phẫu bệnh hay gặp nhất, còn lại là sarcôm tuyến (Adenosarcoma -AS) và một số thể hiếm gặp khác: rhabdomyosarcoma,... [2], [6], [7]. Phẫu thuật đóng vai trò chủ yếu, xạ trị sau mổ giúp giảm nguy cơ tái phát tại chỗ nhưng không cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ. Hóa chất được chỉ định điều trị trong giai đoạn muộn, điều trị nội tiết có giá trị với các trường hợp dương tính với thụ thể nội tiết [3]. Tại Việt Nam hiện có ít nghiên cứu đầy đủ và chi tiết về sarcôm tử cung. Các nghiên cứu thường kết hợp đánh giá sarcôm tử cung với các bệnh lý ác tính khác tại tử cung như ung thư cổ tử cung, ung thư nội mạc tử cung [8]. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: *Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan đến tiên lượng của nhóm bệnh nhân sarcôm tử cung được điều trị tại bệnh viện K từ 1/2014 đến 7/2020.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Đối tượng nghiên cứu là 34 BN sarcôm tử cung đủ các tiêu chuẩn sau:

*Tiêu chuẩn lựa chọn*

- Được chẩn đoán xác định sarcôm tử cung bằng mô bệnh học.

- Chỉ số toàn trạng ECOG 0-1: đảm bảo đủ điều kiện phẫu thuật, gây mê hồi sức và điều trị hỗ trợ (xạ trị, hóa chất, nội tiết...)

- Hồ sơ theo dõi và thông tin đầy đủ.

*Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN được chẩn đoán là sarcôm tử cung tái phát  
- Mặc ung thư khác phối hợp  
- Mặc các bệnh lý cấp và hoặc mãn tính khác có nguy cơ tử vong trong vòng 3 tháng

- BN bỏ điều trị

- Mất thông tin sau điều trị

**2.2. Địa điểm nghiên cứu:** Bệnh viện K

**2.3. Thời gian:** 01/2014 – 07/2020.

**2.4. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp với tiến cứu.

**2.5. Xử lý số liệu:** Số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu thập được 34BN đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Kết quả thu được như sau:

❖ *Tuổi và tình trạng kinh nguyệt*

Tuổi trung bình của BN là 49,1 ± 12,3 tuổi, cao nhất là 82 tuổi, thấp nhất là 17 tuổi. Độ tuổi trung bình của sarcôm cơ trơn tử cung là 53,8 ± 7,2, sarcôm mô đệm nội mạc tử cung là 47,0 ± 9,4 và sarcôm tuyến là 43,3 ± 34,2. Tỉ lệ BN mãn kinh là 52,9% và chưa mãn kinh là 47,1%.

❖ *Đặc điểm lâm sàng*

**Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng**

	n	Tần số (%)	
<b>Triệu chứng cơ năng (n=34)</b>			
Ra máu âm đạo	18	52,9	
Đau bụng hạ vị	20	58,8	
Sờ thấy u hạ vị	2	5,9	
Không có triệu chứng	2	5,9	
<b>Triệu chứng thực thể (n=34)</b>			
Mức độ di động tử cung	Di động	20	58,8
	Hạn chế	8	23,5
	Không di động	6	17,7
Kích thước tử cung	Tăng kích thước	28	82,4
	Bình thường	6	17,6

**Nhận xét:** Một BN có thể có một vài triệu chứng cơ năng, hai triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là đau bụng hạ vị (58,8%) và ra máu âm đạo bất thường (52,9%). Qua thăm khám u đường âm đạo đánh giá: tử cung hạn chế hoặc không di động chiếm 41,2%; tử cung tăng kích thước hơn so với bình thường 82,4%.

❖ *Đặc điểm trên chẩn đoán hình ảnh*

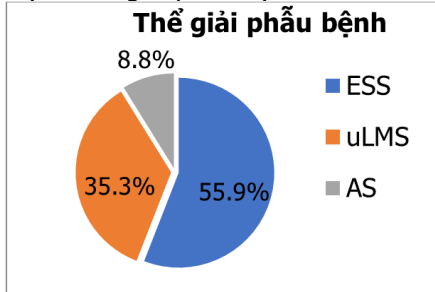
**Bảng 2: Đặc điểm trên chẩn đoán hình ảnh**

	n	Tỷ lệ (%)
<b>Kích thước u (n=34)</b>		
Trung bình: 5,9±3,5cm; (1,1cm - 17,5 cm)		
≤ 5 cm	14	41,2
> 5 cm	20	58,8
<b>Số lượng u (n=34)</b>		

1 u	27	79,4
Nhiều u	7	20,6

**Nhận xét:** Tỷ lệ BN có kích thước u trên 5 cm chiếm tỷ lệ cao 58,8%, so với khối u có kích thước dưới 5cm là 41,2%. Đa số BN có 1 u (79,4%).

❖ **Đặc điểm giải phẫu bệnh**



**Biểu đồ 1: Đặc điểm giải phẫu bệnh**

**Nhận xét:** Thể GPB hay gặp nhất là sarcôm mô đệm nội mạc tử cung 19/34 BN (55,9%). Sarcôm cơ trơn chiếm 12/34 BN (35,3%), sarcôm tuyến 3/34 BN (8,8%)

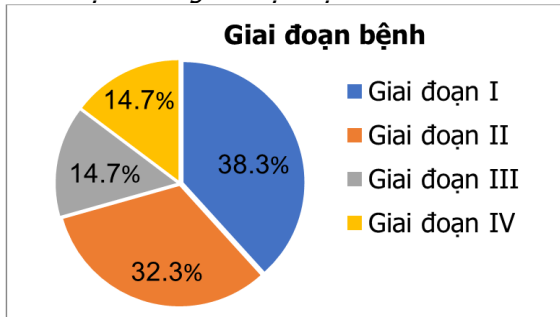
❖ **Đặc điểm chẩn đoán**

**Bảng 3: Chẩn đoán trước điều trị**

Chẩn đoán trước điều trị	N	Tỷ lệ %
U xơ tử cung	20	58,8
Sarcôm tử cung	4	11,7
Polyp tử cung	3	8,8
Nghi ngờ ung thư nội mạc tử cung	3	8,8
Khác (u buồng trứng, sa sinh dục)	4	11,8
<b>Tổng</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Chỉ có 4 BN có thông tin giải phẫu bệnh trước điều trị là sarcôm tử cung (11,7%). Chẩn đoán trước mổ sarcôm tử cung đa phần bị nhầm với các bệnh lý khác, trong đó u xơ tử cung chiếm tỷ lệ cao nhất: 58,8%, polyp tử cung (8,8%), nghi ngờ ung thư nội mạc tử cung (8,8%), và các bệnh lý khác như u buồng trứng, sa sinh dục...

❖ **Đặc điểm giai đoạn bệnh**



**Biểu đồ 2: Giai đoạn bệnh**

**Nhận xét:** Bệnh giai đoạn I chiếm 38,3% giai đoạn II 32,3%, giai đoạn III, chiếm 14,7% giai đoạn IV chiếm 14,7%.

❖ **Các phương pháp điều trị**

**Bảng 4: Các phương pháp điều trị**

Phương pháp điều trị	N	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật	11	32,4
Phẫu thuật + xạ trị	10	29,4
Phẫu thuật + hóa trị + xạ trị	4	11,8
Phẫu thuật + hóa trị	5	14,7
Hóa trị	2	5,9
Điều trị triệu chứng	2	5,9
<b>Tổng</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Có 11BN được phẫu thuật đơn thuần (32,4%). Đa số BN được điều trị đa mô thức (55,9%) bao gồm kết hợp phẫu thuật và xạ trị (29,4%), phẫu thuật kết hợp với xạ trị và hóa trị (11,8%), phẫu thuật kết hợp với hóa trị (14,7%). Có 2BN giai đoạn IV điều trị chăm sóc giảm nhẹ (5,9%).

❖ **Thời gian sống thêm toàn bộ**

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 44,1±4,4 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 82,6%, 73,6%, 66,2%, 55,2%.

❖ **Một số yếu tố tiên lượng**

**Bảng 5. Thời gian sống thêm toàn bộ và một số yếu tố.**

Yếu tố tiên lượng	OS trung bình	P
Tuổi	≤ 50	43,6±6,0
	>50	42,9±6,2
Thể giải phẫu bệnh	uLMS	47,7±6,0
	ESS+AS	41,1±6,1
Giai đoạn bệnh	I, II	48,5±4,4
	III,IV	21,3±4,3
Số lần phẫu thuật	1 lần	43,9±4,9
	2 lần	39,7±8,7
Kích thước u	≤ 5cm	56,9±3,3
	> 5cm	30,6±6,0

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình giảm dần theo giai đoạn, giai đoạn I, II là 48,5±4,4 tháng, giai đoạn III, IV là 21,3±4,3 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,041. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm có u kích thước không quá 5 cm cao hơn so với u lớn hơn 5cm (56,9±3,3 tháng so với 30,6±6,0 tháng) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với p = 0,004

**IV. BÀN LUẬN**

❖ **Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình của BN là 49,1± 12,3, BN trẻ

nhất là 17 tuổi, cao tuổi nhất là 82 tuổi. Kết quả tương tự với kết quả của Nguyễn Quốc Tuấn khi nghiên cứu bệnh cảnh ung thư thân tử cung cho thấy nhóm BN sarcôm tử cung có độ tuổi trung bình là  $48,6 \pm 16,4$ . Tuy nhiên tuổi trung bình của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn so với các tác giả nước ngoài: nghiên cứu của tác giả Terek, tuổi trung bình là  $62,5 \pm 11,2$  và nghiên cứu của Naaman tuổi trung bình là 53 (khoảng tuổi 32-76) [6], [7]. Khi phân tích tuổi theo thể giải phẫu bệnh, chúng tôi nhận thấy: tuổi trung bình của BN sarcôm mô đệm nội mạc tử cung ( $47,0 \pm 9,4$ ) sarcôm tuyến ( $43,3 \pm 34,2$ ) thấp hơn so với sarcôm cơ trơn tử cung ( $53,8 \pm 7,2$ ). Kết quả này cũng tương tự so với nghiên cứu của tác giả Tropé: tuổi trung bình 50,7 với sarcôm mô đệm nội mạc tử cung, 56,6 với sarcôm cơ trơn tử cung và nghiên cứu của tác giả Sagae: tuổi trung bình 48,2 với sarcôm mô đệm nội mạc tử cung, 58,0 với sarcôm cơ trơn tử cung [2], [9]. Về tình trạng kinh nguyệt: 52,9% BN đã mãn kinh; 47,1% BN chưa mãn kinh. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Trần Quốc Tuấn 60% BN mãn kinh, thấp hơn trong nghiên cứu của Vrzic-Petronijevic trong số 61 BN, 43 BN sau mãn kinh (70,49%) [10]. Như vậy cả tuổi trung bình và tỷ lệ BN sau mãn kinh của nghiên cứu chúng tôi và của Trần Quốc Tuấn đều thấp hơn so với một số tác giả nước ngoài, điều này cũng có thể được giải thích là do phụ nữ Việt Nam thường mãn kinh sớm hơn so với phụ nữ các nước Âu, Mỹ.

Một BN có thể có một hoặc một vài triệu chứng cơ năng được ghi nhận. Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng hay gặp nhất là đau bụng hạ vị (58,8%) và ra máu âm đạo bất thường (52,9%). Nghiên cứu của tác giả Vrzic-Petronijevic (n=61), Terek (n=57) cũng ghi nhận ra máu bất thường âm đạo là triệu chứng xuất hiện ở 42,6% và 72,7% BN [6], [7]. Khám thực thể cho thấy tỷ lệ tử cung di động hạn chế hoặc không di động là 41,2%, và tử cung tăng kích thước là 82,4%. Theo Nguyễn Quốc Tuấn ghi nhận 5 BN sarcôm tử cung thì có 3/5 BN tử cung di động hạn chế [8]. Trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, các dấu hiệu thường gặp là: số lượng u là 1 chiếm đa số (79,4%) và kích thước thường lớn hơn 5cm (58,8%).

Kết quả mô bệnh học của nghiên cứu chúng tôi cho thấy: sarcôm mô đệm nội mạc tử cung và sarcôm cơ trơn tử cung là hai thể hay gặp nhất chiếm (55,9% và 35,3%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự các tác giả trên thế giới về phân bố các thể giải phẫu bệnh: sarcôm cơ trơn và sarcôm mô đệm nội mạc tử cung là 2

thể phổ biến nhất [6], [7]. Hầu hết các tác giả trước đây lấy cả BN sarcôm biểu mô vào nghiên cứu, tuy nhiên hiện nay sarcôm biểu mô đã được xếp vào nhóm ung thư nội mạc tử cung, vì vậy trong nghiên cứu chúng tôi không có BN sarcôm biểu mô

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ có 4 BN được chẩn đoán là sarcôm tử cung trước điều trị nhờ vào kết quả sinh thiết trước điều trị (chiếm 11,7%), 88,3% BN được chẩn đoán là các bệnh lý khác. Trong đó, 3 BN (8,8%) nghi ngờ ung thư nội mạc tử cung, 3 BN (8,8%) chẩn đoán polyp tử cung, ngoài ra còn chẩn đoán nhầm với các bệnh lý khác như: u buồng trứng, sa sinh dục, u thân tử cung... Còn lại hầu hết các trường hợp chẩn đoán trước mổ là u xơ tử cung (58,8%). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của các tác giả khác: Nghiên cứu tại Nhật Bản của tác giả Sagae cho kết quả có 80,0% BN sarcôm mô đệm nội mạc tử cung, 77,5% sarcôm cơ trơn tử cung được chẩn đoán trước mổ là các bệnh lý khác [9]. Chẩn đoán sarcôm tử cung trước mổ hiện tại vẫn là một thách thức lớn đối với các nhà ung thư học do các triệu chứng lâm sàng thường giống với các bệnh lý khác cũng như không có phương tiện chẩn đoán hình ảnh nào đặc hiệu có thể phân biệt bệnh với các bệnh lý khác. Một số đặc điểm có thể gợi ý đến sarcôm tử cung như: ra máu âm đạo ở tuổi mãn kinh, khối u có tiến triển nhanh, xâm lấn các tổ chức lân cận, vị trí u dưới thanh mạc.

Trong nghiên cứu chúng tôi có 38,3% BN ở giai đoạn I của bệnh, tiếp đến là giai đoạn II (32,3%), còn lại là 14,7% BN giai đoạn III và 14,7% giai đoạn IV. Đối chiếu với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài chúng tôi thấy tỷ lệ phân bố BN của nghiên cứu chúng tôi cũng tương tự với các tác giả trên thế giới là phần lớn bệnh ở giai đoạn I và II nghiên cứu của Terek 50,9% giai đoạn I, 22,8% giai đoạn II; nghiên cứu của Naamann 52,0% giai đoạn I, 23,0% giai đoạn II [6], [7]. Tuy nhiên, tỷ lệ BN giai đoạn I thấp hơn nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, điều này có thể giải thích do BN Việt Nam thường tới khám muộn, khi triệu chứng lâm sàng đã rõ.

Điều trị ung thư nói chung, điều trị sarcôm tử cung nói riêng là điều trị đa mô thức. Các phương pháp điều trị chính bao gồm: phẫu thuật, hóa trị, xạ trị. Trong đó phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị chính với những BN còn khả năng phẫu thuật. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 11 BN được tiến hành phẫu thuật đơn thuần (32,4%), 10 BN điều trị phẫu thuật

sau đó xạ trị bổ trợ (29,4%), 4 BN được điều trị phẫu thuật, xạ trị, hóa chất bổ trợ (11,8%), 5 BN điều trị phẫu thuật, hóa trị bổ trợ (14,7%), 4 BN điều trị triệu chứng (11,8%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, phẫu thuật có vai trò chủ đạo trong điều trị. Tuy nhiên, số BN giai đoạn IV trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nên tỉ lệ BN được điều trị chăm sóc triệu chứng cao hơn so với nghiên cứu của các tác giả khác [6], [7].

❖ *Kết quả điều trị.* Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $44,1 \pm 4,4$  tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Terek là  $61,2 \pm 6,1$  tháng [6]. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 82,6%, 73,6%, 66,2%, 55,2%. Nghiên cứu của Naaman và cs cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ tại thời điểm 5 năm là 60,0% [7]. Thời gian sống thêm trung bình và tỉ lệ sống thêm 5 năm trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Naaman và Terek. Điều này có thể được giải thích do trong nghiên cứu của hai tác giả trên tỉ lệ BN giai đoạn I cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (52,0% và 50,9% so với 38,3%) [6], [7]

Bên cạnh đó, chúng tôi cũng tiến hành phân tích mối liên quan của một số yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ bao gồm: tuổi, thể giải phẫu bệnh, giai đoạn bệnh, kích thước u và số lần phẫu thuật ban đầu. Kết quả cho thấy: kích thước u và giai đoạn bệnh là hai yếu tố quan trọng trong tiên lượng bệnh. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của BN giai đoạn khu trú tại chỗ (giai đoạn I,II) cao hơn giai đoạn lan tràn (giai đoạn III,IV) 50,8 tháng so với 31,8 tháng ( $p=0,041$ ). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Terek, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình giai đoạn I-II là  $68,15 \pm 5,17$  tháng so với giai đoạn 28,42  $\pm 4,93$  tháng [6]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian sống thêm không bệnh của nhóm BN có u nhỏ hơn 5cm là  $56,9 \pm 3,3$  tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm u lớn hơn 5cm  $30,6 \pm 6,0$  tháng ( $p=0,004$ ). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Trope u lớn hơn 5cm là yếu tố tiên lượng xấu của cả hai nhóm giải phẫu bệnh là ESS và uLMS[2].

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 34 BN sarcôm tử cung tại bệnh viện K trong khoảng thời gian từ tháng 01/2014– 07/2020, chúng tôi rút ra một số kết luận sau đây:

- Tuổi trung bình của BN là  $49,1 \pm 12,3$ , thường gặp hơn ở phụ nữ mãn kinh (52,9%). Các triệu chứng thường gặp: đau bụng thượng vị (58,8%), ra máu âm đạo (52,9%). Thể mô bệnh học hay gặp: sarcôm cơ trơn tử cung (43,3%) và sarcôm mô đệm nội mạc tử cung (43,3%). Phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán ban đầu là các bệnh lý khác như: u xơ tử cung (58,8%), ung thư nội mạc tử cung (8,8%) và các bệnh lý khác, chỉ có 11,7% BN được chẩn đoán ban đầu chính xác. Phân bố giai đoạn bệnh: giai đoạn I 38,3%, giai đoạn II 32,3%, giai đoạn III 14,7%, giai đoạn IV 14,7%.

- Điều trị phẫu thuật là quan trọng và chiếm chủ yếu: có 11 BN được tiến hành phẫu thuật đơn thuần (32,4%), 10 BN điều trị phẫu thuật sau đó xạ trị bổ trợ (29,4%), 4 BN được điều trị phẫu thuật, xạ trị, hóa chất bổ trợ (11,8%), 5 BN điều trị phẫu thuật, hóa trị bổ trợ (14,7%), 4 BN điều trị triệu chứng (11,8%). Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $44,1 \pm 4,4$  tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 82,6%, 73,6%, 66,2%, 55,2%. Kích thước u và giai đoạn bệnh là hai yếu tố quan trọng trong tiên lượng bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nordal R.R. and Thoresen S.Ø. (1997). Uterine sarcomas in Norway 1956–1992: Incidence, survival and mortality. *European Journal of Cancer*, **33**(6), 907–911.
2. Tropé C.G., Abeler V.M., and Kristensen G.B. (2012). Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol*, **51**(6), 694–705.
3. NCCN NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms version 3.2019,
4. Leibsohn S., d’Ablaing G., Mishell D.R., et al. (1990). Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol*, **162**(4), 968–974; discussion 974–976.
5. Bansal N., Herzog T.J., Burke W., et al. (2008). The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol*, **110**(1), 43–48.
6. Terek M., Akman L., Hursitoglu B., et al. (2016). The retrospective analysis of patients with uterine sarcomas: A single-center experience. *J Can Res Ther*, **12**(1), 309.
7. Naaman Y., Shveiky D., Ben-Shachar I., et al. (2011). Uterine Sarcoma: Prognostic Factors and Treatment Evaluation. **13**, 4.
8. Nguyễn Quốc Tuấn (2009). Một số nhận xét về ung thư tử cung tại bệnh viện Phụ sản trung ương 2007-2008. *Nghiên cứu y học*, 121–126.
9. Sagae S., Yamashita K., Ishioka S., et al. (2004). Preoperative Diagnosis and Treatment Results in 106 Patients with Uterine Sarcoma in Hokkaido, Japan. *OCL*, **67**(1), 33–39.

## NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG RỐI LOẠN CẢM XÚC Ở BỆNH NHÂN ĐỘNG KINH

Đinh Việt Hùng\*, Lê Văn Quân\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** nghiên cứu đặc điểm rối loạn cảm xúc ở bệnh nhân động kinh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 52 bệnh nhân động kinh được điều trị tại Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103. Các bệnh nhân được khám bởi ba bác sĩ chuyên khoa tâm thần độc lập. **Kết quả:** Cảm xúc dễ bùng nổ 80,77%; bực tức 78,85%; giận dữ 59,61% và thấp nhất là cảm xúc thù hận với 9,61%. Có 34,61% đủ tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn trầm cảm và có 11,545% đủ các triệu chứng chẩn đoán giai đoạn hưng cảm. Hành vi đập phá đồ đạc và hành vi đánh người chiếm tỷ lệ cao (88,46% và 80,77%). Bệnh nhân có hành vi xung động với 73,08%; trong đó hành vi xung động chân ăn chiếm 42,1%; hành vi xung động cơ bỏ nhà chiếm 34,21%. **Kết luận:** các rối loạn cảm xúc ở bệnh nhân động kinh rất đa dạng và phức tạp.

**Từ khóa:** Động kinh, rối loạn cảm xúc.

### SUMMARY

#### INVESTIGATION ON CLINICAL CHARACTERISTICS OF MOOD DISORDERS IN PATIENTS WITH EPILEPSY

**Objective:** to study clinical characteristics of mood disorders in patients with epilepsy. **Methods:** 52 patients with epilepsy were treated at department of psychiatry, Military Hospital 103. All these patients were consulted individually by three psychiatric doctors. **Results:** easily inflamed emotions was in 80,77%; resentment was in 78,85%; angry was in 59,61%; enmity was lowest, in 9,61%. 34,61% patients were sufficient for a diagnosis of a depressive phase and 11,545% patients were sufficient for a diagnosis of a mania phase. Ratios of violent and/or unsafe behaviours such as smashing equipment or furniture and hitting people were high (88,46% and 80,77%). Ratio of patients with impulsive behavior accounts for 73,08%, in which anorexia was in 42,1% and going away from home was in 34,21%. In conclusion: mood disorders in patients with epilepsy were very diverse and complex.

**Keywords:** Epilepsy, mood disorders.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Động kinh là một bệnh lý phổ biến ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Theo Hiệp hội Chống động kinh Quốc tế, tỷ lệ mắc bệnh động kinh hiện nay 0,5% dân số với khoảng 45 triệu người trên thế giới mắc bệnh động kinh. Tại Việt

Nam khoảng 2% dân số bị bệnh động kinh trong đó gần 60% số bệnh nhân là trẻ em [1],[2].

Các nghiên cứu cho thấy số bệnh nhân động kinh cục bộ hoặc những cơn liên quan đến cục bộ chiếm 55-60%, cơn toàn thể tiên phát chiếm 26-32%, cơn động kinh không phân loại chiếm 8-1% [3].

Biểu hiện lâm sàng của động kinh thường rất đa dạng và phức tạp. Các biểu hiện rối loạn tâm thần trước, trong và sau cơn cũng rất phong phú, trong đó rối loạn cảm xúc vô cùng phức tạp. Ở Việt Nam hầu như chưa có một đề tài nào nghiên cứu một cách có hệ thống về rối loạn cảm xúc ở bệnh nhân động kinh. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá đặc điểm rối loạn cảm xúc ngoài cơn động kinh ở các bệnh nhân động kinh.

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** 52 bệnh nhân được chẩn đoán là động kinh (G40) theo ICD-10 (1992), được điều trị nội trú tại Bộ môn-Khoa tâm thần, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y từ tháng 2/2014 đến tháng 2/2020. Tiêu chuẩn loại trừ được áp dụng cho những đối tượng động kinh trên lâm sàng nhưng điện não đồ bình thường, đang có bệnh cơ thể nặng, có bệnh lý tâm thần trước khi bị động kinh và những đối tượng không đồng ý tham gia nghiên cứu.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu.** Bệnh nhân được phân tích đặc điểm rối loạn cảm xúc qua bệnh án nghiên cứu. Các rối loạn cảm xúc được đánh giá trong ngày đầu bệnh nhân vào viện. Việc đánh giá được tiến hành độc lập bởi ba bác sĩ chuyên khoa tâm thần khác nhau và cùng thảo luận để đưa ra kết luận cuối cùng.

**2.3. Phân tích số liệu.** Phân tích số liệu được tiến hành trên phần mềm phân tích số liệu SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được xác định cho các kiểm định với mức  $p < 0,05$ .

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân động kinh

**Bảng 3.1.** Đặc điểm về tuổi của bệnh nhân động kinh

Bệnh nhân	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	p
Nhóm tuổi			
< 20	22	42,31	

\*Bệnh viện Quân y 103-Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Đinh Việt Hùng

Email: bshunga6@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 30.7.2020

Ngày duyệt bài: 10.8.2020

20-29	12	23,08	p < 0,001
30-39	7	13,46	
40-49	7	13,46	
> 50	4	7,69	
Tuổi trung bình	23 ± 4,2		

Phân bố về nhóm tuổi của bệnh nhân động kinh thể hiện ở Bảng 3.1 trong đó nhóm tuổi có tỷ lệ cao nhất là dưới 20 tuổi (chiếm 42,31%), sau đó là nhóm tuổi 20-29 (chiếm 23,08%), rồi đến nhóm tuổi 30-39 và 40-49 tuổi (chiếm 13,46%) và thấp nhất là nhóm bệnh nhân trên 50 tuổi (chiếm 7,69%).

**Bảng 3.2.** Đặc điểm về giới tính của bệnh nhân động kinh

<b>Bệnh nhân</b>	<b>Số lượng (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>	<b>p</b>
<b>Giới tính</b>			
Nam	33	63,46	p < 0,001
Nữ	19	36,54	

Về đặc điểm giới tính, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nam là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ bệnh nhân nữ, với nam giới là 33 người (63,46%) so với nữ giới là 19 người (36,54%).

**Bảng 3.3.** Đặc điểm về trình độ học vấn của bệnh nhân động kinh

<b>Bệnh nhân</b>	<b>Số lượng (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>	<b>p</b>
<b>Trình độ học vấn</b>			
Tiểu học	8	15,38	p < 0,001
THCS	28	53,85	
PTTH	14	26,92	
THCN-CĐ-ĐH-SĐH	2	3,85	

Về đặc điểm về trình độ học vấn, kết quả Bảng 3.3 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có trình độ THCN-CĐ-ĐH-SĐH là thấp nhất (3,85%) và tỷ lệ bệnh nhân có trình độ THCS chiếm tỷ lệ cao nhất (53,85%).

**Bảng 3.4.** Đặc điểm về tình trạng hôn nhân của bệnh nhân động kinh

<b>Bệnh nhân</b>	<b>Số lượng (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>	<b>p</b>
<b>Tình trạng hôn nhân</b>			
Độc thân	33	63,46	p < 0,001
Kết hôn	11	21,16	
Ly thân-ly hôn	8	15,38	

Qua bảng 3.4 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân độc thân là cao nhất (chiếm 63,46%), sau đó là bệnh nhân đã kết hôn (chiếm 21,16%), thấp nhất là nhóm bệnh nhân ly thân hoặc ly hôn (chiếm 15,38%).

**3.2. Đặc điểm rối loạn cảm xúc ở bệnh nhân động kinh**

**Bảng 3.5.** Rối loạn cảm xúc ở bệnh nhân động kinh

<b>Bệnh nhân</b>	<b>Số lượng (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>	<b>p</b>
<b>Rối loạn cảm xúc</b>			
Đề bưng nổ	42	80,77	p < 0,001
Bực tức	41	78,85	
Giận dữ	31	59,61	
Lo âu	28	53,85	
Cảm xúc không ổn định	25	48,08	
Trầm cảm	18	34,61	
Hưng cảm	6	11,54	
Thù hằn	5	9,61	

Bảng 3.5 cho thấy: Cảm xúc đề bưng nổ 80,77%; tiếp đến bực tức 78,85%; giận dữ 59,61% và thấp nhất là cảm xúc thù hằn với 9,61%.

**Bảng 3.6.** Các triệu chứng trầm cảm ở bệnh nhân động kinh

<b>Bệnh nhân</b>	<b>Số lượng (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>	<b>p</b>
<b>Triệu chứng</b>			
Giảm chú ý, trí nhớ	45	86,54	p < 0,001
Mệt mỏi	41	78,85	
Mất hứng thú, sở thích	32	61,54	
Giảm khí sắc	28	53,85	
Chán ăn	24	46,15	
Buồn chán, bi quan	8	15,38	
Tự sát	2	3,85	

Kết quả Bảng 3.6 cho thấy các triệu chứng trầm cảm cũng phong phú như trong bệnh trầm cảm nội sinh với giảm trí nhớ, chú ý chiếm cao nhất 86,54% và tự sát là thấp nhất chiếm 3,85%.

**Bảng 3.7.** Các triệu chứng hưng cảm ở bệnh nhân động kinh

<b>Bệnh nhân</b>	<b>Số lượng (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>	<b>p</b>
<b>Triệu chứng</b>			
Tăng hoạt động	27	51,92	p < 0,001
Khí sắc tăng	15	28,85	
Tăng tự tin	8	15,38	
Vui vẻ quá mức	8	15,38	

Bảng 3.7 cho thấy các triệu chứng hưng cảm hay gặp ở bệnh nhân là tăng hoạt động (51,92%) và khí sắc tăng (28,85%).

**Bảng 3.8.** Rối loạn hoạt động có ý chí sau cơn động kinh

<b>Bệnh nhân</b>	<b>Số lượng (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>	<b>p</b>
<b>RLHĐ có ý chí</b>			
Hành vi đập phá đồ đạc	46	88,46	p < 0,001
Hành vi đánh người	42	80,77	
Tăng hoạt động	27	51,92	
Giảm hoạt động	14	26,92	
Hành vi tự hủy hoại	4	7,69	

cơ thể		
Hành vi trộm cắp	2	3,85

Bảng 3.8 cho thấy các rối loạn hoạt động có ý chí rất đa dạng trong đó hành vi đập phá đồ đạc và hành vi đánh người chiếm tỷ lệ cao (88,46% và 80,77%); thấp nhất là hành vi trộm cắp với 3,85%.

**Bảng 3.9.** Rối loạn hoạt động bản năng sau cơn động kinh

Bệnh nhân	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	p
<b>RLHĐ bản năng</b>			
Chán ăn	16	42,1	p < 0,001
Cơ bỏ nhà	13	34,21	
Xung động động kinh	12	31,58	
Cơ đốt nhà	11	28,95	
Cơ trộm cắp	4	10,53	
Cơ giết người	2	5,26	
Cưỡng ăn	4	10,53	

Bảng 3.9 cho thấy bệnh nhân có hành vi xung động với 73,08%. Trong đó hành vi xung động chán ăn chiếm 42,1%; tiếp theo hành vi xung động cơ bỏ nhà chiếm 34,21%; thấp nhất là hành vi xung động giết người chiếm 5,26%.

#### IV. BÀN LUẬN

Giới và tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu thấy bệnh nhân động kinh có tỷ lệ nam/nữ là 1,73/1; kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu khác trong và ngoài nước (nam/nữ là 1,1-1,7/1). Bệnh nhân động kinh phân bố đỉnh tuổi cao nhất là lứa tuổi trẻ gần như một đặc trưng của bệnh với nhóm tuổi <30 là 65,39% [4].

Kết quả bảng 3.3 cho thấy đa số bệnh nhân có trình độ trung học cơ sở (53,85%), tiếp đến là trung học phổ thông (26,92%) và trình độ độ trung học chuyên nghiệp, cao đẳng, đại học và sau đại học chiếm tỷ lệ thấp (3,85%). Như vậy đa số bệnh nhân đều ở trong lứa tuổi lao động, học tập và tương đồng với trình độ chung của lao động trong cộng đồng chung của Việt Nam [2].

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu sống độc thân và chưa có gia đình (63,46%), Với kết quả ghi nhận được trong nghiên cứu này, chúng tôi cho rằng tỷ lệ bệnh nhân động kinh độc thân chiếm tỷ lệ cao có thể liên quan đến hai yếu tố: Thứ nhất, tuổi khởi phát bệnh động kinh là khá sớm, nằm trong độ tuổi kết hôn. Thứ hai, những rối loạn nhận thức có thể là nguyên nhân quan trọng khiến bệnh nhân gặp khó khăn trong giao tiếp với người khác, trong đó có người khác giới. Vì vậy, cơ hội để họ kết hôn sẽ thấp hơn so với những người bình thường. Bên cạnh đó có tỷ lệ khá cao bệnh nhân đã xây dựng gia đình nhưng sống ly thân, ly dị với vợ (chồng) và ở với người thân [5].

Rối loạn cảm xúc trong cơn động kinh là rất đa dạng và phù hợp với nhiều tác giả khác như Brunklaus A. (2020) thấy xu hướng dễ bùng nổ và bức tức do rối loạn cảm xúc chiếm tỷ lệ cao lần lượt là 80,77% và 78,85%. Rối loạn cảm xúc pha trầm cảm và hưng cảm là nổi bật nhất ở các bệnh nhân động kinh, với trầm cảm trong các bệnh thực tổn nói chung và bệnh động kinh nói riêng được chia ra làm 2 loại: Có khí sắc trầm cảm nhưng không có đủ 5 triệu chứng để chẩn đoán giai đoạn trầm cảm và có đủ các triệu chứng để chẩn đoán cho giai đoạn trầm cảm. Chúng tôi chỉ gặp trầm cảm với tỷ lệ 34,61%: Giảm chú ý, trí nhớ; mệt mỏi và mất hứng thú sở thích là 86,54%; 78,85% và 61,54%. Cảm xúc trầm cảm là biểu hiện thường gặp, nguyên nhân của tình trạng này có lẽ là do bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu hầu hết đều trải qua một giai đoạn khởi phát với các triệu chứng suy nhược trước khi có dấu hiệu của giai đoạn toàn phát bệnh mà phải nhập viện điều trị nội trú [6], [7].

Có 11,54% bệnh nhân động kinh có hưng cảm. Tuy nhiên, số bệnh nhân có các triệu chứng đơn lẻ của hưng cảm thì cao hơn nhiều. Tăng hoạt động là triệu chứng hay gặp nhất (51,92%), tiếp đến là khí sắc tăng chiếm 28,85%.

Các triệu chứng hay gặp ở bệnh nhân động kinh là rối loạn hoạt động có ý chí và rối loạn hoạt động bản năng. Đối với hoạt động có ý chí ở bệnh nhân động kinh bị rối loạn theo nhiều cách khác nhau như hành vi đập phá đồ đạc chiếm 88,46%; hành vi đánh người chiếm 80,77%. Đây là nguyên nhân để đưa bệnh nhân nhập viện vì bệnh nhân không nhận thức được bệnh, cũng như gây hại cho người xung quanh [8].

Rối loạn bản năng ở bệnh nhân động kinh thể hiện rõ trong nghiên cứu của chúng tôi với bệnh nhân có hành vi xung động chiếm 73,08%. Trong đó hành vi xung động chán ăn chiếm 42,1%; tiếp theo hành vi xung động cơ bỏ nhà chiếm 34,21%.

#### V. KẾT LUẬN

- Các rối loạn cảm xúc: Cảm xúc dễ bùng nổ 80,77%; bức tức 78,85%; giận dữ 59,61% và thấp nhất là cảm xúc thù hận với 9,61%. Có 34,61% đủ tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn trầm cảm và có 11,545% đủ các triệu chứng chẩn đoán giai đoạn hưng cảm.

- Các rối loạn hành vi: hành vi đập phá đồ đạc và hành vi đánh người chiếm tỷ lệ cao (88,46% và 80,77%). Bệnh nhân có hành vi xung động với 73,08%; trong đó hành vi xung động chán ăn chiếm 42,1%; hành vi xung động cơ bỏ nhà chiếm 34,21%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Quang Cường (2005), Động kinh, NXB y học, tr 44 - 56.
2. Phan Việt Nga (2002), "Nghiên cứu chẩn đoán và theo dõi kết quả điều trị ĐK toàn thể ở trẻ em (từ 6 đến 15 tuổi)". Luận án tiến sỹ y học, Học viện quân y.
3. Ngô ngọc Tấn (2005), Bệnh học tâm thần, NXB Quân đội nhân dân, tr 86-109.
4. Hu W.H., Zhang C., Zhang K., et al. (2013), "Selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy in the management of mesial temporal lobe epilepsy: a meta-analysis of comparative studies". J Neurosurg, 119(5): 1089-1097. doi: 10.3171/2013.8.
5. Manford M. (2017), "Recent advances in epilepsy". J Neurol, 264(8): 1811-1824. doi: 10.1007/s00415-017-8394-2.
6. Brunklaus A., Lal D. (2020), "Sodium channel epilepsies and neurodevelopmental disorders: from disease mechanisms to clinical application". Dev Med Child Neurol, doi: 10.1111/dmcn.14519
7. Smith A., Syvertsen M., Pal DK., et al. (2020), "Meta-analysis of response inhibition in juvenile myoclonic epilepsy". Epilepsy Behav, 106: 107038. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107038.
8. Zhao H., Li S., Xie M., et al. (2020), "Risk of epilepsy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of population based studies and bioinformatics analysis". Ther Adv Chronic Dis, 7: 11. doi: 10.1177/ 2040622319899300.

## KẾT QUẢ TẠO HÌNH VAN BA LÁ BẰNG VÒNG MỀM ST.JUDE TAILOR Ở BỆNH NHÂN HỞ VAN BA LÁ THỨ PHÁT

Lâm Việt Triều\*, Trần Quyết Tiến\*\*

*Từ khóa:* Hở van ba thứ phát, hẹp khít van hai lá hậu thấp, vòng mềm St.Jude Tailor.

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Trong bệnh van tim mắc phải thì tổn thương van ba lá thường là hậu quả thứ phát do các bệnh van tim ở buồng tim trái và được sửa chữa cùng lúc khi tiến hành phẫu thuật van hai lá hoặc van động mạch chủ. Việc tạo hình van ba lá bằng vòng mềm thích hợp với sinh lý của buồng tim phải, không cần sử dụng kháng đông kéo dài, ít gây biến chứng. **Mục tiêu:** Đánh giá kết quả tạo hình van ba lá bằng vòng mềm St.Jude Tailor ở bệnh nhân hở van ba lá thứ phát do hẹp khít van hai lá hậu thấp được phẫu thuật thay van nhân tạo tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ từ tháng 03/2018 đến tháng 02/2019. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang, có phân tích. Có 35 bệnh nhân hở van ba lá thứ phát do hẹp khít van hai lá hậu thấp được phẫu thuật thay van nhân tạo; 100% bệnh nhân có tạo hình van ba lá bằng vòng mềm St.Jude Tailor. **Kết quả:** Nam giới: 17,1%, nữ giới: 82,9%. Tuổi trung bình: 52,37 ± 11,89 tuổi. Hở van ba lá trung bình: 62,9%, hở van ba lá nặng: 37,1%. 100% bệnh nhân có dẫn vòng van ba lá, đường kính ≥35mm. Tăng áp lực động mạch phổi trung bình chiếm 80%. Sau phẫu thuật tạo hình: 22,9% không hở van ba lá, 77,1% hở van ba lá mức độ nhẹ. 100% bệnh nhân có kết quả tạo hình van ba lá bằng vòng mềm St.Jude Tailor thành công. **Kết luận:** tạo hình van ba lá bằng vòng mềm St.Jude Tailor nên được lựa chọn trong phẫu thuật sửa chữa hở van ba lá thứ phát với tỉ lệ thành công rất cao.

## SUMMARY

### RESULT OF TRICUSPID VALVE ANNULOPLASTY USING SJJUDE TAILOR FLEXIBLE RING IN PATIENT WITH SECONDARY TRICUSPID VALVE REGURGITATION

**Background:** In acquired heart valve diseases, secondary tricuspid regurgitation is most frequently related to heart valve diseases of left heart chamber. Frequently, concomitant tricuspid valve repair when the patient undergoing mitral or aortic valve surgery. Tricuspid annuloplasty using St.Jude Tailor flexible ring is property with physical function of right heart chamber, long-term anticoagulation is not necessary and the patient have less complications of anticoagulation. **Objectives:** To assess result of tricuspid annuloplasty using St.Jude Tailor flexible ring in patient with secondary tricuspid regurgitation result from severe rheumatic mitral valve stenosis undergoing prosthetic heart valve replacement at Can Tho Central General Hospital from March 2018 to February 2019. **Patients and methods:** A cross – sectional study with analysis. 35 patients with secondary tricuspid regurgitation result from severe rheumatic mitral valve stenosis undergoing prosthetic heart valve replacement, and all of patients is used St.jude Tailor flexible ring. **Results:** 35 patients with secondary tricuspid regurgitation result from severe rheumatic mitral valve stenosis, 17,1 % male and 82,9% female, mean age was 52,37 ± 11,89. 62,9% moderate tricuspid regurgitation, 37,1% severe tricuspid regurgitation. 100% tricuspid valve annular dilation with diameter > 35mm. Moderate pulmonary hypertension was 80%. Post-operative observation, 22,9% of patients was not tricuspid regurgitation and 77,1% mild tricuspid regurgitation, 100% of patients undergoing tricuspid annuloplasty by St.jude Tailor

\*Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần T

\*\*Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Lâm Việt Triều

Email: lamviettrieu@yahoo.com

Ngày nhận bài: 2.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 4.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

flexible ring was successful. **Conclusion:** Tricuspid annuloplasty by St.jude Tailor flexible ring should be used in tricuspid regurgitation repair with rate of success was high (100%).

**Key words:** secondary tricuspid regurgitation; severe rheumatic mitral valve; St.jude Tailor flexible ring.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong bệnh van tim mắc phải thì tổn thương van ba lá thường là hậu quả thứ phát do các bệnh van tim ở buồng tim trái làm tăng áp lực động mạch phổi gây giãn thất phải, giãn vòng van ba lá. Có nhiều kỹ thuật sửa chữa van ba lá trong đó kỹ thuật sửa theo DeVega và sửa van có vòng van được thế giới sử dụng nhiều nhất [2]. Có thể sử dụng vòng van cứng hay vòng van mềm. Vòng van cứng có nhiều nhược điểm: sử dụng kháng đông kéo dài, tổn thương động mạch vành phải...Vòng van mềm được nghiên cứu và ứng dụng lâm sàng thời gian gần đây dựa trên sự hiểu biết về sinh lý, hoạt động của buồng tim phải và van ba lá. Vòng van mềm thích hợp với sinh lý của buồng tim phải, khắc phục được các nhược điểm của vòng van cứng và tỉ lệ không bị hở van ba lá từ vừa đến nặng sau 5 năm phẫu thuật chiếm tỉ lệ cao [2].

Hiện tại Việt Nam chưa có công trình nghiên cứu về tạo hình van ba lá bằng vòng mềm. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "*Kết quả tạo hình van ba lá bằng vòng mềm St.Jude Tailor ở bệnh nhân hở van ba lá thứ phát do hẹp khít van hai lá hậu thấp được phẫu thuật thay van nhân tạo tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ*" với các mục tiêu:

- Khảo sát mức độ, chỉ định tạo hình van ba lá ở bệnh nhân hở van ba lá thứ phát do hẹp khít van hai lá hậu thấp được phẫu thuật thay van nhân tạo tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ năm 2018-2019.

- Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật tạo hình van ba lá bằng vòng mềm St.Jude Tailor ở bệnh nhân hở van ba lá thứ phát do hẹp khít van hai lá hậu thấp được phẫu thuật thay van nhân tạo tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ năm 2018-2019.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán hở van ba lá thứ phát do hẹp khít van hai lá hậu thấp và được phẫu thuật thay van hai lá nhân tạo kết hợp với phẫu thuật tạo hình van ba lá bằng vòng mềm St.Jude Tailor tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ.

**Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Bệnh nhân hở van ba lá thứ phát có kèm hẹp van hai lá hậu thấp có chỉ định phẫu thuật theo Hội Tim mạch Châu Âu và

Hội Phẫu thuật lồng ngực-Tim mạch Châu Âu [1]:

- Chỉ định tạo hình van ba lá:  
+ Hở van ba lá từ mức độ trung bình trở lên ( $\geq 2,5/4$ ). Và  
+ Dẫn đường kính vòng van ba lá ( $\geq 35$ mm). Và/hoặc  
+ Có tăng áp lực động mạch phổi từ mức độ trung bình trở lên ( $\geq 40$ mmHg).

- Chỉ định phẫu thuật ở bệnh nhân hẹp van 2 lá: diện tích mở van hai lá  $< 1,5$ cm<sup>2</sup> và có triệu chứng lâm sàng mệt khó thở khi gắng sức và/hoặc khó thở về đêm.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** các bệnh nhân hở van ba lá phối hợp với các bệnh tim bẩm sinh, hở van ba lá trong bệnh Ebstein; những bệnh nhân có hở van ba lá mà không được can thiệp phẫu thuật đồng thời với phẫu thuật van hai lá.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu:

**Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang có phân tích.

**Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:** Công thức tính cỡ mẫu

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

Trong đó: n: là cỡ mẫu tối thiểu,  $\alpha$ : mức ý nghĩa = 0,05, d: sai số tương đối cho phép = 0,05

$Z_{1-\alpha/2}$ : hệ số tin cậy, chọn hệ số tin cậy là 95%  $\rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ .

$p = 98\%$  là tỉ lệ bệnh nhân có van ba lá không hở sau khi theo dõi 06 tháng theo nghiên cứu của Song H và cộng sự năm 2007 [6].

$\rightarrow n = 31$ . Thực tế mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi là 35 mẫu.

**Phương pháp chọn mẫu:** chọn mẫu thuận tiện.

**Nội dung nghiên cứu:** nghiên cứu mức độ, chỉ định và kết quả phẫu thuật tạo hình van ba lá bằng vòng mềm st.Jude Tailor ở bệnh nhân hở van ba lá thứ phát do hẹp khít van hai lá hậu thấp được phẫu thuật thay van nhân tạo.

**Phương pháp thu thập mẫu:** Theo phiếu thu thập đã được xây dựng.

**Phương pháp xử lý số liệu:** phần mềm SPSS 20.0.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua phân tích 35 bệnh nhân có tuổi trung bình:  $52,37 \pm 11,89$  tuổi; nữ giới chiếm 82,9%. Kết quả như sau:

### 3.1. Mức độ và chỉ định tạo hình van ba lá

**Bảng 3.1: Mức độ hở van ba lá trên siêu âm tim**

Mức độ hở van ba lá trên siêu âm tim	Tần số (n=35)	Tỉ lệ (%)
Hở trung bình	22	62,9
Hở nặng	13	37,1
<b>Tổng</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Tất cả bệnh nhân có mức độ hở van ba lá từ trung bình đến nặng.

**Bảng 3.2: Đường kính vòng van ba lá**

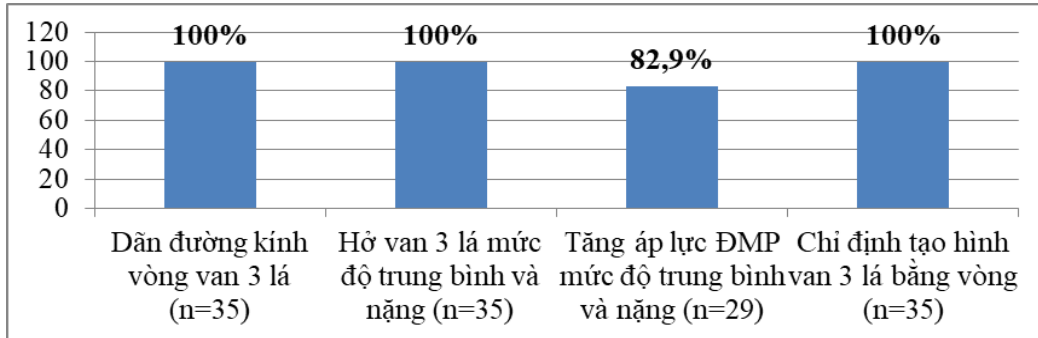
Đường kính vòng van ba lá	Tần số (n=35)	Tỉ lệ (%)
Dẫn nhẹ	27	77,1
Dẫn nặng	8	22,9
<b>Tổng</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** đường kính vòng van ba lá dẫn nhẹ chiếm tỉ lệ cao 77,1% và 22,9% có đường kính vòng van ba lá dẫn nặng.

**Bảng 3.3: Đặc điểm áp lực động mạch phổi ở bệnh nhân hở van ba lá**

Đặc điểm áp lực động mạch phổi	Tần số (n=35)	Tỉ lệ (%)
Tăng nhẹ	6	17,1
Tăng trung bình	28	80,0
Tăng nặng	1	2,9
<b>Tổng</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** bệnh nhân hở van ba lá có áp lực động mạch phổi tăng trung bình chiếm tỉ lệ cao nhất 80,0%, 17,1% tăng nhẹ và chỉ có 2,9% tăng nặng.



**Biểu đồ 3.1: Chỉ định tạo hình van ba lá bằng vòng**

**Nhận xét:** có 100% bệnh nhân hở van ba lá có chỉ định phẫu thuật tạo hình van ba lá bằng vòng.

**3.2. Kết quả điều trị phẫu thuật tạo hình van ba lá bằng vòng mềm St.Jude Tailor ở bệnh nhân hở van ba lá.**

**Bảng 3.4: Đặc điểm trong phẫu thuật tạo hình van ba lá và thay van hai lá nhân tạo**

Đặc điểm trong phẫu thuật	Đơn vị tính	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Thời gian tạo hình vòng van ba lá	Phút	17,60 ± 2,13	15	25
Thời gian chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể	Phút	138,06 ± 33,28	85	230
Thời gian kẹp động mạch chủ	Phút	105,09 ± 26,87	60	180

**Nhận xét:** bệnh nhân hở van ba lá thứ phát do hẹp khí van 2 lá hậu thấp, thời gian phẫu thuật tạo hình van ba lá bằng vòng mềm St.Jude Tailor 17,60 ± 2,13. Ngắn hơn rất nhiều so với tổng thời gian chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể là 138 ± 33,28 phút, thời gian kẹp động mạch chủ là 105,09 ± 26,87 phút.

**Bảng 3.5: Đặc điểm hở van ba lá trước và sau phẫu thuật**

Mức độ hở van ba lá	Trước phẫu thuật		Sau phẫu thuật		p
	(n)	(%)	(n)	(%)	
Không hở	0	0,0	10	28,6	0,000
Hở nhẹ	0	00,0	25	71,4	
Hở trung bình	22	62,9	0	0,0	
Hở nặng	13	37,1	0	0,0	
<b>Tổng</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	

**Nhận xét:** sau phẫu thuật có 28,6% bệnh nhân không còn hở van ba lá trên siêu âm tim và 71,4% còn hở van ba lá mức độ nhẹ.

**Bảng 3.6: Áp lực động mạch phổi trước và sau trước và sau phẫu thuật tạo hình van ba lá trên siêu âm tim**

	Trước phẫu thuật	Sau phẫu thuật
Áp lực động mạch	51,57 ±	24,40 ±

phổi (mmHg)	11,00	5,63
<b>p</b>	0,000	

**Nhận xét:** sau phẫu thuật, bệnh nhân hở van ba lá có áp lực động mạch phổi giảm nhiều so với trước phẫu thuật và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

**\*Kết quả điều trị phẫu thuật tạo hình van ba lá bằng vòng vòng mềm St.Judde Tailor**

**Bảng 3.7: Kết quả điều trị phẫu thuật tạo hình van ba lá bằng vòng mềm St.Judde Tailor**

Kết quả điều trị phẫu thuật tạo hình van ba lá bằng vòng mềm	Tần số (n=35)	Tỉ lệ (%)
Thành công	35	100
Tái phát	0	0,0
<b>Tổng</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** 100% bệnh nhân có kết quả tạo hình van ba lá bằng vòng thành công. Chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp có tai biến, biến chứng phẫu thuật tạo hình van ba lá bằng vòng mềm.

#### IV. BÀN LUẬN

**4.1. Mức độ và chỉ định tạo hình van ba lá.** Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân hở van ba lá có mức độ trung bình chiếm tỉ lệ cao nhất 62,9%, đường kính vòng van ba lá dẫn nhẹ chiếm tỉ lệ cao 77,1% và 22,9% có đường kính vòng van ba lá dẫn nặng; áp lực động mạch phổi tăng trung bình chiếm tỉ lệ cao nhất 80,0% và đặc biệt 100% bệnh nhân hở van ba lá có chỉ định tạo hình van ba lá bằng vòng. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu sau: Dreyfus và Tager đề nghị sửa van ba lá kèm theo khi phẫu thuật van hai lá dựa vào kích thước vòng van ba lá. Theo Dreyfus, nên sửa van ba lá kèm theo (bất kể mức độ hở van ba lá trước mổ là bao nhiêu) khi phẫu thuật van hai lá, nếu kích thước vòng van ba lá tính từ mép trước-vách đến mép trước-sau đo trong khi mổ  $\geq 70\text{mm}$ . Nhược điểm của cách tiếp cận này là phải chờ đến khi mở tim ra mới có thể đưa ra chỉ định sửa van ba lá. Tager khuyến cáo nên sửa van ba lá kèm theo (ngay cả khi hở van ba lá không nặng) khi phẫu thuật van hai lá nếu kích thước vòng van ba lá đo bằng siêu âm tim trước mổ  $\geq 30\text{mm}$  [2].

Trong hướng dẫn mới nhất của Trường Môn Tim mạch và Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ có đề cập đến chỉ định sửa van ba lá kèm theo khi phẫu thuật van hai lá. Theo hướng dẫn này chỉ định sửa van ba lá kèm theo khi phẫu thuật van hai lá được xếp là chỉ định loại I (chắc chắn có lợi) nếu mức độ hở van ba lá là nặng. Trong trường hợp mức độ hở van ba lá không nặng, việc sửa van ba lá kèm theo cũng có thể được xem xét khi phẫu thuật van hai lá nếu bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi hoặc giãn vòng van ba lá. Tuy nhiên chỉ định này chỉ được xếp loại IIb, tức là ít có chứng cứ ủng hộ. Trong đó hướng dẫn có xác định tăng áp động mạch phổi là khi áp lực động mạch phổi tâm thu trên

55mmHg, tuy nhiên như thế nào là giãn vòng van ba lá thì không được đề cập [5].

#### 4.3. Kết quả điều trị phẫu thuật tạo hình van ba lá bằng vòng mềm St.Jude Tailor trong hở van ba lá

**4.3.1. Đặc điểm phẫu thuật.** Qua nghiên cứu chúng tôi ghi nhận bệnh nhân phẫu thuật thay van hai lá nhân tạo kèm tạo hình van ba lá bằng vòng có thời gian chạy máy ngoài cơ thể là  $138 \pm 33,28$  phút, thời gian kẹp động mạch chủ là  $105,09 \pm 26,87$  phút. Tạo hình van ba lá bằng vòng chiếm thời gian rất ít trong cuộc phẫu thuật tim. Vì vậy, phẫu thuật tạo hình van ba lá đồng thời với phẫu thuật thay van hai lá nhân tạo trên bệnh nhân hở van ba lá có hẹp van hai lá là đem lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân nhưng cuộc phẫu thuật lại không kéo dài nhiều ảnh hưởng đến thời gian hậu phẫu của bệnh nhân.

**4.3.2. Kết quả phẫu thuật tạo hình van ba lá.** Qua nghiên cứu 35 bệnh nhân hẹp van hai lá hậu thấp được thay van nhân tạo kèm tạo hình van ba lá bằng vòng. Chúng tôi ghi nhận sau phẫu thuật có 28,6% bệnh nhân không còn hở van ba lá trên siêu âm tim và 71,4% còn hở van ba lá mức độ nhẹ (1/4), sau phẫu thuật áp lực động mạch phổi giảm nhiều so với trước phẫu thuật và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Áp lực động mạch phổi trước phẫu thuật là  $51,57 \pm 11,00\text{mmHg}$ , sau phẫu thuật là  $24,40 \pm 5,63\text{mmHg}$ . Theo công trình nghiên cứu của Tang và các cộng sự (2006) với thời gian theo dõi trong vòng 15 năm, các tác giả nhận thấy kết quả sửa van ba lá có đặt vòng van giúp cải thiện thời gian sống còn so với sửa van ba lá theo phương pháp DeVega. Tỉ lệ hở van ba lá tái phát ở nhóm có vòng van là 18%, nhóm không có vòng van là 61% [7]. Một công trình nghiên cứu khác của Mc Carthy và cộng sự (2004) cũng được thực hiện trên một số lượng lớn bệnh nhân đã được sửa van ba lá kết quả cho thấy tỉ lệ tiến triển hở van ba lá vừa và nặng ở nhóm DeVega cao hơn hẳn so với nhóm sử dụng vòng van [4]. Vì vậy các nghiên cứu này khuyến cáo nên sử dụng phương pháp sửa van ba lá có đặt vòng van ở những bệnh nhân với mức độ hở van ba lá nặng để tránh tiến triển hở van ba lá về lâu dài.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ hở van ba lá sau phẫu thuật thấp hơn các tác giả khác do thời gian nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn. Chúng tôi chỉ theo dõi phẫu thuật 06 tháng.

**\*Kết quả phẫu thuật.** Qua kết quả khảo sát theo 3 tiêu chí đánh giá, chúng tôi ghi nhận kết quả sớm trong điều trị phẫu thuật tạo hình van ba lá bằng vòng 100% thành công sau 06 tháng

phẫu thuật. kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả khác: tác giả Tang, sửa van ba lá theo phương pháp tạo hình van ba lá có đặt vòng van ở 209 bệnh nhân, sau 5,9 năm theo dõi ghi nhận: ghi nhận ở nhóm bệnh nhân được tạo hình van ba lá theo kỹ thuật có đặt vòng van: 15% không bị tái hở van ba lá, 55% bị tái hở nhẹ, 30% bị tái hở nặng [7]. Matsuyama và cộng sự ghi nhận 45% bệnh nhân tái hở van ba lá ở mức độ 2+ và 3+ sau phẫu thuật ở nhóm được tạo hình van ba lá theo kỹ thuật có đặt vòng van là 6%. Sau thời gian theo dõi 39 ± 23 tháng thì tỉ lệ không bị tái hở van ba lá 94% ở nhóm bệnh nhân tạo hình van ba lá có đặt vòng van [3]. Như vậy qua các công trình nghiên cứu cho thấy phương pháp sửa van ba lá có đặt vòng van được ghi nhận là cải thiện tốt với tỉ lệ sống sót cao hơn và tỉ lệ không phải phẫu thuật lại thấp hơn khi so với phương pháp sửa van ba lá không có đặt vòng van.

Từ những kết quả nghiên cứu, kỹ thuật tạo hình van ba lá có đặt vòng van được khuyến cáo sử dụng khi sửa van ba lá nhằm tránh tái hở trong tương lai, đặc biệt ở những bệnh nhân bị hở van ba lá nặng.

#### V. KẾT LUẬN

Tạo hình van ba lá bằng vòng mềm St.Jude Tailor nên được lựa chọn trong phẫu thuật sửa

chữa hở van ba lá với tỉ lệ thành công rất cao 100%.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baumgartner H, Falk V, Et al (2017), "2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease", European Heart Journal, 38 (36), pp.2739–2791.
2. Dreyfus GD, Corbi PJ, Et al (2005), "Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair?", Ann Thorac Surg, 79 (1), pp.127-132.
3. Matsuyama K, Matsumoto M, Et al (2003), "Predictors of residual tricuspid regurgitation after mitral valve surgery", Ann Thorac Surg, 75 (6), pp.1826-1828.
4. McCarthy PM, Bhudia SK, Et al (2004), "Tricuspid valve repair: Durability and risk factors for failure", J Thorac Cardiovasc Surg, 127 (3), pp. 674-685.
5. Nishimura RA, Otto CM, Et al (2017), "2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines", Circulation, 135 (No 25)
6. Song H, Kang DH, Et al (2007), "Percutaneous mitral valvuloplasty versus surgical treatment in mitral stenosis with severe tricuspid regurgitation", Circulation, 116 (11 Suppl), pp.I246-1250.
7. Tang GH, David TE, Et al (2006), "Tricuspid Valve Repair With an Annuloplasty Ring Results in Improved Long-Term Outcomes", Circulation, 114 (suppl I), pp.I-577–I-581.

## KIẾN THỨC, THỰC HÀNH VỀ AN TOÀN THỰC PHẨM CỦA NGƯỜI TRỰC TIẾP CHẾ BIẾN TẠI CÁC BẾP ĂN TẬP THỂ TRƯỜNG HỌC TRÊN ĐỊA BÀN THÀNH PHỐ MỸ THO NĂM 2020

Lê Như Huỳnh<sup>1</sup>, Lã Ngọc Quang<sup>2</sup>, Tạ Văn Trâm<sup>3</sup>

#### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Người trực tiếp chế biến thức ăn ở các cơ sở bếp ăn tập thể trường học bán trú phải sử dụng những biện pháp chế biến, bảo quản thực phẩm đảm bảo an toàn thực phẩm theo quy định và cần có kiến thức và thực hành đúng về bảo đảm an toàn thực phẩm nhằm phòng chống ngộ độc thực phẩm. **Mục tiêu:** Mô tả kiến thức, thực hành về an toàn thực phẩm của người trực tiếp chế biến tại các bếp ăn tập thể trường học trên địa bàn thành phố Mỹ Tho năm

2020. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích, phỏng vấn trực tiếp và quan sát thực hành về phòng chống ngộ độc thực phẩm trên 240 người trực tiếp chế biến tại các bếp ăn tập thể trường mầm non, tiểu học, trung học cơ sở trên địa bàn thành phố Mỹ Tho, tỉnh Tiền Giang, từ tháng 02 năm 2020 đến tháng 05 năm 2020. **Kết quả:** Kiến thức chung về an toàn thực phẩm của người chế biến thực phẩm đạt 74,6%. Tỷ lệ người trực tiếp chế biến tại bếp ăn trường học có kiến thức đúng về vệ sinh dụng cụ là cao nhất 90,4%; về xử trí ngộ độc thực phẩm, khai báo ngộ độc và giữ mẫu bệnh phẩm khi ngộ độc là thấp nhất 67,9%. Tỷ lệ thực hành chung an toàn thực phẩm đúng của người trực tiếp chế biến thực phẩm là 85,4%. Trong 36 tiêu mục quan sát đánh giá thực hành đúng, người trực tiếp chế biến thực phẩm đa số thực hành đúng trên 90% các tiêu mục. **Kết luận:** Kiến thức về an toàn thực phẩm của người trực tiếp chế biến tại các bếp ăn tập thể trường học trên địa bàn thành phố Mỹ Tho chưa cao, trong khi đó, thực hành đạt so với tiêu chí ngành y tế.

<sup>1</sup>Ủy ban nhân dân TP Mỹ Tho, Tiền Giang

<sup>2</sup>Trường Đại học Y tế công cộng

<sup>3</sup>Bệnh viện Đa khoa Tiền Giang

Chịu trách nhiệm chính: Tạ Văn Trâm

Email: tavantram@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 3.8.2020

Ngày duyệt bài: 13.8.2020

**Từ khóa:** Kiến thức, thực hành, an toàn thực phẩm, người trực tiếp chế biến, bếp ăn tập thể, Tiền Giang.

## SUMMARY

### KNOWLEDGE AND PRACTICES OF FOOD SAFETY OF PEOPLE PERSONALLY PROCESSING FOOD AT SCHOOL RECTORIES IN MY THO CITY YEAR 2020

**Background:** Cooks at semi-boarding school kitchens must use measures to process and preserve food to ensure food safety in accordance with regulations and must have proper knowledge and practices of ensuring food safety to prevent food poisoning. **Objective:** Describe food safety knowledge and practices of people directly working in school kitchens in My Tho city in 2020. **Methods:** Cross-sectional descriptive research with analysis, direct interviews and practical observations on food poisoning prevention on 240 people personally processing in the kitchens of preschools, primary schools, junior high schools in My Tho city, Tien Giang province, from February 2020 to May 2020. **Results:** General knowledge of food safety of cooks reaches 74.6%. The percentage of people who personally process at school kitchens with correct knowledge of tool hygiene is the highest 90.4%; on food poisoning management, poisoning declaration and keeping samples upon poisoning is the lowest 67.9%. The percentage of correct general food safety practices of people personally dealing with food is 85.4%. Of the 36 sub-items observing and evaluating correct practices, most of the people who personally handle food having correct practices accounting for above 90% of sub-items. **Conclusions:** Food safety knowledge of the direct cooks in the school kitchens in My Tho city is not high, while practice meets the criteria of the health sector.

**Keywords:** Knowledge, practice, food safety, direct processing, school kitchen, Tien Giang.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

An toàn thực phẩm (ATTP) là việc bảo đảm để thực phẩm không gây hại đến sức khỏe, tính mạng con người, là mối quan tâm hàng đầu của mỗi gia đình và của toàn xã hội. Bảo đảm ATTP không chỉ góp phần bảo vệ sức khỏe cộng đồng, sự phát triển giống nòi mà còn góp phần đáng kể gia tăng hiệu quả phát triển kinh tế, thương mại, du lịch và an sinh xã hội. Trong những năm qua, cùng với sự phát triển kinh tế, vấn đề ATTP đã và đang được hầu hết các quốc gia quan tâm, đặc biệt là ATTP tại các bếp ăn tập thể (BATT) trường học vì trẻ em là đối tượng có nguy cơ cao bởi hệ thống miễn dịch chưa hoàn thiện, sức đề kháng và khả năng tự bảo vệ của các em kém hơn tất cả các đối tượng khác tại BATT nói chung. Nếu ăn phải thức ăn không bảo đảm vệ sinh an toàn thực phẩm thì nguy cơ và tỷ lệ NĐTP sẽ cao nhất. Do đó, bên cạnh thực hiện công tác giáo dục và đào tạo thì vấn đề an toàn

vệ sinh thực phẩm (ATVSTP) ở các trường học bán trú luôn được quan tâm.

Theo thống kê, mỗi năm Việt Nam có 250 -500 vụ NĐTP với 7.000 – 10.000 nạn nhân và 100 – 200 ca tử vong. Năm 2018, trên địa bàn cả nước xảy ra 84 vụ NĐTP làm 3.174 người bị ngộ độc, trong đó 11 người tử vong, số vụ NĐTP tập thể tại trường học chỉ chiếm khoảng 3,7% tổng số các vụ NĐTP nhưng số lượng trẻ bị NĐTP cao[4]. Tỉnh Tiền Giang hiện có 193 cơ sở giáo dục có bếp ăn tập thể (BATT); trong đó thành phố Mỹ Tho có 47 trường tổ chức thực hiện bán trú có BATT(29/29 trường mầm non, 17/19 trường tiểu học, 01/10 trường trung học cơ sở) [6]. Theo nghiên cứu của Trần Hữu Thọ (2018) tại các bếp ăn tập thể trường mầm non huyện Cái Bè: tỷ lệ các bếp ăn tập thể đạt điều kiện chung về ATTP theo quy định chưa cao 80,8%, tỷ lệ người chế biến có kiến thức đúng về ATTP đạt 67,5% và thực hành đúng về ATTP đạt 88,1% cho thấy kiến thức, thực hành về ATTP của người chế biến tại bếp ăn tập thể các trường mầm non chưa tốt so với các tiêu chí trong Kế hoạch của Sở Y tế (đạt trên 85%) [7]. Bên cạnh thực hiện công tác giáo dục và đào tạo thì vấn đề an toàn vệ sinh thực phẩm (ATVSTP) ở các trường học bán trú luôn được quan tâm. Chính vì vậy người trực tiếp chế biến thức ăn ở các cơ sở BATT trường học bán trú phải sử dụng những biện pháp chế biến, bảo quản thực phẩm đảm bảo ATTP theo quy định và cần có kiến thức và thực hành đúng về bảo đảm ATTP nhằm phòng chống NĐTP. Từ những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mô tả kiến thức, thực hành về an toàn thực phẩm của người trực tiếp chế biến tại các bếp ăn tập thể trường học trên địa bàn thành phố Mỹ Tho năm 2020.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Người trực tiếp chế biến tại các BATT trường mầm non, tiểu học, trung học cơ sở trên địa bàn thành phố Mỹ Tho, tỉnh Tiền Giang, từ tháng 02 năm 2020 đến tháng 05 năm 2020.

**Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Tất cả người trực tiếp chế biến (có thời gian làm việc trên 3 tháng) tại các BATT trường mầm non, tiểu học, trung học cơ sở trên địa bàn thành phố Mỹ Tho đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Người trực tiếp chế biến, bếp trưởng đang nghỉ ốm, không có khả năng đọc, viết.

**Thiết kế nghiên cứu:** Phương pháp mô tả cắt ngang có phân tích.

**Mẫu và phương pháp chọn mẫu**

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

Công thức tính cỡ mẫu:

n: Cỡ mẫu nghiên cứu.  $Z_{(1-\alpha/2)}$ : Là hệ số tin

cậy, với độ tin cậy là 95%, do đó  $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$ .

p: Tỷ lệ người chế biến có thực hành đúng về an toàn thực phẩm là 71,2% theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Phúc năm 2016 [5]. Do đó chọn  $p = 0,712$ . d: Là sai số cho phép trong nghiên cứu,  $d = 0,06$ .

Qua tính toán kết quả  $n = 219$ , cộng 5% mẫu dự phòng. Tổng số mẫu dự kiến là 230.. Do đó, nhóm nghiên cứu lựa chọn phương pháp chọn mẫu toàn bộ là 240 người.

**Tiêu chuẩn đánh giá:** Kiến thức an toàn thực phẩm của người trực chế biến bao gồm 34 biến số, mỗi biến trả lời đạt yêu cầu chấm 1 điểm. Vậy tổng số điểm đạt là 34 điểm. Đối tượng được cho là Đạt nếu trả lời đúng từ 80% trở lên; còn lại là Không đạt.

Thực hành gồm 36 nội dung quan sát, mỗi nội dung thực hành đúng được 1 điểm, thang điểm với tổng số tối đa là 41 điểm. Đối tượng được cho là có thực hành phòng chống NĐTP Đạt nếu quan sát thực hành đúng từ 80% trở lên, còn lại là Không đạt.

**Xử lý và phân tích số liệu:** Phần mềm SPSS 20.0.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1: Kiến thức về ATTP của người trực tiếp chế biến tại BATT**

<b>Hiểu biết về vệ sinh cơ sở (n=240)</b>		<b>Tần số (n)</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
1	Khu vực chế biến thực phẩm cần cách biệt với với nguồn ô nhiễm	176	73,3
2	Chiều cao bàn, giá kê thực phẩm tại BATT	187	77,9
3	Trang bị thùng rác có nắp đậy kín	215	89,6
4	Biết được cần trang bị thùng rác có nắp đậy kín	210	87,5
<b>Tổng số:</b>		<b>203</b>	<b>84,6</b>
<b>Hiểu biết về vệ sinh dụng cụ (n=240)</b>		<b>Tần số (n)</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
1	Biết sử dụng dụng cụ chế biến thức ăn chín, thực phẩm sống riêng	222	92,5
2	Biết vệ sinh dụng cụ sau khi chế biến	186	77,5
3	Biết được lý do dụng cụ sau khi chế biến phải vệ sinh ngay	221	92,1
4	Vật liệu dụng cụ tiếp xúc trực tiếp với thực phẩm	218	90,8
<b>Tổng số:</b>		<b>217</b>	<b>90,4</b>
<b>Hiểu biết về vệ sinh cá nhân (n=240)</b>		<b>Tần số (n)</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
1	Vệ sinh tay của người trực tiếp chế biến	222	92,5
2	Không đeo nữ trang, để móng tay dài khi phân chia thức ăn.	226	94,2
3	Biết được lý do khi chế biến và phân chia thức ăn không được phép đeo nữ trang, để móng tay dài	218	90,8
4	Khi chế biến thực phẩm không mắc những bệnh: tả, lỵ, thương hàn, viêm gan A, E, viêm da nhiễm trùng, lao phổi, tiêu chảy cấp thì không được	205	85,4
5	Biện pháp đảm bảo vệ sinh cá nhân của người chế biến thực phẩm	208	86,7
6	Bảo hộ cá nhân của người chế biến thực phẩm trong quá trình chế biến	197	82,1
<b>Tổng số:</b>		<b>204</b>	<b>85,0</b>
<b>Hiểu biết về bảo đảm an toàn thực phẩm</b>		<b>Tần số (n)</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
1	Sử dụng dụng cụ, đồ chứa riêng cho thực phẩm sống và thực phẩm chín để tránh lây lan mầm bệnh	188	78,3
2	Cách bảo quản thực phẩm sống và chín	180	75,0
3	Biết được lý do phải bảo quản riêng thực phẩm sống và thực phẩm chín	185	77,1
4	Cách bảo quản thực phẩm trong tủ lạnh	174	72,5
5	Bảo quản thức ăn hợp vệ sinh	218	90,8
6	Nguồn nước dùng để chế biến thực phẩm	237	98,8
7	Việc sử dụng thức ăn còn lại của bữa trước đối với trẻ nhỏ	195	81,2
8	Biết về thời gian từ lúc chế biến xong đến bữa ăn	207	86,2
9	Biết về thời gian quy định lưu mẫu thực phẩm	185	77,1
10	Chia, gắp thức ăn hợp vệ sinh	234	97,5

11	Cách bảo quản thực phẩm an toàn	194	80,8
12	Cách rửa các loại rau sống	180	75,0
<b>Tổng số:</b>		157	75,0
<b>Hiểu biết về nguyên nhân, tác hại của ô nhiễm thực phẩm (n=240)</b>		<b>Tần số (n)</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
1	Khái niệm về thực phẩm an toàn	205	85,4
2	Nguyên nhân gây ra thực phẩm không an toàn	193	80,4
3	Tác hại khi sử dụng thực phẩm không đảm bảo an toàn	206	85,8
4	Nguyên nhân gây ô nhiễm thực phẩm	215	89,6
<b>Tổng số:</b>		200	83,4
<b>Hiểu biết về xử trí ngộ độc thực phẩm, khai báo ngộ độc và giữ mẫu bệnh phẩm khi ngộ độc</b>		<b>Tần số (n)</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
1	Nơi thông báo cho ai khi xảy ra NĐTP	199	82,9
2	Mẫu thực phẩm, bệnh phẩm cần lưu lại nếu ngộ độc thực phẩm xảy ra	141	58,8
3	Cách xử trí khi có NĐTP xảy ra tại cơ sở của mình	172	71,7
4	Nội dung khai báo khi xảy ra NĐTP	176	73,3
<b>Tổng số:</b>		<b>163</b>	<b>67,9</b>

Tỷ lệ người trực tiếp chế biến thực phẩm tại BATT tại các trường học trên địa bàn thành phố Mỹ Tho, tỉnh Tiền Giang có kiến thức ATTP đúng là 74,6% (179 trường hợp).

**Bảng 2: Thực hành về an toàn thực phẩm của người trực tiếp chế biến**

<b>Thực hành đúng về vệ sinh cá nhân (n=240)</b>	<b>Tần số (n)</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
Đeo tạp dề	189	78,8
Đeo khẩu trang	195	81,2
Đội mũ che tóc	186	77,5
Không đeo nhẫn, vòng tay, đồng hồ khi chế biến thực phẩm	142	59,2
Không để móng tay dài, giữ tay sạch sẽ	208	86,7
Trang phục cá nhân luôn giữ vệ sinh sạch sẽ, gọn gàng	192	80,0
Rửa tay đúng quy định khi chế biến	211	87,9
- Trước khi chế biến thực phẩm	176	73,3
- Khi chuyển sang chế biến thực phẩm khác	211	87,9
- Sau khi đi vệ sinh)		
Sử dụng găng tay thực phẩm khi tiếp xúc với thức ăn chín	180	75,0
Không ho, hắt hơi, xỉ mũi, hút thuốc, nhai kẹo, cười, nói to trong khu vực bếp, khu vực kho bảo quản thực phẩm	218	90,8
Có giấy chứng nhận đủ điều kiện sức khỏe (xem giấy khám sức khỏe)	153	63,8
Có tham gia tập huấn kiến thức ATTP (xem danh sách)	195	81,2
Có ký cam kết bảo đảm ATTP với nhà trường (xem hồ sơ)	163	67,9
<b>Thực hành đúng 10 nguyên tắc vàng để phòng NĐTP (n=240)</b>	<b>Tần số (n)</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
Chọn thực phẩm an toàn (Xem hợp đồng của nhà trường với cơ sở cung cấp nguyên liệu bảo đảm an toàn, có nguồn gốc, xuất xứ rõ ràng)	208	86,7
Nấu kĩ thức ăn	235	97,9
Cho học sinh ăn ngay khi thức ăn vừa được nấu chín	204	85,0
Bảo quản thực phẩm sau khi nấu chín (Đặt trong nồi đậy kín/Đặt trong lồng bàn/Đặt trong tủ kính)	229	95,4
Đun kĩ lại thực phẩm trước khi ăn	195	81,2
Không để lẫn thực phẩm sống với chín	228	95,0
Luôn giữ tay sạch sẽ khi chế biến thực phẩm	232	96,7
Giữ bề mặt chế biến, bếp luôn khô ráo, sạch sẽ	202	84,2
Bảo vệ thực phẩm khỏi sự xâm nhập của các loài côn trùng, loài gặm nhấm và các loài động vật khác	213	88,8
Sử dụng nguồn nước sạch phù hợp với Quy chuẩn kỹ thuật quốc gia	240	100,0

<b>Thực hành sơ chế, chế biến và bảo quản thực phẩm an toàn (n=240)</b>	<b>Tần số (n)</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
Thực hành quy trình chế biến thức ăn theo nguyên tắc 1 chiều	191	79,6
Nguyên liệu sạch không để lẫn nguyên liệu bẩn	211	87,9
<b>Rửa rau</b>		
Rửa trong chậu nước từ 3 lần trở lên	216	90,0
Rửa rau dưới vòi nước chảy liên tục	220	91,7
Sơ chế thực phẩm trên bàn cách mặt đất > 60 cm	214	89,2
Thời gian bảo quản thức ăn sau khi nấu chín nếu để ở nhiệt độ thường không quá 2 giờ	225	93,8
Thức ăn được che đậy (nồi có nắp) khi vận chuyển về các lớp	224	93,3
Đủ trang thiết bị chế biến, chia, gắp, chứa đựng thức ăn, trang bị găng tay sạch sử dụng một lần khi tiếp xúc trực tiếp với thức ăn	233	97,0
Bảo quản thực phẩm ở nhiệt độ an toàn (bảo quản thực phẩm ở nhiệt độ dưới 5 <sup>o</sup> C và trên 60 <sup>o</sup> C)	218	90,8
<b>Thực hành đúng vệ sinh bếp ăn, dụng cụ chế biến, vệ sinh môi trường (n=240)</b>		
Nơi chế biến, nơi bảo quản gọn gàng, sạch sẽ	232	96,7
Dụng cụ chế biến, chứa đựng thức ăn sắp xếp ngăn nắp, sạch	229	95,4
Cổ thùng rác kín có nắp đậy	232	96,7
Chất thải được thu gom và vận chuyển đi trong ngày	240	100,0

Có 97,5% người trực tiếp chế biến tại bếp ăn trường học thực hành đúng về thực hiện lưu mẫu thức ăn sau khi nấu và 94,6% thực hành ghi giao nhận thực phẩm đầy đủ. Có 85,4% người trực tiếp chế biến tại bếp ăn trường học đạt thực hành đúng về an toàn thực phẩm.

#### IV. BÀN LUẬN

**Kiến thức về an toàn thực phẩm của người chế biến thực phẩm tại bếp ăn tập thể.** Năm 2017, Cục An toàn thực phẩm đã ban hành Quyết định số 37/QĐ-BYT ngày 02/2/2015 về "Ban hành tài liệu tập huấn kiến thức về ATTP và bộ câu hỏi đánh giá kiến thức về ATTP cho người trực tiếp chế biến" yêu cầu người chế biến thực phẩm phải trả lời được từ 80% số câu hỏi trở lên mới đáp ứng đủ kiến thức về ATTP [1]. Qua kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ người chế biến thực phẩm tại bếp ăn tập thể tại trường học có kiến thức đạt về ATTP là 74,6%. Kết quả này cao hơn nghiên cứu Nguyễn Văn Phúc (2016) tại thành phố Sóc Trăng [5], thấp hơn nghiên cứu của Lưu Thị Minh Lý (2018) tại tỉnh Tiền Giang 90,4% [4], Hoàng Minh Trí (2019) 88,08% [3]. Tỷ lệ người trực tiếp chế biến tại bếp ăn trường học có kiến thức đúng về vệ sinh cơ sở đạt 84,6%; về vệ sinh dụng cụ 90,4%; về vệ sinh cá nhân 85,0%; về bảo đảm an toàn thực phẩm trong chế biến thực phẩm 75,0%; về thực phẩm an toàn, các nguyên nhân gây ô nhiễm thực phẩm, tác hại của ô nhiễm thực phẩm 83,4%; về xử trí ngộ độc thực phẩm, khai báo ngộ độc và giữ mẫu bệnh phẩm khi ngộ độc 67,9%. Tỷ lệ này tương đối đạt yêu cầu quy định của quyết định 4128/2001/QĐ-BYT về điều kiện bảo đảm an toàn thực phẩm tại các nhà ăn, bếp

ăn tập thể và cơ sở kinh doanh chế biến suất ăn sẵn do bộ trưởng bộ y tế ban hành [1]. Ở nghiên cứu này, khi khảo sát từng nội dung kiến thức thành phần thì người có kiến thức đúng đạt tỷ lệ tương đối cao từ 58,8% đến 98,8% nhưng khi đánh giá kiến thức chung bao gồm cả 5 nội dung thì tỷ lệ kiến thức đúng chung khá thấp. Điều này có thể do định nghĩa biến số là quá chặt làm cho tỷ lệ người chế biến thực phẩm có kiến thức đúng thấp hơn so với kết quả một số nghiên cứu khác.

**Thực hành về an toàn thực phẩm của người chế biến thực phẩm tại bếp ăn tập thể.** Qua nghiên cứu đánh giá về thực hành chung của người trực tiếp chế biến thực phẩm, kết quả cho thấy tỷ lệ thực hành chung đúng đạt 85,4%. Kết quả này cao hơn với nghiên cứu của Hoàng Minh Trí (2019) 54,3% [3]; nghiên cứu của Nguyễn Văn Phúc (2016) 71,2% [5]. Bếp ăn tập thể tại trường học là môi trường được quản lý chặt chẽ về ATTP, đòi hỏi người trực tiếp chế biến cần có kiến thức vững và thực hành tốt để hạn chế đến mức thấp nhất các tai nạn về ATTP xảy ra, gây ảnh hưởng đến sức khỏe học sinh, giáo viên và cán bộ nhân viên, làm ảnh hưởng đến uy tín của nhà trường. Điều đó cho có những ràng buộc chặt chẽ và quy định nghiêm khắc về thực hành chế biến thực phẩm đối với người trực tiếp tham gia chế biến tại BATT.

Trong 36 tiêu mục quan sát đánh giá thực

hành đúng, người trực tiếp chế biến thực phẩm đa số thực hành đúng trên 90% các tiêu mục. Tuy nhiên, vẫn có một số trường hợp phạm lỗi do các thói quen cá nhân như đeo nhân, vòng tay, đồng hồ khi chế biến thực phẩm (59,2%), chỉ có 75% Sử dụng găng tay thực phẩm khi tiếp xúc với thức ăn chín. Một số có thiếu sót về các giấy tờ quy định khi tham gia BATT như giấy chứng nhận sức khỏe (63,8%), các giấy tờ ký cam kết đảm bảo ATTP với nhà trường (67,9%). Điều này chứng tỏ người trực tiếp chế biến thực phẩm và người quản lý chưa thực sự quan tâm đến việc chấp hành điều kiện như khám sức khỏe, kiến thức cho người trực tiếp chế biến thực phẩm khi tuyên dụng vào theo quy định của Nghị định số 155/2018/NĐ-CP ngày 12/11/2018 của Chính phủ về người trực tiếp chế biến thực phẩm phải được chủ cơ sở xác nhận đủ kiến thức về ATTP [2].

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy kiến thức chung về ATTP của người chế biến thực phẩm đạt 74,6%. Tỷ lệ người trực tiếp chế biến tại bếp ăn trường học có kiến thức đúng về vệ sinh dụng cụ là cao nhất 90,4%; về xử trí ngộ độc thực phẩm, khai báo ngộ độc và giữ mẫu bệnh phẩm khi ngộ độc là thấp nhất 67,9%.

Tỷ lệ thực hành ATTP đúng của người trực tiếp chế biến thực phẩm, kết quả cho thấy tỷ lệ thực hành chung đúng đạt 85,4%. Trong 36 tiêu mục quan sát đánh giá thực hành đúng, người trực tiếp chế biến thực phẩm đa số thực hành

đúng trên 90% các tiêu mục.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế, Quyết định số 37/QĐ-BYT ngày 02/2/2015 về việc ban hành tài liệu tập huấn kiến thức về an toàn thực phẩm; bộ câu hỏi đánh giá kiến thức về an toàn thực phẩm cho chủ cơ sở, người trực tiếp chế biến, kinh doanh dịch vụ ăn uống và đáp án trả lời.
2. Chính Phủ (2018), Nghị định số 115/2018/NĐ-CP ngày 04 tháng 09 năm 2018 của Chính phủ Quy định xử phạt vi phạm hành chính về an toàn thực phẩm, Hà Nội.
3. Hoàng Minh Trí (2019), "Kiến thức, thực hành và một số yếu tố liên quan về an toàn thực phẩm của người chế biến thực phẩm tại các bếp ăn trường học, tỉnh Kon Tum, năm 2019", Luận văn Thạc sĩ Y tế công cộng, trường Đại học Y tế Công cộng Hà Nội.
4. Lưu Thị Minh Lý (2018), "Thực trạng an toàn thực phẩm và một số yếu tố liên quan đến kiến thức - thực hành về an toàn thực phẩm của người chế biến tại các bếp ăn tập thể khu công nghiệp tỉnh Tiền Giang năm 2018", Luận văn Thạc sĩ Y tế công cộng, Trường Đại học Y tế công cộng, Hà Nội.
5. Nguyễn Văn Phúc (2016), "Điều kiện an toàn thực phẩm và một số yếu tố liên quan đến kiến thức, thực hành của người chế biến tại bếp ăn tập thể các trường mầm non tại thành phố Sóc Trăng, tỉnh Sóc Trăng năm 2016", Luận văn thạc sĩ Y tế công cộng, Trường Đại học Y tế công cộng, Hà Nội.
6. Phong Giáo dục - Đào tạo thành phố Mỹ Tho - tỉnh Tiền Giang (2018), Báo cáo công tác quản lý cán bộ các trường có bếp ăn tập thể năm học 2019 - 2020.
7. Trần Hữu Thọ (2018), "Thực trạng điều kiện an toàn thực phẩm tại bếp ăn tập thể các trường mầm non huyện Cái Bè tỉnh Tiền Giang năm 2018", Luận văn Thạc sĩ y tế công cộng, Trường Đại học Y tế công cộng, Hà Nội.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SINH THIẾT ĐÍCH CÓ ĐỊNH HƯỚNG CỘNG HƯỞNG TỪ TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Đặng Đình Phúc<sup>1</sup>, Lê Tuấn Linh<sup>2,3</sup>, Hoàng Đình Âu<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả sinh thiết đích dưới hướng dẫn siêu âm qua đường trực tràng có định hướng của cộng hưởng từ (MRI) trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt (UT TTL). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu thực hiện trên 48 bệnh

nhân được chụp cộng hưởng từ tuyến tiền liệt có tổn thương theo phân phân loại PI-RADS, đến khám tại Bệnh viện Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện K3 từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2020. Các tổn thương đích tuyến tiền liệt được xác định vị trí trên MRI, sau đó được sinh thiết dưới hướng dẫn siêu âm đường trực tràng và sinh thiết hệ thống. Tiến hành đối chiếu kết quả giải phẫu bệnh của hai phương pháp sinh thiết, để nhận xét giá trị của sinh thiết đích trong chẩn đoán UT TTL. **Kết quả:** 48 bệnh nhân được sinh thiết đích và sinh thiết hệ thống tuyến tiền liệt, có độ tuổi trung bình 68, với triệu chứng tiểu khó chiếm 54,2%, được thăm khám trực tràng thấy nhân khu trú với tỷ lệ 2%, được xét nghiệm PSA toàn phần có kết quả trung bình 45,63 ng/ml. Trên MRI, thể tích trung bình tuyến tiền liệt 46g. Vị trí tổn thương hay gặp nhất tại vùng chuyển tiếp sau phải phần thân chiếm 27,1%. Theo

<sup>1</sup>Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh, bệnh viện K

<sup>2</sup>Bệnh viện Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Đình Phúc

Email: phucvaac@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 31.7.2020

Ngày duyệt bài: 12.8.2020

phân độ PI-RADS, tổn thương chủ yếu là PIRADS 4-5 chiếm 47,9%. Đối chiếu kết quả phân độ PI-RADS với kết quả giải phẫu bệnh sinh thiết hệ thống có tỷ lệ trùng khớp 100%. Đối chiếu kết quả giải phẫu bệnh, sinh thiết đích (tỷ lệ phát hiện ung thư 43,8%) và sinh thiết hệ thống (tỷ lệ phát hiện ung thư 47,9%) có tỷ lệ trùng khớp 90%, trong đó tỷ lệ không trùng khớp trong chẩn đoán ung thư của sinh thiết đích là 9%. **Kết luận:** Sinh thiết đích có giá trị tương tự sinh thiết hệ thống tuyến tiền liệt trong chẩn đoán xác định UT TTL khi tổn thương có phân độ PI-RADS cao.

**Từ khóa:** Ung thư tuyến tiền liệt, cộng hưởng từ, PI-RADS, sinh thiết hệ thống, sinh thiết đích.

## SUMMARY

### EVALUATION OF TARGET BIOSY WITH CONCENSUS OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN DIAGNOSIS PROSTATE CANCER

**Purpose:** This study aims to review the value of target biopsy with concensus of Magnetic Resonance Imaging in the diagnosis of prostate cancer. **Material and Methods:** This prospective study was conducted on 48 patients who were detected prostate lesion by MRI and classified in terms of PI-RADS at the Hanoi Medical University Hospital and National Cancer Hospital from May 2019 to May 2020. Prostate lesion that were detected and located in MRI then were target biopsied by endorectal ultrasound guided, combined with systematic prostate biopsy in the same time. Compare result of two biopsy methods to review values of MRI target biopsy in the diagnosis of prostate cancer. **Results:** 48 patients have MRI target and systematic prostate biopsies together. The mean age, is 68 years old, with urine delivery difficulties accounting about 54,2%, digital rectal examination found abnormal in 2% of patients. The men of total PSA level is of 45,63ng/ml. In MRI imaging, the mean of prostate volume is 46g and the most common lesion located in the right posterior transition zone of midprostate, accounting for 27,1%. The main PI-RADS lesion is PIRADS 4-5, accounting for 47,9%. 100% match when compare PI-RADS lesion to systematic biopsy system. When compared the histology to MRI target biopsy (rate in diagnosis of cancer is 43,8%) and the systematic biopsy (rate in diagnosis of cancer is 47,9%), the match rate reach 90%, in which the rate of mismatch in diagnosis of cancer is 9% with MRI target biopsy. **Conclusion:** MRI target biopsy have the same value as systematic biopsy in the diagnosis of prostate cancer when lesion have classified in terms of high PI-RADS.

**Keywords:** Prostate cancer, Magnetic resonance imaging (MRI), PI-RADS, Systematic biopsy, MRI target biopsy.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt (UT TTL) là bệnh đứng đầu hệ tiết niệu và đứng thứ hai trong các bệnh ung thư ở nam giới, UT TTL chiếm 9% trong các UT mới được phát hiện hàng năm ở nam giới, chỉ sau UT phổi (17%). Tuy nhiên, đây là loại UT có tỷ lệ mắc bệnh khác nhau theo tuổi, địa lý và chủng tộc.

Để chẩn đoán xác định UT TTL cần dựa vào thăm trực tràng, định lượng huyết thanh kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) và kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt (ST TTL), trong đó kết quả sinh thiết là chẩn đoán quyết định (tiêu chuẩn vàng). ST TTL có vai trò quyết định trong chẩn đoán UT TTL, đánh giá giai đoạn u từ đó đề xuất phương pháp điều trị bệnh.

Trong các xét nghiệm cận lâm sàng để chẩn đoán UT TTL, chụp cộng hưởng từ (MRI) là một phương tiện quan trọng trong việc chẩn đoán xác định và phân giai đoạn UT TTL tại Việt Nam cũng như trên thế giới. Cùng với sự phát triển của kỹ thuật chụp MRI, việc hòa ảnh MRI với siêu âm để hướng dẫn ST TTL đã và đang là hướng phát triển phù hợp với thực tiễn nhu cầu chẩn đoán cũng như hạn chế các tai biến khi sinh thiết cho người bệnh. Việc định hướng chính xác vị trí tổn thương tuyến tiền liệt trên MRI rồi hòa ảnh với siêu âm để hướng dẫn cho sinh thiết, đã tạo ra kỹ thuật mới song song với sinh thiết hệ thống, đó là sinh thiết đích. Trên thế giới có 03 cách để hòa ảnh hướng dẫn cho sinh thiết đích tuyến tiền liệt: 1) hòa ảnh MRI với siêu âm để sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm qua đường trực tràng [1], 2) ST TTL dưới hướng dẫn của MRI qua tầng sinh môn [2] và 3) nhận biết tổn thương đích trên MRI kèm đối chiếu trên siêu âm để hướng dẫn sinh thiết qua siêu âm trực tràng [3]. Trong 03 phương pháp, phương pháp 3) được đánh giá là cách thức thực hiện đơn giản, trang thiết bị sẵn có, chi phí hợp lý và mang lại hiệu quả tương đối cao.

Tại Việt Nam, phương pháp ST TTL hệ thống dưới hướng dẫn của siêu âm trực tràng đã được triển khai trong nhiều năm và đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán cũng như điều trị bệnh UT TTL. Tuy nhiên, sinh thiết đích tuyến tiền liệt chưa được cơ sở nào triển khai cũng như chưa có đánh giá nào về phương pháp này. Chính vì vậy, tôi thực hiện đề tài "*Đánh giá kết quả sinh thiết đích có định hướng cộng hưởng từ trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt*".

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu.** Các bệnh nhân được tiến hành sinh thiết tuyến tiền liệt tại khoa Chẩn đoán hình ảnh, bệnh viện Trường Đại học Y Hà Nội và Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh, bệnh viện K từ tháng 5 năm 2019 đến tháng 5 năm 2020, đã có kết quả xét nghiệm PSA toàn phần và có tổn thương trong tuyến tiền liệt được phân độ PI-RADS sau khi chụp MRI, đồng ý tham gia nghiên cứu, có hồ sơ lưu trữ đầy đủ được đưa vào đối tượng nghiên cứu. Các bệnh

nhân không đồng ý làm sinh thiết, không đồng ý chụp MRI có tiêm thuốc đối quang từ, có tình trạng rối loạn đông máu nặng, có bệnh lý tim mạch và hô hấp nặng, có viêm tuyến tiền liệt cấp tính, không đồng ý tham gia nghiên cứu, không có hồ sơ bệnh án đầy đủ bị loại ra khỏi nghiên cứu.

**Kỹ thuật sinh thiết.** Bệnh nhân nằm nghiêng trái, 2 chân co tạo góc giữa đùi và bụng nhỏ hơn hoặc bằng 90 độ, lưu ý chân phải co cao hơn chân trái một chút để bộc lộ rõ lỗ hậu môn. Tiến hành khám hậu môn bằng ngón vô khuẩn thăm trực tràng đánh giá mật độ nhu mô tuyến tiền liệt, ngoài ra phát hiện các bệnh lý trĩ, rò hậu môn,... Thực hiện siêu âm qua đường trực tràng qua các mặt cắt ngang và dọc nhằm đánh giá về tuyến tiền liệt rồi đối chiếu tổn thương trên siêu âm với phim cộng hưởng từ (MRI) để xác định tổn thương đích. Sau đó tiến hành thủ thuật sinh thiết theo các bước: giảm đau toàn thân đường tĩnh mạch, sát trùng đầu dò và chụp bao đầu dò có chứa gel, lắp kim vào giá sinh thiết và cố định vào đầu dò đã được chuẩn bị, sát trùng thành trực tràng vùng sát tuyến tiền liệt bằng Betadine, đưa đầu dò đã lắp kim sinh thiết vào trực tràng và tiến hành sinh thiết tiền liệt tuyến đích (01 mảnh) cùng sinh thiết hệ thống theo bản đồ tuyến tiền liệt (10 - 12 mảnh). Cố định các bệnh phẩm sinh thiết trong 03 lọ riêng (02 lọ ghi trái - phải để chứa các mẫu bệnh phẩm sinh thiết hệ thống tương ứng và 01 lọ chứa bệnh phẩm sinh thiết đích) có dung dịch fóc môn đã được chuẩn bị và gửi tới khoa Giải phẫu bệnh trong cùng ngày. Kết quả các mẫu sinh thiết được đọc theo thang điểm Gleason nếu là ung thư biểu mô tuyến.

**Quy trình, phương pháp thu thập số liệu.** Thu thập các thông tin về đặc điểm của mẫu nghiên cứu bao gồm các thông tin về tuổi, đặc điểm lâm sàng (rối loạn tiểu tiện và triệu chứng thực thể khi thăm khám trực tràng) và PSA toàn phần, đặc điểm hình ảnh tổn thương tuyến tiền liệt trên MRI (trọng lượng, vị trí tổn thương, phân độ PI-RADS), đối chiếu kết quả giải phẫu bệnh sinh thiết hệ thống và phân loại PI-RADS, đối chiếu kết quả giải phẫu bệnh giữa sinh thiết đích và sinh thiết hệ thống.

**Xử lý và phân tích số liệu.** Số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Các biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn, được kiểm định bằng phép kiểm t hoặc U Mann Whitney, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.05$ . Các biến định tính

được trình bày dưới dạng tỷ lệ và được kiểm định bằng phép kiểm chi bình phương hoặc Fisher.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2020, có 48 bệnh nhân (BN) nam có độ tuổi trung bình  $68,6 \pm 7,9$  (50-90), đạt đủ các tiêu chí chọn mẫu và được sinh thiết chẩn đoán, trong đó có 10 bệnh nhân thực hiện tại Bệnh viện Trường Đại học Y Hà Nội và 38 bệnh nhân thực hiện tại Bệnh viện K3.

**Đặc điểm lâm sàng và PSA.** Triệu chứng tiểu khó gây rối loạn tiểu tiện xuất hiện ở 26 BN chiếm 54,2%, trong đó khi thăm khám trực tràng thấy nhân khu trú tại 01 BN chiếm 2%.

Xét nghiệm PSA toàn phần được có giá trị trung bình  $45,6 \pm 41,8$  ng/ml (5-150 ng/ml), đa số trong khoảng  $> 20$  ng/ml, chiếm 45,37%.

**Đặc điểm hình ảnh tổn thương tiền liệt tuyến trên MRI.** Thể tích trung bình tiền liệt tuyến  $46,6 \pm 21,23$  g (12-115g) với vị trí tổn thương là phân vùng chuyển tiếp sau phải phần ba giữa (13BN chiếm 27,1%), sau đó là phân vùng chuyển tiếp trước phải (6BN chiếm 12,5%) và phân vùng ngoại vi giữa trái (5BN chiếm 10,4%), các phân vùng thuộc vùng trung tâm và vùng xơ cơ không có tổn thương.

48 bệnh nhân có tổn thương tuyến tiền liệt được phân loại PI-RADS được trình bày trong bảng 1. Phân loại PI-RADS 5 là chủ yếu (37,5%), tiếp đến là phân loại PI-RADS 2 (29,2%), sau đó là PI-RADS 3 (22,9%), cuối cùng là PI-RADS 4 (10,4%).

**Bảng 1: Tỷ lệ phân loại PI-RADS**

PI-RADS	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
1	0	0
2	14	29,2
3	11	22,9
4	5	10,4
5	18	37,5
<b>Tổng</b>	<b>48</b>	<b>100</b>

#### **Đối chiếu kết quả giải phẫu bệnh (GPB) sinh thiết hệ thống với phân loại PI-RADS**

PI-RADS 4 và PI-RADS 5 có phân độ nguy cơ ác tính cao đều cho kết quả giải phẫu bệnh ung thư biểu mô tuyến và ung thư khác, chiếm tỷ lệ chính xác 100%. Đồng thời PI-RADS 2 có phân độ lành tính cũng cho kết quả quá sản lành tính và quá sản lành tính kèm viêm, chiếm tỷ lệ 100%. Ngoài ra PI-RADS 3 có phân độ nguy cơ ác tính trung bình cho kết quả quá sản lành tính và quá sản lành tính kèm viêm chiếm tỷ lệ 100%.

**Bảng 2: Đối chiếu kết quả giải phẫu bệnh với phân loại PI-RADS**

GPB hệ thống PI-RADS	Quá sản lành tính	Quá sản lành tính kèm viêm	Ung thư biểu mô tuyến	PIN	Ung thư khác	Tổng
1	0	0	0	0	0	0
2	13	1	0	0	0	14
3	9	2	0	0	0	11
4	0	0	7	0	0	7
5	0	0	15	0	1	16
<b>Tổng</b>	22	3	22	0	1	48

**Đối chiếu kết quả GPB giữa sinh thiết đích (STĐ) và sinh thiết hệ thống (STHT)**

Kết quả STĐ và STHT có tỷ lệ trùng khớp 90% (43/48) và tỷ lệ không trùng khớp 10% (5/48), trong đó tỷ lệ không trùng khớp trong chẩn đoán ung thư là 9% (2/22).

Bảng 3: Đối chiếu kết quả giải phẫu bệnh giữa sinh thiết đích và sinh thiết hệ thống

**Bảng 3: Đối chiếu kết quả giải phẫu bệnh giữa sinh thiết đích và sinh thiết hệ thống**

GPB STĐ	GPB STHT	Quá sản lành tính	Quá sản lành tính kèm viêm	Ung thư biểu mô tuyến	PIN	Ung thư khác	Tổng
Quá sản lành tính		21	2	2	0	0	25
Quá sản lành tính kèm viêm		0	1	0	0	0	1
Ung thư biểu mô tuyến		0	0	20	0	0	20
PIN		1	0	0	0	0	1
Ung thư khác		0	0	0	0	1	1
<b>Tổng</b>		22	3	22	0	1	48



**Hình 1: Tổn thương đích trên MRI**



**Hình 2: Sinh thiết đích tuyến tiền liệt**

**IV. BÀN LUẬN**

Nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình của bệnh nhân UT TTL là 68,56, cao hơn độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của Vũ Lê Chuyên, Đào Quang Oánh và cộng sự (2012) tầm soát UT TTL ở 1098 bệnh nhân trên 50 tuổi là 62,5 (1). Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn có thể do nghiên cứu chúng tôi có số mẫu nhỏ hơn nhiều so với số mẫu của nghiên cứu trên.

Triệu chứng tiểu khó chiếm tỷ lệ 54,2% cao hơn nghiên cứu của Vũ Trung Kiên khi bệnh nhân đến khám và không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng nào (42,5%) (2). Điều này được lý giải do diễn biến lâm sàng của bệnh lý tuyến tiền liệt là tiến triển từ từ, tâm lý người già ngại đi khám bệnh chỉ khi nào có biểu chứng của bệnh mà không thể chịu đựng được thì mới vào viện khám.

Thăm trực tràng thấy nhân khu trú chỉ chiếm 2%, có thể do thăm khám trực tràng là phương pháp mang tính chủ quan dựa trên kinh nghiệm của người khám. Một nguyên nhân nữa là do đặc điểm của nhân ung thư nếu nằm ở vùng chuyển tiếp sâu trong tuyến thì khi thăm trực tràng chúng ta không thể phát hiện được.

Nồng độ PSA toàn phần trong huyết thanh ở bệnh nhân ung thư trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là 45,63 ng/ml. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Trịnh Lê Hồng Minh nồng độ PSA toàn phần là 46,8ng/ml (3).

Thể tích trung bình của tuyến tiền liệt 46,6gram; tương ứng với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Đình Minh (2012) có tới 38,7% bệnh nhân có trọng lượng tuyến trên 50gram (4).

Vị trí tổn thương chủ yếu là vùng chuyển tiếp chiếm 39,6% và vùng ngoại vi chiếm 10,4%, kết quả này phù hợp với các nghiên cứu tuyến tiền liệt từ trước đến nay với về vị trí ung thư hay gặp tại vùng chuyển tiếp và vùng ngoại vi. Đồng thời có sự khác biệt khi vùng chuyển tiếp có tần số xảy ra cao hơn vùng ngoại vi, do nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên nhiều bệnh nhân đã có ung thư xâm lấn xung quanh.

Phân tích đặc điểm hình ảnh MRI của tổn thương trên tổng số 48 bệnh nhân, chúng tôi nhận thấy: Nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao gặp ung thư với PR 4-5 chiếm tỷ lệ 47,9%, nhóm có thể có ung thư với PR 3 chiếm 22,9%, và nhóm

không có hoặc rất ít nguy cơ ung thư là 29,2%. Đối chiếu với kết quả giải phẫu bệnh, các bệnh nhân có PR 4-5 đều có kết quả là ung thư tuyến tiền liệt, trong 11 bệnh nhân nghi ngờ có PR 3 thì không có bệnh nhân có kết quả sinh thiết dương tính. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Roethle và các cộng sự khi nghiên cứu trên 64 bệnh nhân có 27 bệnh nhân UT TTL khi áp dụng hệ thống chấm điểm PI-RADS có độ nhạy và độ đặc hiệu là 85%- 73% cho thang điểm 9, 67% và 92% cho thang điểm 10 (5).

Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy kết quả GPB của STHT trong chẩn đoán UTTL là 46%, điều này phù hợp với nghiên cứu của Puech và cộng sự khi tiến hành trên 95BN cho tỷ lệ phát hiện dương tính của sinh thiết hệ thống là 49% (6). Tuy nhiên kết quả GPB của STĐ để chẩn đoán UTTL là 42%, thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả trên là 69%. Nguyên nhân có thể là do số mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn cỡ mẫu của nghiên cứu trên, đồng thời trình độ và kinh nghiệm của các bác sỹ khi tiến hành STĐ là không đồng đều, bên cạnh đó có thể việc lấy 01 mẫu bệnh phẩm STĐ sẽ không cung cấp đầy đủ chất lượng cho việc đọc kết quả của bác sỹ GPB. Tuy nhiên với nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ tổn thương tuyến tiền liệt tuyến được phân loại nghi ngờ ác tính cao (PR 4-5) chiếm 45%, kết hợp với tỷ lệ đối chiếu kết quả GPB dương tính giữa STĐ và STHT là 90%. Chúng tôi thấy để chẩn đoán xác định UTTL khi tổn thương ung

thư có phân loại PR cao (4-5), STĐ là phương pháp có giá trị tương tự như STHT.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy sinh thiết đích có giá trị tương tự sinh thiết hệ thống trong chẩn đoán xác định ung thư tuyến tiền liệt khi tổn thương đã phân loại ác tính cao (PI-RADS 4-5).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Vũ Lê Chuyên, Đỗ Anh Toàn, (2012).** Khảo sát tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới trên 50 tuổi đến khám tại bệnh viện Bình Dân. Y Học TP. Hồ Chí Minh, **16**, 335-341.
2. **Vũ Trung Kiên, Đỗ Trường Thành, Nguyễn Lan Hương, (2017).** Đánh giá kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu trong chẩn đoán sớm ung thư tuyến tiền liệt. Tạp chí Y dược học - Trường Đại học Y Dược Huế **Số đặc biệt tháng 8/2017**, 297-303.
3. **Trịnh Lê Hồng Minh, (2014).** Giá trị của cộng hưởng từ khuếch tán trong chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến tiền liệt. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
4. **Nguyễn Đình Minh, Nguyễn Duy Huệ, (2012).** Giá trị siêu âm qua trực tràng trong sinh thiết tiền liệt tuyến. Tạp chí Y học thực hành, **820(5)**, 11-14.
5. **M. Röhke, (2013).** PI-RADS Classification: Structured Reporting for MRI of the Prostate. Clinical Men's Health.
6. **Puech, P., et al, (2013).** Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. Radiology, **268(2)**: p. 461-9.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN GÃY KÍN THÂN XƯƠNG ĐÙI TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC NĂM 2019

Tạ Tiến Mạnh<sup>1</sup>, Nguyễn Xuân Thùy<sup>2</sup>,  
Nguyễn Hà Lâm<sup>3</sup>, Nguyễn Hữu Thắng<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả kết quả điều trị bảo tồn gãy kín thân xương đùi trẻ em tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức năm 2019. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu thực hiện trên 123 trẻ điều trị gãy kín thân xương đùi tại

Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. **Kết quả:** Phần lớn bệnh nhân có kết quả điều trị phục hồi chức năng sau 6 tháng đạt mức tốt và rất tốt theo tiêu chuẩn của Ter-Schiphorst (trên 90%). **Kết luận:** Điều trị bảo tồn gãy kín thân xương đùi áp dụng kỹ thuật kéo nắn, bắt động bột có hiệu quả tốt đối với trẻ em từ dưới 15 tuổi.

**Từ khóa:** Điều trị bảo tồn; Gãy kín thân xương đùi; Trẻ em.

### SUMMARY

#### EVALUATE THE RESULTS OF CONSERVATIVE THERAPY OF FEMORAL SHAFT FRACTURES IN CHILDREN AT VIETDUC UNIVERSITY HOSPITAL, 2019

**Objective:** To describe the results of conservative therapy of femoral shaft fractures in children at Viet

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa huyện Mèo Vac, tỉnh Hà Giang,

<sup>2</sup>Viện Chấn thương chỉnh hình, Bệnh viện Việt Đức,

<sup>3</sup>Viện đào tạo Y học dự phòng và Y tế công cộng, Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Tạ Tiến Mạnh

Email: tienmanhyte@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 5.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

Duc University Hospital in 2019. **Methodology:** A cross-sectional, retrospective study combined prospective study performed on 123 children were treated femoral shaft fractures at Viet Duc University Hospital. **Results:** According to Ter — Schiphorst's standards, most patients had good and very good conservative therapy results after 6 months (over 90%). **Conclusion:** Conservative therapy of femoral shaft fractures applied the traction and cast immobilization is good for children from under 15 years old.

**Keywords:** Conservative therapy; femoral shaft fractures; Children.

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Gãy thân xương đùi trẻ em là loại gãy giới hạn từ dưới khối mẫu chuyển xương đùi 2,5 cm tới đường kẻ ngang cách khe khớp gối 8 cm [1]. Nạn nhân gãy xương đùi gặp ở mọi lứa tuổi, trong đó gãy xương đùi trẻ em chiếm tỷ lệ không phải ít [2]. Tỷ lệ gãy xương đùi ở trẻ em chiếm 1,6% của tất cả các gãy xương trẻ em, nam gặp nhiều hơn nữ. Gãy thân xương xương đùi chiếm 75% trong gãy đùi trẻ em [2]. Trong những năm gần đây, trên thế giới cũng như ở Việt Nam, điều trị gãy thân xương đùi trẻ em có rất nhiều tiến bộ, nhất là khi được trang bị đầy đủ máy móc, phương tiện kết hợp xương, gần như các bệnh viện, các trung tâm y khoa đều cố gắng áp dụng những kỹ thuật tiên tiến này.

Theo Yaron Sela và cộng sự (2013), kéo nắn bó bột là một phương pháp hiệu quả và đáng tin cậy để điều trị gãy xương đùi ở trẻ em [3]. Ở trẻ em, xương còn phát triển theo chiều dài và chiều ngang nên một khi được kéo nắn thẳng và đủ chiều dài những trường hợp gập góc, xoay vừa phải có thể tự điều chỉnh được theo thời gian [4]. Hơn nữa, điều trị bảo tồn có ưu điểm nổi trội như tránh gây mê toàn thân trong hai lần và tránh phẫu thuật. Tuy nhiên còn rất ít các báo cáo cụ thể về hiệu quả của phương pháp điều trị này. Vì vậy, nghiên cứu nhằm mô tả kết quả điều trị bảo tồn gãy kín thân xương đùi trẻ em điều trị tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Toàn bộ trẻ em từ 15 tuổi trở xuống gãy kín thân xương đùi điều trị bảo tồn tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ tháng 1/2019 đến tháng 12/2019. Loại trừ: các bệnh nhân điều trị bằng phương pháp phẫu thuật, gãy xương do bệnh lý hoặc gãy vùng đầu xương, gãy xương phạm khớp.

**2.2. Địa điểm nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến hành tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

**2.3. Phương pháp nghiên cứu**

**2.3.1. Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả

cắt ngang, hồi cứu-kết hợp tiến cứu, hồi cứu: từ 1/2019-6/2019, tiến cứu: 7/2019-12/2019.

**2.3.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện, toàn bộ 123 bệnh nhân gãy kín thân xương đùi được điều trị bảo tồn tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu.

**2.3.3. Công cụ thu thập số liệu:** Thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Đối với nghiên cứu hồi cứu, thông tin được thu thập từ bệnh án lưu trữ, hồ sơ và phiếu khám nội trú. Đối với nghiên cứu tiến cứu, thu thập thông tin thông qua hỏi bệnh, thăm khám, theo dõi, tham gia kéo nắn, đánh giá kết quả và hẹn bệnh nhân khám lại.

**2.4. Phân tích và xử lý số liệu:** Làm sạch và phân tích số liệu bằng phần mềm stata 12. Sử dụng thống kê mô tả để mô tả tỷ lệ, giá trị trung bình.

**2.5. Đạo đức nghiên cứu:** Số liệu nghiên cứu được thu thập một cách khách quan, trung thực. Đảm bảo đối xử công bằng với các đối tượng nghiên cứu và nhanh chóng trả lại sức khỏe cho người bệnh trở lại cộng đồng. Mọi thông tin đều được bảo mật và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Thông tin chung của đối tượng nghiên cứu.** Tổng cộng có 123 trẻ gãy tham gia vào nghiên cứu với tỷ lệ trẻ nam (74,0%) nhiều hơn trẻ nữ. Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 4,34 ± 2,38 tuổi, trong đó đa số là trẻ từ 3-6 tuổi. Phần lớn trẻ vào viện được chẩn đoán gãy kín 1/3G và 1/3 trên (chiếm gần 90%). Tỷ lệ bệnh nhi được chỉ định điều trị bảo tồn có tổn thương phổi hợp không nhiều (4,9%).

Hầu hết bệnh nhân nhập viện đều có các biểu hiện đau chói, giảm, mất vận động; sưng nề vùng đùi và biến dạng lệch trục chi ít gặp hơn. Tỷ lệ bệnh nhân được tiến hành điều trị bảo tồn ngay chiếm trên 80%. Kết quả cho thấy, những bệnh nhân được điều trị bảo tồn ngay khi vào viện có kết quả điều trị bảo tồn đạt mức tốt cao hơn. Thời gian từ khi gãy xương đến khi điều trị bảo tồn càng kéo dài thì tỷ lệ bệnh nhân có kết quả điều trị đạt mức tốt càng giảm, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

**Bảng 3.1. Thời gian từ khi gãy xương đến khi điều trị bảo tồn và kết quả điều trị (n=118)**

Thời gian từ khi gãy xương đến khi điều trị	Kết quả điều trị bảo tồn		P-value
	Tốt	Trung	

bảo tồn		bình	
<1 ngày	86(72,9%)	9(7,6%)	0,95
1-3 ngày	10 (8,5%)	1(0,8%)	
4-7 ngày	8 (6,8%)	9(7,6%)	
>7 ngày	3 (2,5%)	3(2,5%)	

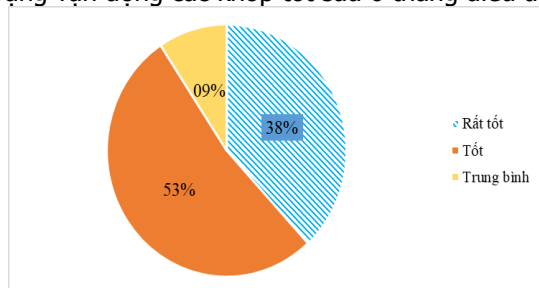
Tất cả bệnh nhân đều được tiến hành kéo nắn chỉnh và gậy mê trước khi kéo nắn. Trong đó, 5 trường hợp tiến hành chuyển mổ do điều trị bảo tồn thất bại. Do đó chúng tôi chỉ tiến hành đánh giá kết quả điều trị bảo tồn trên 118 bệnh nhân.

Đối với bệnh nhân điều trị bảo tồn thành công, trên 97% bệnh nhân được tập PHCN, trong đó có gần 90% bệnh nhân được tập PHCN có hướng dẫn.

**3.2. Kết quả điều trị bảo tồn gãy kín thân xương đùi ở trẻ em.** Tỷ lệ bệnh nhân có kết quả nắn chỉnh ổ gãy của bệnh nhân sau bó bột đạt tốt cao, chiếm trên 87%. Sau 24h đầu bó bột, không có trường hợp nào bị chèn ép bột, chỉ có 3 bệnh nhân lỏng bột. Tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng sớm chỉ chiếm 12,7% với hai biến chứng gặp trên đối tượng là di lệch thức phát và viêm da do tiếp xúc.

Sau quá trình điều trị, bệnh nhân được chụp X-quang để kiểm tra kết quả liền xương. Kết quả cho thấy, gần 60% các trường hợp có cal xương chắc và trên 37% bệnh nhân X-quang thẳng trục. Ngoài ra, hơn 98% bệnh nhân được đánh giá không đau ổ gãy và không trường hợp nào teo cơ sau bó bột. Chỉ 4 trường hợp ngắn chi 0,5-1cm được báo cáo sau 6 tháng điều trị bảo tồn.

Tất cả bệnh nhân điều trị bảo tồn có tình trạng vận động các khớp tốt sau 6 tháng điều trị.



**Biểu đồ 3.1. Kết quả chung sau 6 tháng điều trị (n=118)**

Sau 6 tháng điều trị, gần 53% bệnh nhân có kết quả điều trị đạt mức tốt và 38,1% đạt mức rất tốt. Trong đó, phân bố kết quả điều trị theo nhóm tuổi cho thấy, trẻ ở nhóm tuổi từ 7-10 tuổi đều có kết quả điều trị đạt mức tốt trở lên. Nhóm tuổi trên 10 tuổi có tỷ lệ điều trị ở mức trung bình cao nhất trong (50,0%). Tỷ lệ trẻ nam gãy kín thân xương đùi cao hơn nữ và tỷ lệ trẻ nam có kết quả điều trị ở mức trung bình cao

gấp gần 4 lần so với trẻ nữ.

#### IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ người bệnh có kết quả điều trị bảo tồn đạt mức tốt trong nghiên cứu thấp hơn nghiên cứu của Thou Vathknak trên bệnh nhân điều trị phẫu thuật gãy thân xương đùi bằng nẹp vít. Nghiên cứu này chỉ ra 67,79% bệnh nhân có kết quả điều trị rất tốt, kết quả điều trị trung bình cũng thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi [5]. Mặc dù, điều trị bảo tồn đã được chứng minh là một phương pháp mang lại hiệu quả cao, an toàn, đơn giản, chi phí hợp lý nhưng cũng không tránh khỏi một số biến chứng. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 4/118 trường hợp có ngắn chi 0,5-1cm sau điều trị bảo tồn. Tỷ lệ và tình trạng ngắn chi thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu Yaron Sela (2013) với 11/212 bệnh nhân ngắn chi từ 1cm trở lên [3]; Bùi Bích Vượng (2014) với 5,5% bệnh nhân ngắn chi 0,5-1cm [6].

Theo Đánh giá theo tiêu chuẩn của Ter-Schiphorst, tỷ lệ bệnh nhân có kết quả PHCN đạt mức tốt thấp hơn kết quả của Bùi Bích Vượng với 100% bệnh nhân có kết quả đạt mức tốt và rất tốt [6]. Điều này có thể giải thích do có trường hợp bệnh nhân có tổn thương sọ não hoặc các tổn thương phổi hợp khác, phải bó bột sau mổ và nằm bất động lâu, khó khăn trong việc tập PHCN.

Kết quả chung sau 6 tháng điều trị bảo tồn của chúng tôi tương tự với nghiên cứu Thou Vathknak chỉ ra 84,7% bệnh nhân phục hồi chức năng rất tốt sau mổ, không có bệnh nhân có kết quả PHCN kém [5]. Có thể giải thích là do các bệnh nhân sử dụng kỹ thuật nắn tốt hơn trong điều kiện bệnh nhân được gậy mê; một số trường hợp khó được dùng C-arm hỗ trợ nên kết quả điều trị rất tốt ngày càng cao.

#### V. KẾT LUẬN

Điều trị bảo tồn gãy kín thân xương đùi sử dụng kỹ thuật kéo nắn, bất động bột là phương pháp đơn giản có hiệu quả tốt đối với trẻ em từ dưới 15 tuổi. Phần lớn trẻ tiến hành điều trị bằng phương pháp này đều có khả năng hồi phục tốt với tỷ lệ bệnh nhân có kết quả điều trị PHCN và điều trị bảo tồn sau 6 tháng đạt mức tốt đều chiếm trên 90%.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hinton R.Y., Lincoln A., Crockett M.M., et al. (1999). Fractures of the Femoral Shaft in Children. Incidence, Mechanisms, and Sociodemographic Risk Factors. JBJS, 81(4), 500-7.
2. Flynn J.M., Schwend R.M. (2004). Management of Pediatric Femoral Shaft Fractures. JAAOS - J Am Acad Orthop Surg, 12(5), 347-359.

3. Sela Y., Hershkovich O., Sher-Lurie N., et al. (2013). Pediatric femoral shaft fractures: treatment strategies according to age--13 years of experience in one medical center. *J Orthop Surg*, 8, 23.
4. Peterson H.A. (2007), *Epiphyseal Growth Plate Fractures*, Springer Science & Business Media.
5. Thou Vathaknak (2015), Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật gãy thân xương đùi trẻ em bằng

nep vít tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức giai đoạn 2011-2015, Luận văn Thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

6. Bùi Bích Vương, Phạm Văn Tuấn và cộng sự (2014). Nhận xét kết quả điều trị bảo tồn gãy xương đùi ở trẻ em (tại khoa khám xương và điều trị ngoại trú bệnh viện Việt Đức).

## KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CHỮA NGOÀI TỬ CUNG BẰNG PHẪU THUẬT TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN THANH HÓA NĂM 2019

Nguyễn Anh Tuấn<sup>1</sup>, Phạm Bá Nha<sup>2,3</sup>

### HOSPITAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY IN 2019

#### TÓM TẮT

**Mục đích:** Nhận xét kết quả điều trị chữa ngoài tử cung bằng phẫu thuật tại Bệnh viện Phụ Sản Thanh Hóa năm 2019. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang. **Đối tượng nghiên cứu:** 662 bệnh nhân được chẩn đoán chữa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ Sản Thanh Hóa được điều trị bằng phẫu thuật từ 1/1/2019 đến 31/12/2019, giải phẫu bệnh có gai rau hoặc nguyên bào nuôi, vị trí khối chứa tại VTC. **Kết quả:** Có tổng số 662 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Mổ nội soi vẫn là chủ yếu chiếm tỷ lệ 89,7%, mổ bảo tồn VTC chiếm 6,3%. Tỷ lệ mổ mở đoạn kẽ VTC 38,7% và các đoạn còn lại là 8,9%. Tỷ lệ mổ bảo tồn VTC ở nhóm bệnh nhân chưa có con là 13,6% gấp 4,9 lần so với nhóm  $\geq 1$  con. Tỷ lệ mổ nội soi ở bệnh nhân không có tiền sử phẫu thuật tiểu khung và có tiền sử phẫu thuật tiểu khung lần lượt là 91,4% và 87,6%. Tỷ lệ mổ bảo tồn VTC ở những bệnh nhân có nồng độ  $\beta$ hCG < 2000 mUI/ml và  $\geq 2000$  mUI/ml lần lượt là 9,3% và 6,8%. Có 3 trường hợp biến chứng sau mổ gồm 1 ca chảy máu trong sau mổ và 2 ca nguyên bào nuôi tồn tại sau mổ. **Kết luận:** Mổ nội soi vẫn là phương pháp phẫu thuật chủ yếu điều trị CNTC tại BVPSTH với tỷ lệ 89,7%, hầu hết là cắt VTC. Phương pháp mổ mở hay mổ nội soi phụ thuộc vào vị trí khối chứa ở VTC, không phụ thuộc vào tiền sử phẫu thuật vùng tiểu khung trước đó. Chỉ định mổ bảo tồn VTC phụ thuộc vào số con hiện sống của bệnh nhân nhưng không phụ thuộc và nồng độ  $\beta$ hCG trước mổ ở mức trên dưới 2000 mUI/ml.

**Từ khóa:** chữa ở vòi tử cung, mổ nội soi, mổ mở, phẫu thuật bảo tồn vòi tử cung, cắt vòi tử cung.

#### SUMMARY

### RESULTS OF TREATMENT OF ECTOPIC PREGNANCY BY SURGERY AT THANH HOA

<sup>1</sup>Bệnh viện Phụ Sản Thanh Hóa

<sup>2</sup>Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Anh Tuấn

Email: nguyenganhtuanpsth@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 4.8.2020

Ngày duyệt bài: 13.8.2020

**Objective:** Review the results of treatment of ectopic pregnancy by surgery at Thanh Hoa Hospital of Obstetrics and Gynecology in 2019. **Design:** Retrospective cross-sectional study. **Methods:** A total of 662 patients was diagnosed with tubal pregnancy and treated by surgery at Thanh Hoa Hospital of Obstetrics and Gynecology from January the first 2019 to December the thirty-first 2019. The histopathologic findings displayed the presence of chorionic villi or trophoblast. **Results:** The incidence of laparoscopic surgeries accounts for 89,7% of the total number of surgeries and the percentage of conservative surgery is 6,3%. The rate of conservative surgery in the nulliparous patients is significantly higher 4,9 times than the parous patients. 38,7% of patients with interstitial pregnancy experienced opened surgery and the rest sites made up 8,9%. The rate of patients with previous pelvic surgery was performed laparoscopic surgery is 91,4% and none of the previous pelvic surgery is 87,6%. The rate of conservative surgery with  $\beta$ hCG level less than 2000 mUI/ml and greater than or equal to 2000 mUI/ml are respectively 9,3% and 6,8%. Our study had 3 complications including 1 case of intra-abdominal hemorrhage after surgery and 2 cases of persistent trophoblast. **Conclusion:** Laparoscopic surgery is a major procedure to treat for ectopic pregnancy compared with opened surgery. Opened surgery or laparoscopy depends on the site of ectopic pregnancy but not to correlate to prior pelvic surgery. Indication of conservative surgery depends on parity but not to depend on the preoperative  $\beta$ hCG level.

**Keywords:** tubal pregnancy, laparoscopic surgery, opened surgery, conservative surgery, salpingectomy.

#### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chửa ngoài tử cung (CNTC) là một cấp cứu thường gặp trong sản phụ khoa đe dọa trực tiếp đến tính mạng, sức khỏe và khả năng sinh sản của người phụ nữ trong ba tháng đầu thai kỳ. Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ CNTC chiếm khoảng 1% – 2% trên tổng số phụ nữ mang thai trong 3 tháng đầu và tỷ lệ này chiếm khoảng 6% các trường hợp tử vong liên quan đến thai kỳ.<sup>1,2</sup> Tại Bệnh viện Phụ Sản Thanh Hóa, tỷ lệ CNTC năm 2006

là 2,66%<sup>3</sup> và đến năm 2016 tăng lên 5,99%.<sup>4</sup> Có nhiều phương pháp điều trị CNTC (phẫu thuật, nội khoa, theo dõi) trong đó phẫu thuật vẫn đóng vai trò quan trọng mà chủ yếu vẫn là phẫu thuật nội soi. Phẫu thuật nội soi được ứng dụng tại Bệnh viện Phụ Sản Thanh Hóa từ cách đây khá lâu vào năm 1998. Cũng đã có một vài nghiên cứu về CNTC tại Bệnh viện Phụ Sản Thanh Hóa tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá riêng về các phương pháp phẫu thuật CNTC tại bệnh viện. Để có cái nhìn cụ thể về phẫu thuật điều trị CNTC đang được áp dụng tại bệnh viện phụ sản Thanh Hóa, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: *Nhận xét kết quả điều trị chữa ngoài tử cung bằng phẫu thuật tại Bệnh viện Phụ Sản Thanh Hóa năm 2019.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng nghiên cứu.** Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán chữa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ Sản Thanh Hóa được điều trị bằng phẫu thuật từ 1/1/2019 – 31/12/2019

### 1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị CNTC bằng phẫu thuật

- Vị trí khối chứa tại VTC

- Giải phẫu bệnh có gai rau hoặc nguyên bào nuôi.

### 1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Chứa ở VTC sẵn qua loa

## 3. Các yếu tố liên quan tới cách thức phẫu thuật

**Bảng 1. Liên quan giữa vị trí khối chứa ở VTC và cách thức phẫu thuật**

	Mổ mở	Mổ nội soi	Tổng
<b>Kể</b>	12 (38.7%)	19 (61.3%)	31 (100%)
<b>Loa</b>	7 (9.1%)	70 (90.9%)	77 (100%)
<b>Eo</b>	12 (14.5%)	71 (85.5%)	83 (100%)
<b>Bóng</b>	37 (7.9%)	434 (92.1%)	471 (100%)
<b>Tổng</b>	68 (10.3%)	594 (89.7%)	662 (100%)

**Nhận xét:** Tỷ lệ mổ mở ở bệnh nhân chứa đoạn kể cao hơn so với những vị trí còn lại. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.001$ . Không có sự khác biệt giữa cách thức mổ với ba vị trí khối chứa ở loa, eo và bóng với  $p = 0,149$ .

**Bảng 2. Liên quan giữa số con sống và cách thức phẫu thuật**

	Bảo tồn VTC	Cắt VTC	Tổng	<b>p &lt; 0.001</b> <b>OR = 4.9</b> (95%CI 2.5 - 9.5)
<b>Chưa có con</b>	28 (13.6%)	178 (86.4%)	206 (100%)	
<b>≥ 1 con</b>	14 (3.1%)	436 (96.9%)	450 (100%)	
<b>Tổng</b>	42 (6.4%)	614 (93.6%)	656 (100%)	

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân chưa có con được phẫu thuật bảo tồn VTC cao hơn nhóm có 1 con trở lên là 4,9 lần. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3. Liên quan giữa nồng độ  $\beta$ HCG trước mổ và cách thức phẫu thuật**

Nồng độ $\beta$ HCG (mUI/ml)	Bảo tồn VTC	Cắt VTC	Tổng	<b>p = 0.284</b>
<b>&lt; 2000</b>	20 (9.3%)	194 (90.7%)	214 (100%)	
<b>≥ 2000</b>	22 (6.8%)	301 (3.2%)	323 (100%)	
<b>Tổng</b>	42 (7.8%)	495 (92.2%)	537 (100%)	

**Nhận xét:** Cách thức phẫu thuật bảo tồn VTC hay cắt VTC không liên quan đến nồng độ  $\beta$ HCG trước mổ với  $p = 0,284$ .

- Bệnh án không đầy đủ thông tin nghiên cứu  
**2. Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu hồi cứu, mô tả, cắt ngang.

**3. Cỡ mẫu:** phương pháp chọn mẫu thuận tiện, thu thập toàn bộ bệnh án đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Theo phương pháp này, chúng tôi có được 662 bệnh án đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Tỷ lệ các phương pháp phẫu thuật

Trong năm 2019:

- Tổng số bệnh nhân phẫu thuật CNTC đủ tiêu chuẩn nghiên cứu: 662

- Số ca mổ nội soi 594, tỷ lệ 89,7%; số ca mổ mở: 68, tỷ lệ 10,3%.

- Chỉ có 42 ca được bảo tồn VTC đều bằng phương pháp mổ NS chiếm tỷ lệ 6,3%, cắt VTC là 614 ca chiếm tỷ lệ 92,8%, có 6 mổ mở cắt tử cung bán phần, tỷ lệ 0,9%. Như vậy phẫu thuật nội soi vẫn là chủ yếu, trong đó phần lớn là cắt VTC.

**2. Thời gian từ lúc vào viện đến lúc phẫu thuật.** Đa số bệnh nhân được phẫu thuật trước 6h tính từ lúc bắt đầu vào viện chiếm tỷ lệ 49,2%. Số bệnh nhân được phẫu thuật 6 – 12 giờ là 27,4%. Còn lại 23,4% phẫu thuật sau 12h. Bệnh nhân được phẫu thuật sớm nhất là 45 phút, muộn nhất là 97h.

**Bảng 4. Liên quan tiền sử phẫu thuật tiểu khung và cách thức phẫu thuật**

Tiền sử phẫu thuật tiểu khung		Mổ nội soi	Mổ mở	Tổng	p = 0.104
		Không	363 (91.4%)	34 (8.6%)	
Có	232 (87.6%)	33 (12.4%)	265 (100%)		
<b>Tổng</b>		594 (9.7%)	68 (10.3%)	662 (100%)	

**Nhận xét:** Vấn đề mổ mở hay mổ nội soi không phụ thuộc vào bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật tiểu khung trước đó hay không với  $p = 0,104$

#### 4. Kết quả điều trị phẫu thuật

##### 4.1. Lượng máu truyền trước và trong mổ

Chỉ có 65 trường hợp được truyền máu trước và trong mổ. Trong đó có 10 bệnh nhân (1,5%) được truyền 250 ml máu. Đa số được truyền 500 ml máu với 52 trường hợp (7.9%), chỉ có 3 bệnh nhân được truyền 750 ml máu trở lên, nhiều nhất là 1000 ml máu.

##### 4.2. Biến chứng :

- 1 ca chảy máu sau mổ  
- 2 ca nguyên bào nuôi tồn tại sau mổ nội soi bảo tồn VTC.

#### IV. BÀN LUẬN

##### 1. Tỷ lệ các phương pháp phẫu thuật.

Phẫu thuật nội soi vẫn là chủ yếu với 89,7%. Số ca mổ mở rất ít, thường chỉ thực hiện khi bệnh nhân có sốc mất máu hoặc khối chứa quá to ở vị trí khó mổ nội soi như đoạn kễ. Có 6 ca mổ mở cắt tử cung bán phần trong đó có 3 ca CNTC đoạn kễ to, lẫn sâu về phía tử cung và 3 ca CNTC có kèm theo u xơ tử cung to. Số ca mổ bảo tồn VTC chỉ được thực hiện bằng phẫu thuật nội soi chiếm 6,3% tăng lên nhiều so với năm 2016 tại cùng bệnh viện là 1,2% (theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Nga).<sup>4</sup> Như vậy vấn đề bảo tồn khả năng sinh sản cho bệnh nhân, đặc biệt là những bệnh nhân trẻ tuổi, những bệnh nhân còn nhu cầu sinh con ngày càng được chú trọng. Tuy nhiên phẫu thuật bảo tồn VTC tăng lên sẽ kéo theo nguy cơ nguyên bào nuôi tồn tại sau mổ. Theo nghiên cứu của Vũ Văn Du, Nguyễn Đức Tú tỷ lệ nguyên bào nuôi tồn tại sau mổ nội soi bảo tồn VTC là 10,6%.<sup>5</sup> Vì vậy, những bệnh nhân của chúng tôi được phẫu thuật bảo tồn VTC đều làm xét nghiệm  $\beta$ hCG sau mổ 24h để theo dõi.

**2. Thời gian từ lúc vào viện đến lúc phẫu thuật.** Đa số bệnh nhân của chúng tôi được phẫu thuật trước 6h từ lúc bắt đầu vào viện (49,2%). Trong đó sớm nhất là 45 phút là trường hợp bệnh nhân có sốc mất máu nặng vào viện chuyển mổ cấp cứu luôn. Còn lại là những bệnh nhân đã được chẩn đoán rõ ràng như siêu âm có hình ảnh phôi thai, tim thai ngoài tử cung, chọc dò ra máu không đông,  $\beta$ hCG > 1500 mUI/ml + siêu âm không có thai trong BTC + có khối cạnh tử cung. Số bệnh nhân được mổ > 12h chiếm 23,4% thường là những bệnh nhân có

mức  $\beta$ hCG thấp (< 1000 mUI/ml) mà triệu chứng lâm sàng và siêu âm chưa được rõ ràng cần được làm lại  $\beta$ hCG sau 48h, cá biệt có trường hợp lâu nhất là 97h khi bệnh nhân này phải làm  $\beta$ hCG tới lần thứ 3 sau mỗi 48h với triệu chứng lâm sàng chậm kinh và ra máu âm đạo, mức  $\beta$ hCG lần lượt là 755,4mUI/ml, 855,2mUI/ml và 820,1mUI/ml, siêu âm 2 lần đầu không rõ khối cạnh tử cung, không có túi thai trong buồng tử cung, lần ba xuất hiện khối âm vang hỗn hợp cạnh buồng trứng phải. Bệnh nhân được nội soi ổ bụng chẩn đoán và xác định đúng CNTC.

##### 3. Các yếu tố liên quan tới cách thức phẫu thuật.

##### 3.1. Liên quan giữa vị trí khối chứa ở VTC và cách thức phẫu thuật.

Có 12 trường hợp CNTC đoạn kễ phải mổ mở chiếm tỷ lệ 38,7% số ca CNTC ở vị trí này giảm đi nhiều so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Nga năm 2016 tại cùng bệnh viện là 68,2%.<sup>4</sup> Như vậy tỷ lệ mổ mở CNTC ở đoạn kễ giảm đi nhiều đồng nghĩa với trình độ và kỹ thuật mổ của các phẫu thuật viên bệnh viện chúng tôi cải thiện nhiều trong những năm qua. Tuy vậy đoạn kễ vẫn là vị trí khó mổ nội soi so với các vị trí khác do nguy cơ chảy máu nhiều nên tỷ lệ mổ mở của đoạn kễ vẫn cao hơn các vị trí còn lại ( $p < 0,001$ ). Các vị trí eo, loa và bóng tỷ lệ mổ nội soi vẫn chiếm ưu thế, rất ít trường hợp mổ mở và không có sự khác biệt về cách thức phẫu thuật giữa ba đoạn này ( $p = 0,149$ ).

##### 3.2. Liên quan giữa số con sống và cách thức phẫu thuật.

Kết quả tại bảng 2 cho thấy nhóm chưa có con được mổ bảo tồn VTC cao hơn nhóm đã có con là 4,9 lần với khác biệt có ý nghĩa ( $p < 0,001$ ). Điều đó cho thấy số con là tiêu chí quan tâm của bệnh viện chúng tôi để lựa chọn phương pháp phẫu thuật thích hợp, đặc biệt ở bệnh nhân đang có nhu cầu sinh con.

##### 3.3. Liên quan giữa nồng độ $\beta$ hCG trước mổ và cách thức phẫu thuật.

Nồng độ  $\beta$ hCG trước mổ là một yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ nguyên bào nuôi tồn tại sau mổ bảo tồn VTC, điều này đã được nêu trong một vài nghiên cứu. Mặc dù một trong những chỉ định mổ bảo tồn VTC là mức  $\beta$ hCG trước mổ là < 20000 mUI/ml.<sup>6</sup> Tuy nhiên theo nghiên cứu của Tạ Thị Thanh

Thủy cho thấy nồng độ  $\beta$ hCG trước mổ có liên quan chặt chẽ với biến chứng nguyên bào nuôi tồn tại sau mổ bảo tồn VTC. Nếu  $\beta$ hCG trước mổ  $> 500$  mUI/ml thì nguy cơ bị biến chứng tăng từ 2,9 - 5,9 lần so với nhóm chứng.<sup>7</sup> Nghiên cứu của Vũ Văn Du, Nguyễn Đức Tú tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương thì tỷ lệ bệnh nhân có mức  $\beta$ hCG  $\geq 2000$  mUI/ml có nguyên bào nuôi tồn tại sau mổ gấp 2,6 lần so với nhóm bệnh nhân có mức  $\beta$ hCG trước mổ  $< 2000$  mUI/ml với mức ý nghĩa thống kê.<sup>5</sup> Tại bảng 4 cho thấy với giá trị  $\beta$ hCG trên dưới 2000 mUI/ml không thấy có mối liên quan với cách thức phẫu thuật là mổ bảo tồn VTC hay cắt VTC. Dường như bệnh viện chúng tôi chưa quan tâm tới mức  $\beta$ hCG này trong việc lựa chọn bệnh nhân mổ bảo tồn VTC.

**3.4. Liên quan tiền sử phẫu thuật tiểu khung và cách thức phẫu thuật.** Những bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật vùng tiểu khung như mổ đẻ, mổ cắt tử cung, u buồng trứng... ổ bụng thường bị dính nên vấn đề mổ nội soi thường gặp khó khăn. Tại bảng 3 đã cho thấy mổ mở hay mổ nội soi không phụ thuộc tiền sử bệnh nhân có phẫu thuật tiểu khung trước đó hay không ( $p = 0,104$ ). Hiện nay trình độ của các phẫu thuật viên đã có sự tiến bộ rõ rệt so với trước đây nên có thể thực hiện mổ nội soi được nhiều trường hợp khó mà trước đây thường phải mổ mở như khối chứa đoạn kén, ổ bụng nhiều máu và bệnh nhân có vết mổ cũ vùng tiểu khung cũng không ngoại lệ.

#### 4. Kết quả điều trị phẫu thuật

**4.1 Lượng máu truyền.** Có 65/662 bệnh nhân phải truyền máu chiếm 9,8% số bệnh nhân, trong đó chủ yếu là truyền 500 ml máu chiếm 80%. Tỷ lệ này tăng hơn so với năm 2016 theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Nga<sup>4</sup> với tỷ lệ phải truyền máu là 5,4%. Như vậy sau 3 năm, tỷ lệ bệnh nhân đến khám muộn có biến chứng chảy máu ổ bụng nhiều phải truyền máu vẫn nhiều hơn. Do đó vấn đề truyền thông giáo dục sức khỏe cho người dân cần được chú trọng. Tất cả những trường hợp phải truyền máu đều do nguồn máu dự trữ của bệnh viện và người nhà người bệnh, không có trường hợp nào phải truyền máu hoàn hồi, sau truyền máu người bệnh đều ổn định.

**4.2. Biến chứng:** - Một bệnh nhân bị chảy máu trong sau mổ nội soi CNTC đoạn kén. Sau mổ 6h, bệnh nhân xuất hiện tình trạng sốc mất máu được mổ cấp cứu khâu cầm máu song song với hồi sức trước và trong mổ. Sau mổ bệnh nhân ổn định.

- 2 bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn VTC đều có

nồng độ  $\beta$ hCG sau mổ 24h giảm ở mức  $< 50\%$  so với trước mổ. Bệnh nhân khác có  $\beta$ hCG trước mổ là 2203,4mUI/ml. Sau mổ 24h giảm còn 1601,2mUI/ml, xét nghiệm lại  $\beta$ hCG sau 3 ngày  $\beta$ hCG tăng lên 1802,3 mUI/ml. Cả hai bệnh nhân đều được chẩn đoán nguyên bào nuôi tồn tại sau mổ bảo tồn VTC, được điều trị MTX với liều 1mg/kg. Sau điều trị hơn 3 tuần, nồng độ  $\beta$ hCG của hai bệnh nhân trở về bình thường. Như vậy 2 bệnh nhân có biến chứng nguyên bào nuôi tồn tại đều có mức  $\beta$ hCG trước mổ  $> 2000$  mUI/ml. Vì vậy vấn đề nồng độ  $\beta$ hCG trước mổ cần được quan tâm trong việc lựa chọn bệnh nhân bảo tồn VTC.

#### V. KẾT LUẬN

- Phẫu thuật nội soi vẫn là phương pháp điều trị chủ yếu tại bệnh viện với tỷ lệ 89,7%, trong đó chủ yếu vẫn là cắt VTC, bảo tồn VTC chỉ chiếm 6,3%. Phần lớn bệnh nhân được mổ trước 6h từ lúc bắt đầu nhập viện với tỷ lệ 49,2%.

- CNTC đoạn kén vẫn có tỷ lệ mổ mở cao hơn so với các đoạn còn lại ngược lại tiền sử phẫu thuật tiểu khung không ảnh hưởng tới cách thức mổ mở hay mổ nội soi. Vấn đề mổ bảo tồn hay cắt VTC phụ thuộc số con của bệnh nhân, nhưng không phụ thuộc vào nồng độ  $\beta$ hCG trước mổ.

- Có 2 ca có biến chứng nguyên bào nuôi tồn tại sau mổ bảo tồn VTC được điều trị MTX tăng cường, bệnh nhân ổn định sau điều trị.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al (2010): Pregnancy-related mortality in the United States, 1998–2005. *Obstetrics and Gynecology* **116**, 1302.
2. Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, et al (2013): Ectopic pregnancy rates in the Medicaid population, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **208**(4), 274.e1.
3. Võ Mạnh Hùng (2008), Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị chữa ngoài tử cung tại bệnh viện Phụ sản Thanh Hóa trong 2 năm 2005- 2006, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Thái Bình, Thái Bình.
4. Nguyễn Thị Nga (2017), Nghiên cứu chẩn đoán và xử trí chữa ngoài tử cung bằng phẫu thuật tại Bệnh viện Phụ sản Thanh Hóa năm 2016, Luận văn tốt nghiệp Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
5. Vũ Văn Du; Nguyễn Đức Tú (2016), Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến chữa ngoài tử cung tồn tại sau mổ nội soi bảo tồn vòi tử cung, *Y học Việt Nam*, Tháng 10 - số 2, 114-117
6. Vũ Văn Du (2013), Phẫu thuật nội soi điều trị bảo tồn vòi tử cung trong chữa ngoài tử cung chưa vỡ, *Y học thực hành* (857), số 1/2013, 66 – 68.
7. Tạ Thị Thanh Thủy (2009), Hiệu lực của Methotrexate trong dự phòng sót nhau thai ngoài tử cung sau phẫu thuật bảo tồn, *Luận án Tiến sĩ Y học*, Trường Đại học Y - Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh.

# KHẢO SÁT THÔNG SỐ XÉT NGHIỆM HOÁ SINH LÂM SÀNG THƯỜNG QUY TẠI CÁC PHÒNG XÉT NGHIỆM

Trần Hữu Tâm, Trương Quân Thụy, Nguyễn Thị Hồng Phương,  
Vũ Đình Dũng, Nguyễn Đức Quỳnh Như, Vũ Thị Như Oanh,  
Lê Thị Thuỳ Như, Võ Ngọc Nguyên, Nguyễn Thị Trúc Linh(\*)

## TÓM TẮT

Xét nghiệm hóa sinh là một trong những chỉ định cận lâm sàng thường quy nhất tại các đơn vị y tế, các xét nghiệm này là căn cứ góp phần giúp các nhà lâm sàng đưa ra quyết định quan trọng cho công tác điều trị, chẩn đoán sớm và dự phòng bệnh, nghiên cứu khoa học trong y học,... [3],[4]. Nghiên cứu tiến hành khảo sát số lượng các thông số xét nghiệm hoá sinh được thực hiện tại phòng xét nghiệm trung bình trong tháng nhằm xác định 6 thông số có tỷ lệ xét nghiệm cao nhất tại các phòng xét nghiệm, từ đó giúp cho các nhà quản lý có các chính sách, hoạch định phù hợp, tập trung cho kiểm soát, nâng cao chất lượng xét nghiệm tại các phòng xét nghiệm. Kết quả nghiên cứu xác định được các thông số: AST (71,43%, tần suất thực hiện trung bình 420 mẫu/tháng), ALT (71,43%, tần suất thực hiện trung bình 430 mẫu/tháng) đại diện cho các xét nghiệm về chức năng gan; Glucose (70,20%, tần suất thực hiện trung bình 740 mẫu/tháng) đại diện cho các xét nghiệm tiểu đường; Protein toàn phần (35,92%, tần suất thực hiện trung bình 525 mẫu/tháng) đại diện cho các xét nghiệm về chức năng thận; Cholesterol (69,80%, tần suất thực hiện trung bình 450 mẫu/tháng), Triglyceride (69,39%, tần suất thực hiện trung bình 620 mẫu/tháng) đại diện cho các xét nghiệm về rối loạn lipid máu và xơ vữa động mạch.

**Từ khoá:** xét nghiệm hoá sinh, thông số thường quy.

## SUMMARY

### SURVEY OF ROUTINE TESTING ANALYSES IN CLINICAL CHEMISTRY LABORATORIES

Clinical chemistry test is one of the most common paraclinical indications in healthcare facilities, which is the evidence for clinicians making important decisions about screening, diagnosis, treatment, disease prevention and scientific researches in medicine. An investigation was conducted into the monthly average number of clinical chemistry analyses being appointed to test performance in order to point out 6 analyses with the highest test rates in laboratories. This result could help managers establishing appropriate plans and policies that focus on controlling, improving examination quality in laboratories. Research results have showed out the following analyses: AST (71.43%, frequency 420 tests per month) and ALT

(71.43%, frequency 430 tests per month) represent for liver function tests; Glucose (70.20%, frequency 740 tests per month) represents for diabetes test; Total protein (35.92%, frequency 525 tests per month) represents for kidney function test; Cholesterol (69.80%, frequency 450 tests per month) and Triglyceride (69.39%, frequency 620 tests per month) represent for dyslipidemia and atherosclerosis tests.

**Keywords:** Clinical chemistry test, routine testing analysis.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nâng cao chất lượng xét nghiệm là một hoạt động rất quan trọng được Bộ Y tế bắt buộc đối với các cơ sở y tế, tuy nhiên thực trạng nhiều đơn vị do nguồn lực nhân sự, tài chính,...giới hạn nên cũng gặp nhiều khó khăn trong triển khai thực hiện, trong đó có công tác ngoại kiểm. Vì vậy, để đạt hiệu quả cao, với nguồn lực hiện có thì đơn vị cần phải tập trung vào những xét nghiệm thường quy nhất để triển khai các hoạt động nâng cao và kiểm soát chất lượng xét nghiệm [1],[2],[3],[5],[6].

Nghiên cứu này tiến hành khảo sát để xác định 6 thông số xét nghiệm hoá sinh có tỷ lệ thực hiện cao nhất hàng tháng tại các phòng xét nghiệm, từ đó giúp cho các nhà quản lý có các chính sách, hoạch định phù hợp, tập trung cho kiểm soát, nâng cao chất lượng xét nghiệm tại các phòng xét nghiệm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng:** - 245 phòng xét nghiệm hoá sinh lâm sàng tình nguyện tham gia tại thành phố Hồ Chí Minh và các tỉnh.

- 25 thông số thường gặp trong xét nghiệm hoá sinh lâm sàng.

**2.2. Phương pháp:** - Nghiên cứu tài liệu để khu trú 25 thông số thường gặp và đại diện cho các tình trạng bệnh lý khác nhau trong các xét nghiệm hóa sinh lâm sàng.

- Thiết kế và gửi phiếu khảo sát đến phòng xét nghiệm thuộc đối tượng nghiên cứu nêu trên, các thông số hoá sinh của phiếu khảo sát được cập nhật theo danh mục của Bộ Y tế và dựa trên thực tế thực hiện tại các phòng xét nghiệm từ các năm trước.

- Tổng hợp và thống kê để xác định các thông số hoá sinh lâm sàng được thực hiện

(\*)*Trung tâm Kiểm chuẩn Xét nghiệm TP.HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Trần Hữu Tâm

Email: thuutam@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 5.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

nhiều nhất, tần suất thực hiện tại các phòng xét nghiệm.

- Tính toán số liệu dựa trên phần mềm Excel 2010, Stata 10.0.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Kết quả khảo sát thu được từ 245 phòng xét nghiệm hoá sinh lâm sàng tình nguyện tham gia trên địa bàn thành phố Hồ Chí Minh và các tỉnh.

#### 3.1. Đặc điểm của các phòng xét nghiệm tham gia khảo sát

Số liệu khảo sát được ghi nhận các phòng xét nghiệm đại diện cho 11 tỉnh thành khác nhau, được phân chia theo tuyến tỉnh/thành phố và quận huyện, phân thành 3 loại hình hoạt động tương ứng với quy mô khác nhau là các phòng xét nghiệm thuộc bệnh viện nhà nước, bệnh viện/phòng khám đa khoa tư nhân, phòng xét nghiệm tư nhân riêng lẻ. Số liệu cụ thể theo bảng 1, 2, 3 bên dưới.

**Bảng 1. Số lượng phiếu khảo sát được gửi lại từ các đơn vị tại các tỉnh thành**

STT	Tỉnh/thành phố	Số lượng phòng xét nghiệm	Tỷ lệ %
1	Hồ Chí Minh	200	81,63
2	Vĩnh Long	10	4,08
3	Cần Thơ	8	3,27
4	Trà Vinh	5	2,04
5	Hậu Giang	4	1,63
6	An Giang	4	1,63
7	Tiền Giang	4	1,63
8	Đồng Tháp	3	1,22

**Bảng 4. Tỷ lệ và tần suất các thông số hoá sinh được thực hiện hàng tháng tại phòng xét nghiệm khảo sát**

STT	Thông số xét nghiệm	Số PXN thực hiện	Tỷ lệ thực hiện/tổng số khảo sát (%)	Tần suất thực hiện trung bình/tháng
1	Alanin Aminotransferase (ALT)	175	71,43	420
2	Albumin	26	10,61	50
3	Amylase toàn phần	17	6,94	70
4	Aspartat Aminotransferase (AST)	175	71,43	430
5	Axit Uric	43	17,55	210
6	Bilirubin trực tiếp	54	22,04	90
7	Bilirubin toàn phần	53	21,63	90
8	Canxi ion hóa	0	0,00	-
9	Canxi toàn phần	20	8,16	300
10	Cholesterol	171	69,80	450
11	Creatin Kinase (CK)	26	10,61	300
12	Creatinin	37	15,10	400
13	Glucose	172	70,20	740
14	HDL-Cholesterol (HDL)	36	14,69	475
15	Ion Clo (Cl <sup>-</sup> )	19	7,76	500
16	Ion Kali (K <sup>+</sup> )	23	9,39	450
17	Ion Magiê (Mg <sup>2+</sup> )	13	5,31	465

9	Gia Lai	2	0,82
10	Long An	2	0,82
11	Đồng Nai	2	0,82
12	Hà Tĩnh	1	0,41

**Bảng 2. Phân tuyến các đơn vị thực hiện khảo sát**

STT	Phân tuyến	Số lượng	Tỷ lệ %
1	Tỉnh, thành phố	132	53,87
2	Quận huyện	113	46,13

**Bảng 3. Phân loại các đơn vị**

STT	Phân loại	Số lượng	Tỷ lệ %
1	BV nhà nước	137	55,92
2	BV, PKĐK tư nhân	87	35,51
3	PXN tư nhân	21	8,57

Số liệu khảo sát đã đại diện cho đa số các loại hình xét nghiệm, trong đó tập trung 2 tuyến quan trọng nhất (bảng 2) là tuyến tỉnh/thành phố và quận huyện, đây là 2 tuyến đại diện cho các xét nghiệm hoá sinh thường quy được thực hiện, vì các tuyến còn lại là tuyến trung ương và tuyến phường xã thì các xét nghiệm hoặc quá chuyên sâu hoặc quá đơn giản.

#### 3.2. Tỷ lệ và tần suất thông số hoá sinh được các phòng xét nghiệm thực hiện

Mức độ thường quy của các thông số hoá sinh đang được các phòng xét nghiệm thực hiện sẽ được đánh giá dựa trên 2 dữ liệu: (1). Tỷ lệ các phòng xét nghiệm có thực hiện xét nghiệm đối với các thông số so với tổng số đơn vị khảo sát; (2). Tần suất thực hiện (số mẫu thực hiện) tại các phòng xét nghiệm trung bình mỗi tháng. Chi tiết tại bảng 4.

18	Ion Natri (Na <sup>+</sup> )	19	7,76	455
19	Lactat Dehydrogenase (LDH)	5	2,04	10
20	Phosphatase kiềm (ALP)	3	1,22	8
21	Protein toàn phần	88	35,92	525
22	Sắt	8	3,27	90
23	Triglyceride	170	69,39	620
24	Ure	166	67,76	510
25	γ-Glutamyl Transferase (GGT)	160	65,31	430

Kết quả từ bảng 4 đã khu trú được các thông số thực hiện nhiều nhất tại các phòng xét nghiệm là AST, ALT, GGT, Cholesterol, Triglycerid, Glucose, Ure, Acid Uric, Creatinin, Protein toàn phần.

Nhằm mục đích chọn các thông số đại diện cho các nhóm bệnh lý thường gặp, nhóm nghiên cứu đã xác định 6 thông số thường quy cần nghiên cứu tiếp là AST (71,43%, tần suất thực hiện trung bình 420 mẫu/tháng), ALT (71,43%, tần suất thực hiện trung bình 430 mẫu/tháng) đại diện cho các xét nghiệm về chức năng gan; Glucose (70,20%, tần suất thực hiện trung bình 740 mẫu/tháng) đại diện cho các xét nghiệm tiểu đường; Protein toàn phần (35,92%, tần suất thực hiện trung bình 525 mẫu/tháng) đại diện cho các xét nghiệm về chức năng thận; Cholesterol (69,80%, tần suất thực hiện trung bình 450 mẫu/tháng), Triglyceride (69,39%, tần suất thực hiện trung bình 620 mẫu/tháng) đại diện cho các xét nghiệm về rối loạn lipid máu và xơ vữa động mạch.

#### IV. KẾT LUẬN

Đã xác định được 6 thông số xét nghiệm hoá sinh thường quy nhất tại các phòng xét nghiệm đại diện cho các nhóm bệnh thường gặp (bệnh

lý ảnh hưởng chức năng gan, tiểu đường, bệnh lý ảnh hưởng chức năng thận, rối loạn lipid máu và xơ vữa động mạch) gồm: AST, ALT, Glucose, Protein toàn phần, Cholesterol, Triglycerid.

#### KIẾN NGHỊ

Sử dụng kết quả để triển khai tiếp các chính sách đảm bảo chất lượng tập trung vào các thông số thường quy, nghiên cứu chất chuẩn để tiến hành ngoại kiểm cho các thông số trên.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bộ Y tế (2017)**, Quyết định ban hành Tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học, số 2429/QĐ-BYT, Hà Nội.
- Bộ Y tế (2013)**, Thông tư hướng dẫn thực hiện quản lý chất lượng xét nghiệm tại cơ sở khám bệnh, chữa bệnh, số 01/2013/TT-BYT, Hà Nội.
- Nguyễn Tân Bình, Trần Hữu Tâm (2015)**, "Kết quả ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm hóa sinh đối với phòng xét nghiệm tại TP.HCM và các tỉnh miền Trung, Đồng Bằng Sông Cửu Long", Tạp chí Y học Việt Nam, tập 433(ĐB), tr.16-23.
- Trần Hữu Tâm (2017)**, Kỹ thuật Y học chuyên ngành xét nghiệm, Nhà Xuất bản Y học, Hà Nội
- International standard (2012)**, Medical laboratories – Requirements for quality and competence (ISO 15189:2012), Geneva.
- World Health Organization (2011)**, Laboratory Quality Standards and their Implementation – South-East Asia Region, Annex 5, pp.39-45, Geneva.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ BỔ TRỢ UNG THƯ VÚ HER2 ÂM TÍNH GIAI ĐOẠN II–III BẰNG PHÁC ĐỒ 4AC–12T TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Nguyễn Minh Thăng<sup>1</sup>, Trịnh Lê Huy<sup>2</sup>

#### TÓM TẮT

**Mở đầu:** Ung thư vú (UTV) là bệnh lý ác tính của tế bào biểu mô tuyến vú. Tiên lượng và điều trị phụ

<sup>1</sup>Bệnh viện Y học cổ truyền Quân Đội

<sup>2</sup>Trường Đại Học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Thăng

Email: minhthang8389@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 6.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

thuộc vào đặc điểm sinh học và phân tử khối u. Hiện nay điều trị UTV dựa trên nguyên tắc đa mô thức, là sự phối hợp giữa phẫu thuật, xạ trị, điều trị toàn thân, và đã cho thấy sự cải thiện về thời gian sống thêm.

**Mục tiêu:** Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị. Đánh giá kết quả điều trị phác đồ 4AC–12T. **Đối tượng nghiên cứu:** Bao gồm 39 bệnh nhân UTV giai đoạn II–III được điều trị phác đồ 4 doxorubicin, cyclophosphamide–12 paclitaxel. Tiêu chuẩn lựa chọn là bệnh nhân UTV giai đoạn II–III theo phân loại AJCC 2017<sup>1</sup>, có đầy đủ hồ sơ bệnh án. Tiêu chuẩn loại trừ là các bệnh nhân không đủ điều

kiện trên, bệnh nhân điều trị không theo đầy đủ, không theo đúng thời gian liệu trình. **Kết quả:** Thời gian sống thêm không bệnh sau 1 năm là 100%, sau 2 năm là 97,4%, tới năm thứ 3 là 90,2%. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình  $35,7 \pm 2,5$  tháng, có 3 bệnh nhân tái phát di căn xa ở năm thứ 2 và năm thứ 3. Các yếu tố ảnh hưởng đến điều trị gồm giai đoạn bệnh, tình trạng thụ thể nội tiết. Độc tính của 2 phác đồ 4AC và 12T chủ yếu là giảm bạch cầu, đa số ở độ 1,2, độc tính trên gan đều ở độ 1,2, không xuất hiện độc tính trên thận. **Kết luận:** Phác đồ 4AC-12T đem lại lợi ích sống thêm cho bệnh nhân ung thư vú với độc tính ở mức chấp nhận được

**Từ khóa:** ung thư vú, anthracyclin, cyclophosphamid, taxane.

## SUMMARY

### EVALUATION OF TREATMENT RESULTS IN BREAST CANCER HER2 NEGATIVE STAGE II-III WITH CHEMOTHERAPY REGIMEN 4AC-12T AT HOSPITAL OF HA NOI MEDICAL UNIVERSITY

**Introduction:** Breast cancer (BC) is a malignancy of the mammary adenocarcinoma cells. Prognosis and treatment depend on tumor biology and molecular characteristics. Currently, BC treatment is based on a multi-paradigm principle, which is a combination of surgery, radiotherapy, systemic therapy, and has shown an improvement in survival. **Objectives:** To comment on some clinical and subclinical characteristics before treatment. Evaluate the results of 4AC-12T regimen. Study subject: Including 39 patients with stage II-III who were treated with 4 doxorubicin, cyclophosphamide-12 paclitaxel regimen. The selection criteria is a stage II-III patients according to the 2017 AJCC classification<sup>1</sup>, with complete medical records. Exclusion criterion is patients inadequate treatment not on schedule. **Results:** The disease-free survival rate (DFS) were 100% after 1 year, 97,4% after 2 years, and 90,2% in the third year. DFS averaged  $35,7 \pm 2,5$  months, with 3 patients having recurrent of distant metastases in years 2 and 3. Factors that influence treatment include disease stage, hormone receptor status. Toxicity of 2 regimens 4AC and 12T is mainly leukopenia, mostly at 1, 2; liver toxicity is at 1,2; no nephrotoxicity occurs. **Conclusion:** The 4AC-12T regimen provides additional survival for breast cancer patients, with acceptable toxicity

**Keywords:** breast cancer, anthracyclin, cyclophosphamide, taxane

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đối với phụ nữ, ung thư biểu mô tuyến vú (UTV) là ung thư hay gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng đầu. Theo ghi nhận Globocan 2018, trên thế giới có 2,08 triệu ca mới mắc UTV, chiếm 24,2% trong số ca ung thư mới mắc ở phụ nữ, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 46,3/100.000 phụ nữ. Tại Việt Nam theo Globocan 2018 số ca mới mắc UTV là 15.299 ca, chiếm 20,6% số ca mới mắc ung thư ở nữ, tỷ lệ

mắc chuẩn theo tuổi là 26,4/100.000<sup>2</sup>

Nhóm thuốc anthracyclin và taxane đã được đưa vào nghiên cứu điều trị ung thư vú. Sự kết hợp tuần tự hai nhóm thuốc này đã được khẳng định đạt hiệu quả cao qua các nghiên cứu CALGB 9344, NSABP B28, GEICAM 9906, PACS 01, ECOG 1199. Tại Việt Nam, phác đồ hóa trị hỗ trợ tuần tự anthracyclin theo sau là taxane đã được áp dụng đưa vào điều trị UTV những năm gần đây. Tuy nhiên còn ít nghiên cứu về hiệu quả của phác đồ xử dụng taxane hàng tuần. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: "Đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ ung thư vú HER2 âm tính giai đoạn II-III bằng phác đồ 4AC-12T tại bệnh viện đại học y Hà Nội"

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu** gồm 39 bệnh nhân UTV giai đoạn II-III được hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật bằng phác đồ 4doxorubicin, cyclophosphamide - 12 paclitaxel từ tháng 1/2016 đến 12/2019.

**Tiêu chuẩn lựa chọn** là bệnh nhân UTV giai đoạn II-III theo phân loại AJCC 2017, có đầy đủ hồ sơ bệnh án.

**Tiêu chuẩn loại trừ** là các bệnh nhân không đủ điều kiện trên. Thiết kế nghiên cứu là nghiên cứu mô tả một chùm bệnh, phương pháp lấy số liệu là hồi cứu, cỡ mẫu thuận tiện.

Đánh giá hiệu quả của phác đồ qua thời gian sống thêm, đánh giá độc tính của từng phác đồ theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế Thế Giới.

Nghiên cứu được tiến hành tại bệnh viện đại học y Hà Nội từ 1/2016 đến 12/2019. Ngày kết thúc theo dõi là 01/08/2020

Các số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0, phân tích thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier, kiểm định Log-rank để so sánh sự khác biệt về khả năng sống thêm với 1 số yếu tố liên quan

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân

**3.1.1. Tuổi.** Độ tuổi trung bình là  $51,4 \pm 10,2$  tuổi. Độ tuổi 40-60 chiếm tỷ lệ cao nhất 64,1%. Độ tuổi < 40 chiếm tỷ lệ thấp nhất 10,3%

### 3.1.2. Giai đoạn bệnh

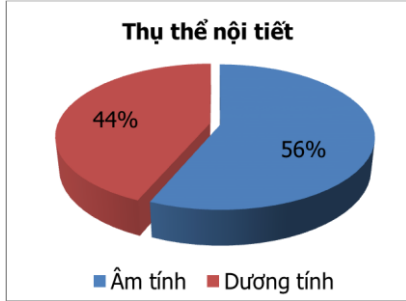
#### Bảng 3.1. Giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh	Số lượng	Tỷ lệ %
IIA	21	53,9
IIB	7	17,9
IIIA	6	15,4
IIIB	0	0
IIIC	5	12,8

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn IIA

là lớn nhất chiếm 53,9%. Tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn IIIB là 17,9%, giai đoạn IIIA là 15,4%, giai đoạn IIIC là 12,8%

3.1.3. Tình trạng thụ thể nội tiết

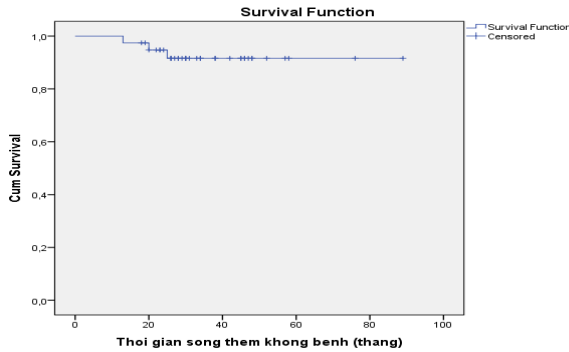


Biểu đồ 3.1. Tình trạng thụ thể nội tiết

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính chiếm đa số 56%

3.2. Đánh giá kết quả

3.2.1. Thời gian sống thêm không bệnh



Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm không bệnh

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 35,7 ± 2,5 tháng (95%CI: 30,6–40,9)

3.2.2. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm theo giai đoạn bệnh

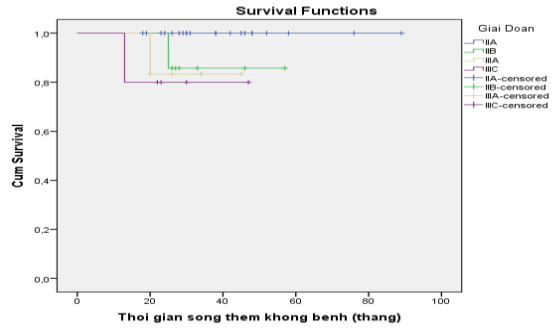
Bảng 3.2. Độ tính của phác đồ 4AC

Độc tính	Phác đồ 4AC			
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3–4
Hạ bạch cầu	26(66,7%)	10(25,6%)	3(7,7%)	0
Hạ bạch cầu trung tính	20(51,3%)	10(25,6%)	5(12,8%)	4(10,3%)
Hạ huyết sắc tố	33(84,6%)	6(15,4%)	0	0
Hạ tiểu cầu	39(100%)	0	0	0
Độc tính trên gan	31(79,5%)	7(17,9%)	1(2,6%)	0
Độc tính trên thận	39(100%)	0	0	0

**Nhận xét:** Với phác đồ 4AC: 33% giảm bạch cầu trong đó tất cả là độ 1, độ 2; có 48,7% giảm bạch cầu trung tính, đa số là độ 1, 2, độ 3-4 chỉ chiếm 10,2%. Có 15% giảm huyết sắc tố, tất cả là độ 1. Tỷ lệ độc tính trên gan là 20,5% tất cả ở độ 1. Không có bệnh nhân nào gặp độc tính trên thận

Bảng 3.3. Độ tính của phác đồ 12T

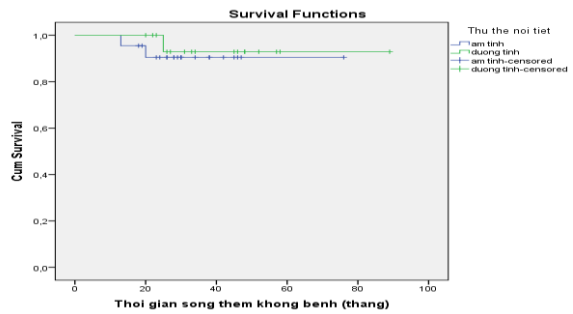
Độc tính	Phác đồ 12T			
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3–4
Hạ bạch cầu	17(43,6%)	16(41%)	3(7,7%)	3(7,7%)
Hạ bạch cầu trung tính	19(48,7%)	13(33,3%)	3(7,7%)	4(10,3%)



Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn bệnh

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm ở giai đoạn IIA là 100%, giai đoạn IIB là 85,7%, giai đoạn IIIA là 83,3%, giai đoạn IIIC là 80%

3.2.3. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm theo tình trạng thụ thể nội tiết



Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm không bệnh theo tình trạng thụ thể nội tiết

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm ở nhóm có thụ thể nội tiết dương tính là 92,9%, ở nhóm thụ thể nội tiết âm tính là 90,4%.

3.2.4. Độ tính của phác đồ

Hạ huyết sắc tố	26(66,7%)	12(30,7%)	1(2,6%)	0
Hạ tiểu cầu	39(100%)	0	0	0
Độc tính trên gan	21(53,8%)	17(43,6%)	1(2,6%)	0
Độc tính trên thận	39(100%)	0	0	0

**Nhận xét:** Với phác đồ 12T: 56,4% giảm bạch cầu trong đó đa số là độ 1, độ 2, độ 3-4 chỉ chiếm 7,7%. Giảm bạch cầu trung tính là 51,3%, trong đó độ 3-4 chỉ chiếm 10,3%. Có 33% giảm huyết sắc tố tất cả đều độ 1, độ 2. Tỷ lệ độc tính trên gan là 46,2% tất cả độ 1, độ 2. Không có bệnh nhân nào bị độc tính trên thận

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Một số đặc điểm bệnh nhân

**Tuổi:** UTV ở độ tuổi trẻ hoặc tuổi già đều có nguy cơ tái phát tử vong hơn so với tuổi trung niên. Theo tác giả Nguyễn Văn Chu và Nguyễn Tiến Quang độ tuổi trung bình của UTV là 50, trong đó nhóm 40-59 tuổi chiếm đa số 64,8%<sup>3</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự với độ tuổi trung bình là 51,4±10,27 tuổi, độ tuổi 40-59 chiếm phần lớn 64,1%

Giai đoạn bệnh: là yếu tố quan trọng nhất trong tiên lượng và điều trị. Theo tác giả Đỗ Thị Kim Anh, nghiên cứu tác dụng của phác đồ 4AC-4P, thì giai đoạn IIA chiếm 9,2%, giai đoạn IIB chiếm 33,3%, IIIA chiếm 37%, IIIB chiếm 9,2%, IIIC chiếm 11,1%<sup>3</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân đều được phát hiện ở giai đoạn sớm hơn, IIA chiếm 53,9%, IIB chiếm 17,9%, IIIA chiếm 15,4%, thấp nhất là IIIC chiếm 12,8%

Tình trạng thụ thể nội tiết: thụ thể Estrogen và Progesterol có vai trò quan trọng trong tiên lượng UTV. Theo Vũ Hồng Thăng thì 66,1% bệnh nhân UTV có thụ thể nội tiết dương tính<sup>4</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính chiếm tỷ lệ thấp hơn 43,6%

##### 4.2. Kết quả điều trị và độc tính của phác đồ

###### 4.2.1. Thời gian sống thêm không bệnh.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được tái khám định kỳ, thời gian kết thúc nghiên cứu ngày 1/8/2020, thời gian theo dõi trung bình là 36 tháng. Thời gian sống thêm không bệnh sau 1 năm là 100%, sau 2 năm là 97,4%, đến năm 3 là 90,2%. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 35,7 ± 2,5 tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Đỗ Thị Kim Anh có thời gian sống thêm không bệnh 1, 2, 3 năm lần lượt là 90,6%; 79,1%; 77%<sup>3</sup>

**4.2.2. Môi liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh và giai đoạn bệnh.** Trong bệnh UTV, tình trạng tiến triển của bệnh được chia làm 4 giai đoạn, mỗi giai đoạn sẽ có chỉ định điều trị và khả năng đáp ứng khác nhau.

Nghiên cứu ShortHER cho kết quả tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm của UTV giảm dần theo giai đoạn từ IA 96,6% đến IIIC 70,5% (p<0,001)<sup>5</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ sống không bệnh trong 3 năm cũng giảm dần theo giai đoạn bệnh, từ giai đoạn IIA chiếm 100% đến IIIC còn 80%

###### 4.2.3. Môi liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh và thụ thể nội tiết.

Tình trạng thụ thể nội tiết ảnh hưởng rõ đến tiên lượng và điều trị UTV. Theo Hoàng Thị Ngọc Mai nghiên cứu tác dụng của phác đồ 4AC-12P thì tỷ lệ sống thêm 2 năm của bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính là 94,7%; ở nhóm âm tính là 80%<sup>6</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm ở nhóm có thụ thể nội tiết dương tính là 92,4%, ở nhóm âm tính là 90,4%

**4.2.4. Độc tính của phác đồ.** Trong hóa trị, các hóa chất không chỉ có tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư mà còn gây tổn thương đến tế bào lành, đặc biệt là tế bào phân chia nhanh như tủy xương hoặc biểu mô đường tiêu hóa

Độc tính của phác đồ 4AC: chủ yếu làm giảm bạch cầu và bạch cầu hạt, tất cả là độ 1, độ 2, giảm huyết sắc tố ít, tỷ lệ tăng men gan ít 20,5% đều là độ 1. Không xuất hiện độc tính trên thận

Độc tính của phác đồ 12T: chủ yếu giảm bạch cầu và bạch cầu hạt trên 50%, nhưng đa số là độ 1, 2, độ 3-4 chỉ chiếm 10,2%, tăng men gan chiếm 46,2% cũng chỉ ở độ 1, 2. Không xuất hiện độc tính trên thận

#### V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 39 bệnh nhân ung thư vú HER2 âm tính giai đoạn II-III sau phẫu thuật được điều trị bổ trợ bằng phác đồ hóa chất 4AC-12T cho thấy: ung thư vú hay gặp ở độ tuổi 40-60. Giai đoạn phổ biến là giai đoạn IIA. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình 35,7 ± 2,5 tháng. Thời gian sống thêm không bệnh sau 1 năm là 100%, sau 2 năm là 97,4%, tới năm thứ 3 là 90,2%. Các yếu tố ảnh hưởng đến điều trị gồm giai đoạn bệnh, tình trạng thụ thể nội tiết. Độc tính ở cả 2 phác đồ 4AC và 12T

đa số ở mức nhẹ tự hồi phục được nhờ điều trị nội khoa. Từ những yếu tố trên có thể kết luận phác đồ 4AC-12T đem lại lợi ích sống thêm cho bệnh nhân ung thư vú với độc tính ở mức chấp nhận được.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al.** Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290-303. doi:10.3322/caac.21393
2. **Global Cancer Observatory.** Accessed July 3, 2019. <http://gco.iarc.fr/>
3. **Nguyen VC, Nguyen TQ, Vu TNH, et al.** Application of St Gallen Categories in Predicting Survival for Patients With Breast Cancer in Vietnam. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* 2019;26(1). doi:10.1177/1073274819862794
4. **Đỗ Thị Kim Anh (2008).** Đánh Giá Kết Quả Điều Trị Hóa Chất Hỗ Trợ Phác Đồ 4AC- 4 Paclitaxel Trên Bệnh Nhân Ung Thư vú Giai Đoạn II- III Tại Bệnh Viện K, Luận Văn Thạc Sĩ y Học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
5. **Vu Hong T, Nguyen Ba D, Skoog L, Ta Thanh V, Tani E.** Breast Cancer Survival Defined by Biological Receptor and Menopausal Status in Vietnamese Women. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* 2019;26(1). doi:10.1177/1073274819865279
6. **Dieci MV, Bisagni G, Brandes AA, et al.** Validation of the AJCC prognostic stage for HER2-positive breast cancer in the ShortHER trial. *BMC Med.* 2019;17. doi:10.1186/s12916-019-1445-z
7. **Hoàng Thị Ngọc Mai (2018).** Đánh Giá Kết Quả Hóa Trị Hỗ Trợ Phác Đồ 4AC-12P Cho Bệnh Nhân Ung Thư vú Giai Đoạn II- IIIA Tại Bệnh Viện K, Luận Văn Thạc Sĩ y Học, Trường Đại Học Y Hà Nội.

## ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG NGHE HIỂU CỦA TRẺ CẤY ĐIỆN CỰC ỐC TẠI TỪ 3 TUỔI TỚI 6 TUỔI

Lê Hồng Anh\*, Lê Xuân Ngọc\*, Nguyễn Thị Khánh Vân\*

#### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Cấy điện cực ốc tai khắc phục tốt nhất những khiếm khuyết nặng của thính giác và tốt nhất nếu được can thiệp trước 3 tuổi. Tuy nhiên trong điều kiện kinh tế xã hội Việt Nam, còn nhiều trẻ cấy điện cực ốc tai (ĐCOT) sau 3 tuổi. Đánh giá khả năng nghe hiểu cho trẻ em Việt Nam cấy ĐCOT sau huấn luyện có giá trị nhất khi dùng bộ từ thử (BTT) Tiếng Việt. **Mục tiêu:** Đánh giá khả năng nghe- hiểu của trẻ cấy điện cực ốc tai từ 3-6 tuổi sau huấn luyện. **Đối tượng và phương pháp:** tiền cứu mô tả từng ca có can thiệp trên 34 BN được cấy ĐCOT trong độ tuổi từ 3 đến 6 tuổi, được trị liệu AVT (Auditory Verbal Therapy) 24 tháng. **Kết quả:** Sau 24 tháng, PTA đạt  $24,8 \pm 8,7$ dB. Khả năng nghe- hiểu với BTT 1 đạt  $91,29 \pm 14,18$  %, BTT 2 đạt  $90,2 \pm 12,51$  %, BTT 3 đạt  $70,18 \pm 29,71$  %. Có 58,82 % nghe hiểu 100% BTT số 1; 35,29% nghe hiểu 100% BTT 2; 32,35% nghe hiểu 100% BTT 3. Xét theo mức độ nghe- hiểu xuất sắc: 73,5% với BTT 1; 50% với BTT 2; 41,2% với BTT số 3. **Kết luận:** Cấy ĐCOT cho trẻ trên 3 tuổi có kết quả phục hồi khả năng nghe hiểu tốt, giúp trẻ hoà nhập với môi trường bình thường.

**Từ Khóa:** cấy điện cực ốc tai, bộ từ thử, phương pháp trị liệu nghe nói.

#### SUMMARY

##### EVALUATION OF HEARING ABILITY &

\*Bệnh viện Tai mũi họng Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Lê Hồng Anh

Email: lehonganhtmh@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 31.7.2020

Ngày duyệt bài: 10.8.2020

#### COMPREHENSION IN CHILDREN USING COCHLEAR IMPLANTS AT AGES FROM 3 TO 6 YEARS

The use of cochlear implants in the rehabilitation of hearing-impaired patients offers great benefits for children especially under 3 years old. However, in socio-economic conditions of Vietnam, many children underwent cochlear implantation after age 3. Evaluation of hearing ability & comprehension in Vietnamese children using cochlear implants by Vietnamese Words List (WL) is the most valuable. **Objective:** to assess the hearing ability & comprehension in children using cochlear implants at ages from 3 to 6 years after training. **Subjects and methods:** Prospective, Case-Control study on 34 patients who underwent cochlear implantation at ages from 3 to 6 years and received Auditory Verbal Therapy for 24 months. **Results:** After 24 months, average PTA is  $24,8 \pm 8,7$ dB. Hearing ability & comprehension rate with WL1 is  $91,29 \pm 14,18$  %, WL2 is  $90,2 \pm 12,51$  %, WL3 is  $70,18 \pm 29,71$  %. The rate of all WL1's hearing ability & comprehension is 58,82 %, WL2 is 35,29%; WL3 is 32,35%. The rate of excellent hearing ability & comprehension is 73,5% with WL1; 50% with WL2; 41,2% with WL3. **Conclusion:** Cochlear implantation for children over 3 years old can rehabilitate hearing ability & comprehension really well and help children integrate into the normal environment.

**Keywords:** Cochlear implantation, Words List, Auditory Verbal Therapy.

#### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật cấy điện cực ốc tai khắc phục tối ưu nhất những khiếm khuyết nặng về thính giác,

giúp cho bệnh nhân hoà nhập lại với cuộc sống bình thường. Kết quả đạt được phụ thuộc nhiều vào quá trình huấn luyện phục hồi khả năng nghe hiểu sau phẫu thuật. Theo nhiều nghiên cứu, trẻ nghe kém không đáp ứng máy trợ thính được cấy ĐCOT càng sớm càng đạt kết quả nghe hiểu tốt hơn. Mốc 3 tuổi là một giới hạn vàng cho chỉ định cấy ĐCOT. Tuy nhiên trong điều kiện kinh tế xã hội tại Việt nam vẫn còn nhiều BN không đủ kinh phí phẫu thuật sớm như khuyến cáo. Mặt khác, lượng hoá kết quả nghe hiểu của trẻ tốt nhất khi sử dụng các BTT tiếng Việt. Hiện nay chúng ta chủ yếu vẫn đang sử dụng các bộ câu hỏi, BTT tiếng Anh dịch ra tiếng Việt.

Tiếng Việt có nhiều đặc điểm khác biệt với các ngôn ngữ khác, nhất là các ngôn ngữ loại hình đa tiết như tiếng Anh, Pháp, Nga...Do vậy, không thể áp dụng các bộ công cụ (trong đó có BTT) xây dựng trên cơ sở ngôn ngữ loại hình khác cho trẻ em nói tiếng Việt.

BTT nhằm nghiên cứu tổng hợp về thính giác, giúp chúng ta xem xét trên mọi phương diện: tiếp nhận, phân biệt và xử lý âm thanh, hiểu âm thanh của từng cá thể sử dụng ngôn ngữ.

Do đó chúng tôi đã xây dựng BTT đơn âm tiếng Việt dành cho tuổi tiền học đường và áp dụng đánh giá khả năng nghe hiểu cho trẻ cấy ĐCOT từ 3-6 tuổi.

## II. TỔNG QUAN

**1. Lịch sử phát triển thính lực lời, bộ từ thử.** Đo thính lực lời là dùng lời nói đã chuẩn hoá, thống nhất, để khảo sát xác định mức độ và kiểu loại mất thính lực.

Thính lực lời ra đời năm 1920-1930, phát triển mạnh mẽ sau chiến tranh thế giới thứ II.

1964, S.Horiguti thống kê có 23 BTT của 23 thứ tiếng khác nhau trên thế giới.

Tại Việt nam, từ năm 1966, Trần Hữu Tước, Phạm Kim, Ngô Ngọc Liên đã xây dựng BTT 2 âm tiết, 1 âm tiết.

### 2. Lịch sử ứng dụng BTT đánh giá trẻ

#### **Bảng 1. PTA trung bình sau phẫu thuật**

Thời gian	3 tháng	6 tháng	12 tháng	18 tháng	24 tháng
PTA (dB)	32.6 ± 7.3	31.6 ± 7.7	29.4 ± 8.2	25.2 ± 8.4	24.8 ± 8.7

Sau 3 tháng PT ngưỡng nghe đơn âm (PTA) đạt: 32.6 ± 7.3 dB, sau 6 tháng: 31.6 ± 7.7 dB, sau 12 tháng: 29.4 ± 8.2 dB, sau 18 tháng: 25.2 ± 8.4 dB, sau 24 tháng: 24.8 ± 8.7dB. Như vậy sau 24 tháng cấy ĐCOT, ngưỡng PTA của các BN đều ổn định và nằm trong giới hạn cho phép tham gia trị liệu ngôn ngữ.

#### **Bảng 2. Đặc điểm PTA sau 24 tháng huấn luyện**

PTA	T	6 tháng	12 tháng	18 tháng	24 tháng
	<10 dB		0%	0%	0%
11-20 dB		8,8%	20,6%	35,3%	35,3%

### **cấy ĐCOT sau huấn luyện [1],[2].**

Đối tượng được chỉ định phẫu thuật cấy ĐCOT chủ yếu ở trẻ em dưới 6 tuổi. Công cụ tốt nhất để đánh giá khả năng nghe- hiểu, phát triển ngôn ngữ của trẻ sau huấn luyện là BTT (Words List).

Các nhà thính học (tiếng Anh) dựa trên đặc điểm ngữ âm tiếng Anh xây dựng rất nhiều loại BTT phù hợp cho trẻ em dưới 6 tuổi: bảng từ thử đơn âm tiết, bảng từ thử gần âm, bảng từ đa âm tiết.

Tại Việt nam chúng tôi xây dựng BTT tiếng Việt đơn âm cho trẻ em dưới 6 tuổi, được áp dụng đánh giá cho trẻ cấy ĐCOT sau huấn luyện.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Đối tượng nghiên cứu: 34 BN trên 3 tuổi, dưới 6 tuổi được cấy ĐCOT tại BV Tai Mũi Họng TW từ 1/2014 tới 12/2017.

- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả từng ca

- Phương pháp xử lý số liệu: SPSS 22.0

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm chung

\***Tuổi PT:** 50,76 ± 7,92 tháng. Trong đó ít tuổi nhất của nhóm này là 37 tháng, nhiều tuổi nhất là 60 tháng.

\***Giới:** Nam: 55,9%; Nữ 44,1%

\***Tuổi phát hiện nghe kém:** 15± 9.6 tháng. Trong đó ít nhất là 0 tháng, nhiều nhất là 37 tháng.

\***Đặc điểm dùng trợ thính trước PT:** 11,8% dùng liên tục, 35,3% dùng không liên tục, 52,9% bỏ máy.

\***Trình độ văn hoá của bố mẹ:**

29,4% tốt nghiệp đại học, 58,8% tốt nghiệp PTTH, 58,8% chưa tốt nghiệp PTTH.

### 2. Kết quả nghe- hiểu sau huấn luyện.

Nghiên cứu này của chúng tôi đánh giá khả năng nghe hiểu của trẻ theo các mốc thời gian 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng.

#### • Khả năng nghe đơn âm

21-40 dB	76,5%	73,5%	64,7%	<b>64.7%</b>
>40 dB	14,7%	5,9%	0%	<b>0%</b>
<b>Tổng</b>	100%	100%	100%	100%

Sau 24 tháng PT cấy ĐCOT, 0% có PTA ≤10 dB, 35.3 % có PTA từ 11-20 dB, 64.7 % có PTA từ 21-40 dB, 0% có PTA >40 dB.

Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả của Phạm Tiến Dũng 70.1% BN có ngưỡng nghe dưới 35 dB, ngưỡng nghe trung bình: 32.2 ± 4.5 dB [3].

Trên thế giới, Theo Johana Nicholas với 76 bệnh nhân nghiên cứu cho kết quả sau cấy 31.25 dB, Marique là 30 dB, Alonso là 32.9 dB[4].

**• Khả năng nghe hiểu đánh giá thông qua BTT**

**Quy ước:** BTT ≤ 3 tuổi: BTT1; BTT 3-5 tuổi: BTT2; BTT > 5 tuổi: BTT 3

**Bảng 3. Kết quả nghe- hiểu BTT sau 24 tháng huấn luyện**

BTT \ T	6 tháng	12 tháng	18 tháng	24 tháng
BTT 1(%)	54,47±21,55	69,35±19,56	82,82±19,45	<b>91,29±14,18</b>
BTT 2(%)	38 ±23,59	53 ±23,92	89,76±12,75	<b>90,2±12,51</b>
BTT 3(%)	28,88±21,52	43,47±27,47	59,94±27,75	<b>70,18±29,71</b>

Sau 24 tháng huấn luyện, khả năng nghe- hiểu tăng dần về mức độ trả lời đúng của từng BTT, cũng như tăng dần độ khó của BTT theo thời gian, sau 6 tháng khả năng trả lời đúng BTT1 là 54,47±21,55, sau 24 tháng là 91,29 ± 14,18, với BTT2, sau 6 tháng là 38 ±23,59, sau 24 tháng là 90,2 ±12,51, với BTT3 sau 6 tháng là 28,88 ±21,52, sau 24 tháng là 70,18±29,71.

Theo Blamey và cộng sự nghiên cứu ở trẻ cấy ĐCOT từ 2-5 tuổi trong nhiều năm thấy rằng trẻ có khả năng hiểu từ dao động trong biên độ rất rộng từ 3,6%-80,8%, có nhiều trẻ có khả năng trả lời được nhiều câu trả lời phức tạp [5].

Những yếu tố có thể ảnh hưởng tới biên độ này theo Cohen's có thể phụ thuộc tuổi phẫu thuật, mức độ nghe kém trước phẫu thuật, thời gian dùng trợ thính, loại thiết bị cấy ghép [2].

**• Đánh giá khả năng nghe- hiểu đúng BTT 100% của trẻ cấy ĐCOT sau huấn luyện**

**Bảng 4. Khả năng nghe- hiểu đúng BTT 100% sau huấn luyện**

BTT \ T	BTT1	BTT2	BTT3
6 tháng	2.94%	0%	0%
12 tháng	2.94 %	0 %	0%
18 tháng	26.47%	2.94 %	2.94%
24 tháng	58.82 %	35.29 %	32.35 %

Sau 6 tháng huấn luyện chỉ có 2,94% BN nghe hiểu đúng 100% BTT1, Khả năng nghe hiểu đúng 100% BTT tăng dần tới 24 tháng có 58,82% nghe đúng hết BTT1; 35,29 % nghe đúng hết BTT 2; 32,25 % nghe đúng hết BTT3.

Umat đã theo dõi nhận thấy 57% trẻ cấy ĐCOT tham gia trị liệu AVT đều đặn trong 1 năm có thể hoà nhập tốt với môi trường giáo dục bình thường, tuy nhiên vẫn chậm hơn trẻ cùng lứa tuổi 1 năm về khả năng ngôn ngữ [6].

**Bảng 5. Đánh giá mức độ nghe – hiểu các BTT sau 6 tháng huấn luyện**

BTT \ %	BTT 1	BTT 2	BTT 3
90-100 (Xuất sắc)	2.9%	0%	0%
75-90 (Tốt)	14.7%	2.9%	0 %
60-75(Khá)	29.5%	23.5%	14.7%
50-60 (Trung bình)	17.6%	11.8%	11.8%
<50 (Kém)	35.3%	61.8%	73.5%

Sau 6 tháng huấn luyện, 2,9% BN nghe- hiểu BTT1 đạt mức độ xuất sắc, 14,7 % BN nghe- hiểu tốt BTT1; 2,9 % nghe- hiểu tốt BTT2; 0 % BN nghe- hiểu tốt BTT3; 35,3% nghe- hiểu mức độ kém BTT1; 61,8 % nghe- hiểu mức độ kém BTT2; 73,5 % nghe- hiểu mức độ kém BTT3.

**Bảng 6. Đánh giá mức độ nghe – hiểu các BTT sau 24 tháng huấn luyện**

BTT \ %	BTT 1	BTT 2	BTT 3
90-100(Xuất sắc)	73.5%	50 %	41.2%
75-90(Tốt)	8.8 %	14.7 %	11.8%
60-75(Khá)	14.7 %	17.6 %	11.8%
50-60 (Trung bình)	0%	8.8 %	11.8%
<50(Kém)	2.9 %	8.8 %	11.81%

Sau 24 tháng huấn luyện, có 73,5% BN nghe- hiểu đạt mức độ xuất sắc BTT1, 50% BN nghe- hiểu đạt mức độ xuất sắc BTT2; 41,2% BN nghe- hiểu đạt mức độ xuất sắc BTT3. 8,8% BN nghe- hiểu tốt BTT1; 14,7% nghe- hiểu tốt BTT2; 11,8 % BN nghe- hiểu tốt BTT3. 2,9% nghe- hiểu mức độ kém BTT1, 8,8% nghe- hiểu mức độ kém BTT2; 11,81% nghe- hiểu mức độ kém BTT3.

Theo nghiên cứu của Lê Trần Quang Minh đánh giá khả năng nghe- hiểu theo 4 mức độ: 20,4% đạt xuất sắc; 46,3% đạt tốt; 24,1% đạt khá; 9,2% đạt trung bình [7].

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 34 BN cấy ĐCOT trong lứa tuổi từ trên 3 tuổi tới dưới 6 tuổi, chúng tôi thấy rằng:

- Khả năng nghe đơn âm ổn định sau 24 tháng ở ngưỡng PTA:  $24.8 \pm 8.7$ dB

- Khả năng nghe-hiểu sau 24 tháng: với BTT1 đạt  $91,29 \pm 14,18$ ; BTT2 đạt  $90,2 \pm 12,51$ ; BTT3 đạt  $70,18 \pm 29,71$ .

- Sau 24 tháng có 58.82 % BN nghe hiểu được 100% BTT1; 35,29% BN nghe hiểu được 100% BTT2; 32,35% BN nghe hiểu 100% BTT3.

- Sau 24 tháng, xét theo mức độ nghe-hiểu: 73,5% đạt mức độ xuất sắc với BTT1; 50% đạt mức độ xuất sắc với BTT2; 41,2% đạt mức độ xuất sắc với BTT3.

Như vậy nếu cấy ĐCOT ở giai đoạn muộn hơn 3 tuổi vẫn đem lại kết quả phục hồi khả năng nghe hiểu tốt cho trẻ. Giúp trẻ có cơ hội hoà nhập lại với cuộc sống bình thường.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Miyamoto R.T et al. (2008)**. Language skills of profoundly deaf children who received cochlear implant under 12 month of age: a preliminary study. *Acta Oto-Laryngologica*, 128 (4), 353-358.
2. **Cohen, N. L., Hoffman, R. A. (1991)** Complications of cochlear implant surgery in adults and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **100(9 Pt1)**: 708-711.
3. **Phạm Tiên Dũng (2014)**, Bước đầu đánh giá khả năng nghe, nói của trẻ em sau cấy điện cực ốc tai, Luận văn bác sĩ Chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Brinton J (2001)**. Measuring language development in deaf children with cochlear implants. *International Journal of Language & Communication Disorders*, **36** Suppl, 121-125.
5. **Blamey P., Lacy P. et al. (2000)**, "The development of speech perception in children using cochlear implants: effects of etiologic factors and delayed milestones", *Otology & Neurotology*, **21(1)**, 57-61.
6. **Umat C. (2012)**, Cochlear Implant Research Updates, BoD-Books on Demand.
7. **Lê Trần Quang Minh (2015)**, Nghiên cứu phẫu thuật cấy ốc tai điện tử đa kênh, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.

## NGHIÊN CỨU ĐA HÌNH GEN SOD1 Ở NAM GIỚI VÔ SINH NGUYÊN PHÁT

Trần Văn Khôi<sup>1</sup>, Trần Đức Phấn<sup>2</sup>, Lê Thị Minh Phương<sup>2</sup>,  
Lê Thị Quyên<sup>2</sup>, Bạch Huy Anh<sup>3</sup>, Vũ Thị Huyền<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Trang<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

Gen SOD1 chịu trách nhiệm sản xuất enzyme SOD1 (superoxide dismutase 1) là một trong ba enzyme chịu trách nhiệm oxy hóa gốc tự do dạng (Superoxide). Đa hình của gen này có thể làm giảm khả năng chống oxy hóa gây một số bệnh mãn tính trong đó có vô sinh. **Mục tiêu của nghiên cứu:** 1. Mô tả tỷ lệ xuất hiện đa hình gen SOD1 ở nam giới vô sinh nguyên phát bằng kỹ thuật ARMS - PCR; 2. Bước đầu phân tích mối liên quan giữa đa hình SOD1 với vô sinh nam nguyên phát. **Phương pháp:** xác định đa hình gen SOD1 của 45 người nam vô sinh và 45 đối chứng bằng phương pháp ARMS-PCR. **Kết quả:** 40,0% mang kiểu gen AA, 55,6% mang kiểu gen dị hợp tử AG, có 2 trường hợp (4,4%) mang kiểu gen đồng hợp tử GG. Nhóm chứng, kiểu gen AA chiếm 77,8%, kiểu gen dị hợp tử AG là 22,2 không có trường hợp nào mang kiểu gen đồng hợp tử GG. Người có đa hình AG, GG có nguy cơ bị vô sinh cao gấp 5,250 lần

so với nhóm chứng, alen G làm tăng khả năng bị vô sinh nguyên phát lên 3,803 lần so với nhóm chứng. **Kết luận:** các đa hình gen SOD1 G7958A làm tăng nguy cơ gây vô sinh ở nam giới.

**Từ khóa:** vô sinh, SOD1

### SUMMARY

#### STUDY ON POLYMORPHISM OF SOD1 GENE IN MALE PRIMARY INFERTILITY

The SOD1 gene is responsible for the production of the enzyme SOD1 (superoxide dismutase 1) which is one of the three enzymes responsible for Superoxide free radical oxidation. Polymorphisms of these genes may reduce the antioxidant capacity causing a number of chronic diseases including infertility. **Objectives of the study:** 1. Describe the prevalence of polymorphism of SOD1 and gene in male infertility by ARMS - PCR technique; 2. Initial analysis of the relationship between polymorphism SOD1 with primary male infertility. **Methods:** Identify polymorphisms of SOD1 of 45 infertile men and 45 control by ARMS-PCR technique. **Results:** 40,0% of patients with genotype AA, 55,6% of patients with heretogous genotype AG, there are 2 cases (4,4%) with homozygous genotype GG. In the control group, genotype AA accounts for 77,8%, heterozygous genotype AG accounts for 22,2% and there weren't any cases with homozygous genotype GG. People with polymorphism of AG, GG have risk of infertility 5,25

<sup>1</sup>Trường Cao đẳng Y tế Hà Nội,

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội,

<sup>3</sup>Bệnh viện Bưu điện

Chịu trách nhiệm chính: Bạch Huy Anh

Email: huyanhfirst@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 5.8.2020

Ngày duyệt bài: 13.8.2020

as high as control group, alen G makes chances of primary infertility 3,803 as high as control group.  
**Conclusion:** SOD1 G7958A gene polymorphisms increase the risk of infertility in men.

**Key words:** infertility, SOD1

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Vô sinh có xu hướng ngày càng tăng trên toàn thế giới. Gần đây, nhiều nghiên cứu chỉ ra stress oxy hóa liên quan quá trình lão hóa, đặc biệt ảnh hưởng đến chức năng sinh sản trong đó có gây vô sinh nam, các chất oxy hóa gây tác động bất lợi trên cả cấu trúc và chức năng của tinh trùng. Ở người có rất nhiều enzym chống oxy hóa, bảo vệ cơ thể chống lại stress oxy hóa. Gen SOD1 là gen mã hóa cho các enzym chống oxy hóa trong cơ thể. Một số nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa đa hình của gen SOD1 với vô sinh nam [1], [3], [6].

Câu hỏi đặt ra ở đây là: tỷ lệ các đa hình gen SOD1 ở những người nam vô sinh nguyên phát là bao nhiêu, các đa hình này liên quan với vô sinh nam như thế nào? Để trả lời các câu hỏi trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với các mục tiêu: 1. *Mô tả tỷ lệ xuất hiện đa hình gen SOD1 ở nam giới vô sinh nguyên phát bằng kỹ thuật ARMS – PCR*; 2. *Bước đầu phân tích mối liên quan giữa đa hình SOD1 với vô sinh nam nguyên phát.*

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**3.2. Kết quả phân tích tinh dịch đồ của hai nhóm đối tượng nghiên cứu**

**Bảng 3.2. Một số đặc điểm lý hóa trong tinh dịch của nhóm bệnh và nhóm chứng**

Chỉ số	Nhóm	Nhóm bệnh n (%)	Nhóm chứng n (%)	OR	95%CI	P
Thể tích	≥ 1,5 mL	84,4	95,5	3,657	1,285 - 10,409	<0,01
	< 1,5 mL	15,6	4,5			
pH	≥ 7,2	91,1	95,5	1,899	0,613 - 5,880	<0,01
	< 7,2	8,9	4,5			
Độ nhớt	Bình thường	58,0	82,3	3,299	1,728 - 6,297	<0,01
	Cao	2,0	13,3			
	Giảm	40,0	4,4			

**Nhận xét:** Trong nhóm bệnh nhân vô tinh, thiếu tinh, có 38 trường hợp có thể tích tinh dịch dưới 1,5ml, chiếm 84,4%, có 7 trường hợp thể tích tinh dịch dưới 1,5ml chiếm 15,6%. Ngược lại, ở nhóm chứng là nam giới hoàn toàn bình thường, chỉ có 2 trường hợp phát hiện có thể tích tinh dịch dưới 1,5 ml, chiếm 4,5%. Còn lại 95,5% trường hợp có thể tích tinh dịch hoàn toàn bình thường, chiếm 43 trên tổng số 45 trường hợp nghiên cứu.

Trong nhóm bệnh nhân vô tinh, thiếu tinh, có 41 trường hợp có pH tinh dịch ≥ 7,2 (pH bình thường), chiếm 91,1%, có 4 trường hợp pH tinh dịch dưới 7,2 (bất thường) chiếm 8,9%. Ngược

**2.1. Đối tượng và thời gian nghiên cứu.**

Đối tượng nghiên cứu là các nam giới vô sinh trong độ tuổi sinh sản (tuổi từ 15 - 50), tinh dịch đồ ít hoặc không có tinh trùng, đến xét nghiệm tại Trung tâm Tư vấn di truyền, bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Nhóm chứng là các nam giới trong độ tuổi sinh sản (tuổi từ 15 - 50), đã có ít nhất 1 con dưới 5 tuổi. Thời gian nghiên cứu từ tháng 8/2019 đến tháng 8/2020.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

- *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- *Phương pháp thu thập thông tin:* sử dụng phiếu điều tra theo hộ gia đình bằng cách hỏi đáp trực tiếp.

- *Xử lý số liệu:* dựa vào phần mềm SPSS 22.0

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Đặc điểm về tuổi của nhóm bệnh**

**Bảng 3.1. Phân bố nhóm tuổi ở nhóm bệnh và nhóm chứng**

Tuổi Nhóm	$\bar{X} \pm SD$	t	f	95%CI
Nhóm bệnh (n=45)	29,31 ± 5,481	0,190	0,850	-2,311 - 2,800
Nhóm chứng (n=45)	29,07 ± 6,655			

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của nhóm bệnh là 29,31 ± 5,481. Tuổi trung bình của nhóm chứng là 29,07 ± 6,655. f = 0,850 > 0,05: không có sự khác biệt về độ tuổi của hai nhóm.

lại, ở nhóm chứng là nam giới hoàn toàn bình thường, chỉ có 2 trường hợp phát hiện có pH tinh dịch dưới 7,2 (bất thường), chiếm 4,5%. Còn lại 95,5% trường hợp có pH tinh dịch hoàn toàn bình thường, chiếm 43 trên tổng số 45 trường hợp nghiên cứu.

Về độ nhớt của tinh dịch, trong khi nhóm bệnh chỉ có 58% trường hợp có độ nhớt bình thường, còn lại 42% trường hợp có độ nhớt bất thường (cao hoặc giảm) thì ở nhóm chứng, chỉ có 17,7% trường hợp có độ nhớt bất thường (cao hoặc giảm), 82,3 trường hợp còn lại có tinh dịch đồ độ nhớt bình thường.

**3.2.2. Một số chỉ số trong tinh dịch giữa nhóm chứng và nhóm vô sinh nguyên phát****Bảng 3.3. Một số chỉ số đánh giá chất lượng tinh dịch giữa nhóm vô sinh nguyên phát và nhóm chứng**

Chỉ số	Nhóm	Nhóm bệnh (n = 45)	Nhóm chứng (n = 45)	OR	95%CI	P
TT di động tiến tới nhanh	≥ 25%	11,1	93,3	107,494	39,894 - 289,637	<0,01
	< 25%	88,9	6,7			
Hình thái bình thường	≥ 15%	2,2	77,8	173,727	39,635 - 761,471	<0,01
	< 15%	97,8	22,2			
Tỉ lệ sống	≥ 75%	51,1	100	95,118	12,764 - 708,813	<0,01
	< 75%	48,9	0,0			
Tốc độ di động trung bình (µm/s)	≤ 30	73,3	0,0	267,667	35,554 - 2015,142	<0,01
	30-50	26,7	80,0			
	≥ 50	0,0	20,0			

**Nhận xét:** - Về tốc độ di động của tinh trùng, ở nhóm bệnh là những bệnh nhân vô tinh, thiếu tinh, chỉ có 11,1% bệnh nhân có số tinh trùng di động nhanh trên 25%, 88,9% là số tinh trùng di động nhanh dưới 25%. Ngược lại ở nhóm chứng, con số trên lần lượt là 93,3% và 6,7%.

- Về hình thái tinh trùng, nhóm bệnh có hình thái tinh trùng bất thường lên đến 97,8%, chỉ có 2,2% số trường hợp có tinh dịch đồ có hình thái tinh trùng bình thường trên 15%. Trong nhóm chứng, 77,8% trường hợp có hình thái tinh trùng bình thường và 22,2% trường hợp có hình thái tinh trùng bất thường cao.

- Về tỷ lệ của tinh trùng, trong khi nhóm chứng không phát hiện trường hợp nào có tỷ lệ

sống dưới 75% thì ở nhóm bệnh, có đến 48,9% trường hợp có tỷ lệ sống dưới 75%.

- Về tốc độ di động trung bình, không có trường hợp nào trong nhóm bệnh có tốc độ di động trung bình trên 50 µm/s, đa số trường hợp có tốc độ di động trung bình dưới 30 µm/s, chiếm 73,3%. Còn ở nhóm chứng, không phát hiện trường hợp nào có tốc độ di động của tinh trùng dưới 30 µm/s, 80% trường hợp có tốc độ nằm trong khoảng 30-50 µm/s.

**3.2. Tỷ lệ đa hình kiểu gen SOD1 G7958A.** Kết quả phân tích đa hình kiểu gen SOD1 G7958A ở 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu thể hiện trong bảng sau:

**Bảng 3.4. Tỷ lệ kiểu gen của đa hình SOD1 G7958A ở nhóm bệnh và nhóm chứng**

Kiểu gen	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		OR	CI 95%	p
	Số lượng	Tỉ lệ %	Số lượng	Tỉ lệ %			
AA	18	40,0	35	77,8	4,861	1,922-12,295	<0,01
AG	25	55,6	10	22,2			
GG	2	4,4	0	0			
AG+GG	27	60,0	10	22,2			
					5,250	2,089-13,197	

**Nhận xét:** Kết quả ở bảng 3.8 cho thấy:

• Nhóm vô sinh: Tỷ lệ mang gen bình thường AA là 40,0%, mang gen dị hợp tử là AG là 55,6% và 4,4% (2 trường hợp) có kiểu gen đồng hợp tử.

• Nhóm chứng: Tỷ lệ mang gen bình thường AA là 77,8%, mang gen dị hợp tử là 22,2% và không có trường hợp nào có kiểu gen đồng hợp tử.

Ở gen SOD1, tại vị trí 7958, tần số kiểu gen đồng hợp AA chủ yếu gặp ở nhóm chứng, nhóm bệnh nhân thiếu tinh và vô tinh tần số kiểu gen AA thấp. Tần số kiểu gen GG ở nhóm thiếu tinh, vô tinh và nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,01.

**Bảng 3.5. Tỷ lệ kiểu alen của G7958A giữa 2 nhóm**

SOD1 G7958A	Tỉ lệ nhóm bệnh(%)	Tỉ lệ nhóm chứng (%)	OR	(95%CI)	p
Alen A	67,8	88,9	3,803	1,722-8,399	<0,01
Alen G	32,2	11,1			

**Nhận xét:** Kết quả ở bảng 3.9 cho thấy:

• Nhóm vô sinh: tỷ lệ alen A là 67,8%, tỷ lệ alen G là 32,2%.

• Nhóm chứng: tỷ lệ alen G là 88,9%, tỷ lệ alen A là 11,1%.

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh và nhóm chứng với OR = 3,250, p<0,01

**IV. BÀN LUẬN**

Vô sinh đang có xu hướng ngày càng tăng. Việc điều trị khắc phục vô sinh vẫn còn khó khăn và có đến hơn 10% vô sinh không rõ nguyên nhân. Để điều trị hiệu quả thì việc xác định nguyên nhân gây vô sinh là rất quan trọng giúp

cho các bác sĩ lâm sàng quyết định phương pháp điều trị tối ưu nhất.

Ngày nay việc xác định các đa hình gen quy định các enzyme chống oxy hóa không những góp phần xác định nguyên nhân gây vô sinh mà còn định hướng cho việc điều trị hiệu quả tình trạng vô sinh. Theo Cardoso J.P. và cs (2019) [2], các chất chống oxy hóa, có tác động tích cực cải thiện các thông số tinh dịch ở một số bệnh nhân, mặc dù không thể áp dụng một phác đồ định trị chung cho mọi trường hợp vì liều lượng và thời gian điều trị còn tranh cãi do mức độ ROS của từng người và sinh lý, tuổi của từng trường hợp cụ thể cũng như sự kết hợp với các thuốc khác trong điều trị.

Kim G.Y. và cộng sự (2018) [4] nghiên cứu cho thấy sử dụng antioxidant có tác dụng giảm tỷ lệ đứt gãy DNA ở tinh trùng.

Sử dụng các chất chống oxy hóa trong điều trị vô sinh nam do bất thường tinh trùng đang trở thành phổ biến hiện nay. Các chất chống oxy hóa có 2 loại: loại có bản chất là enzyme điển hình là glutathione, Catalase extreme, Koenzyme Q10..., loại không phải là enzyme như selen, vitamin C,  $\beta$  caroten, flavonoid... Nếu có đột biến gen chuyển hóa xenobiotic (làm cho enzyme chống oxy hóa giảm hoặc mất chức năng gây tăng gốc tự do) thì việc điều trị có bổ sung các enzyme chống oxy hóa là cần thiết vì việc dùng các chất chống oxy hóa không phải enzyme chỉ có tác dụng khử gốc tự do chứ không có tác dụng giảm việc sinh gốc tự do (tác động ở khâu trước khi sinh ra gốc tự do) [2], [5], [8].

Nghiên cứu các biến đổi ở các gen quy định enzyme chuyển hóa chống oxy hóa góp phần giải thích cơ chế gây vô sinh, qua đó lựa chọn được các phương pháp phòng và điều trị thích hợp cho bệnh nhân vô sinh nam, đặc biệt cho nhóm bệnh nhân vô sinh nam chưa rõ nguyên nhân.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành khảo sát sự phân bố kiểu gen và phân tích mối liên quan tới vô sinh nam của đa hình 7958A>G gen SOD1 trên 45 nam giới vô sinh và 45 người khỏe mạnh. Kết quả ghi nhận: ở nhóm vô sinh có 40,0% mang kiểu gen AA, 55,6% mang kiểu gen dị hợp tử AG, có 2 trường hợp (4,4%) mang kiểu gen đồng hợp tử GG. Nhóm chứng, kiểu gen AA chiếm 77,8%, kiểu gen dị hợp tử AG là 22,2 không có trường hợp nào mang kiểu gen đồng hợp tử GG.

Kết quả phân tích còn cho thấy kiểu gen AG làm tăng khả năng bị thiếu tinh và vô tinh lên gấp 4,861 lần so với nhóm chứng (OR = 4,861; 95%CI = 1,922-12,295); Kiểu gen đồng hợp GG

và kiểu gen dị hợp AG làm tăng khả năng bị vô sinh nguyên phát (thiếu tinh hoặc vô tinh) 5,250 lần so với nhóm chứng (AG+GG: OR = 5,250; 95%CI = 2,089-13,197). Sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân thiếu tinh, vô tinh với nhóm chứng là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Alen G làm tăng khả năng bị vô sinh nguyên phát lên 3,803 lần so với nhóm chứng (OR = 3,803; 95%CI = 1,722-8,399; với  $p < 0,01$ ). Như vậy mang alen G làm tăng nguy cơ vô sinh ở nam giới, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

Có ba hệ thống chống oxy hóa nội sinh chính: superoxide effutase 1 (SOD1), superoxide effutase 2 (SOD2) và catalase (CAT). SOD1 được tìm thấy trong cytosol và nhân, cũng như trong không gian liên màng của ty thể. SOD1 là một enzyme chống oxy hóa tế bào chất chính mà chuyển hóa các gốc superoxide với oxy phân tử và hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ), do đó việc bảo vệ các tế bào chống lại độc tính oxy có liên quan. SOD1 là chất chống oxy hóa duy nhất nằm trong ty thể.

Tầm quan trọng của SOD1 G7958A được mô tả ở Yi et al. dữ liệu trình bày mối liên quan giữa alen đột biến (A) làm giảm hoạt động của gen và qua đó làm tích lũy các gốc tự do trong các tế bào [8]. Dữ liệu của chúng tôi ủng hộ cho nghiên cứu này, vì một mối liên quan quan trọng đã được chứng minh giữa alen G của SOD1 G7958A và vô sinh nam.

## V. KẾT LUẬN

Về kiểu gen của đa hình SOD1 G7958A: 40,0% mang kiểu gen AA, 55,6% mang kiểu gen dị hợp tử AG, có 2 trường hợp (4,4%) mang kiểu gen đồng hợp tử GG. Nhóm chứng, kiểu gen AA chiếm 77,8%, kiểu gen dị hợp tử AG là 22,2 không có trường hợp nào mang kiểu gen đồng hợp tử GG.

Người có đa hình AG, GG có nguy cơ bị vô sinh cao gấp 5,250 lần so với nhóm chứng, alen G làm tăng khả năng bị vô sinh nguyên phát lên 3,803 lần so với nhóm chứng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bolan Yu, Zhaofeng Huang (2015). Variations in Antioxidant Genes and Male Infertility. BioMed Research International, Article ID 513196, 10 pages.
2. Cardoso J.P., Cocuzza M., Elterman D. (2019). Optimizing male fertility: oxidative stress and the use of antioxidants. World J Urol. doi: 10.1007/s00345-019-02656-3.
3. Charles C. Emene, Irina E. Kravchenko, Gulnaz I. Aibatova and Albert A. Rizvanov (2017). Analysis of Serum Cytokines and Single Nucleotide Polymorphisms of SOD1, SOD2, and CAT in Erysipelas Patients. Journal of

- Immunology Research. Published online. doi: 10.1155/2017/2157247
4. **Kim G.Y. (2018)**. What should be done for men with sperm DNA fragmentation? Clin. Exp. Reprod. Med. 45(3):101-109.
  5. **Mohamed Arafa, Ashok Agarwal, Ahmad Majzoub et al (2020)**. Efficacy of Antioxidant Supplementation on Conventional and Advanced Sperm Function Tests in Patients with Idiopathic Male Infertility. Antioxidants (Basel). Published online. 9(3): 219.
  6. **Nuria Rubio Riquelme, Natalia Huerta Retamal, María José Gómez Torres and Rosa María Martínez Espinosa (2020)**. Catalase as a Molecular Target for Male Infertility Diagnosis and Monitoring: An Overview. Antioxidants (Basel). 9(1): 78.
  7. **Stenqvist A., Oleszczuk K., Leijonhufvud I. et al (2018)**. Impact of antioxidant treatment on DNA fragmentation index: a double-blind placebo-controlled randomized trial. Andrology. 6(6): 811-816.
  8. **Yi SS, Hwang IK, Kim DW, et al.** The chronological characteristics of SOD1 activity and inflammatory response in the hippocampi of STZ-induced type 1 diabetic rats. Neurochem Res. 2011; 36 (1): 117-128. doi: 10.1007/s11064-010-0280-6

## KHẢO SÁT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG TRÊN NHỮNG TRƯỜNG HỢP SẴY THAI LIÊN TIẾP

Nguyễn Quảng Bắc<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Hồng Thịnh<sup>2</sup>, Nguyễn Thu Hằng<sup>3</sup>, Nguyễn Minh Tuấn<sup>4</sup>, Nguyễn Thị Trang<sup>4</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên những trường hợp sảy thai liên tiếp. **Phương pháp nghiên cứu:** Tiến cứu, mô tả cắt ngang. 46 trường hợp có tiền sử sảy thai liên tiếp được chỉ định xét nghiệm nhiễm sắc thể và xét nghiệm gen MTHFR tại Trung tâm tư vấn Di truyền – Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 8/2019 đến tháng 7/2020. **Kết quả:** Về lâm sàng, STLT nguyên phát chiếm 58,7%, thứ phát chiếm 41,3%. Tuổi mẹ trung bình là 31,3±5,6. Số lần sảy thai trung bình là 2,3±0,6. Tuổi thai sảy trung bình là 7,6 ± 1,5 tuần; có 92,5% số lần sảy thai có tuổi thai <13 tuần. Chỉ có 2,8% số lần sảy thai có hỗ trợ sinh sản. Có 6,5% trường hợp có bệnh lý toàn thân. BMI trung bình là 21,1±2,3. Số trường hợp đến khám trong bệnh cảnh đang có thai là 65,2%; bệnh cảnh mong con là 34,8%. Về cận lâm sàng, phát hiện 8,7% trường hợp có bất thường giải phẫu tử cung; 8,7% có kháng thể kháng phospholipid dương tính. Chỉ có 1 trường hợp có bất thường trên nhiễm sắc thể (2,2%). Tổ hợp đột biến gen của MTHFR C677T làm tăng nguy cơ sảy thai lần tiếp theo lên 4,5 lần (95% CI 1,01-20,10), Tổ hợp đột biến gen của MTHFR A1298C làm tăng nguy cơ sảy thai lần tiếp theo lên 1,78 lần (95% CI 0,40-7,88). **Kết luận:** Các đặc điểm lâm sàng của STLT không có nhiều sự khác nhau giữa hai nhóm nguyên phát và thứ phát. Tỷ lệ các bất thường về giải phẫu (8,7%), kháng thể kháng phospholipid (8,7%) và nhiễm sắc thể trong STLT thấp (2,2%). Tổ hợp đột biến của đa hình gen MTHFR làm tăng nguy cơ sảy thai lần tiếp theo ở

những trường hợp STLT, C677T với OR = 4,5 (95%CI 1,01-20,10) và A1298C với OR=1,8 (95%CI 0,40-7,88).

**Từ khóa:** sảy thai, sảy thai liên tiếp, MTHFR, nhiễm sắc thể.

### SUMMARY

#### A SURVEY FOR SOME CHARACTERISTICS OF WOMEN WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS

**Objective:** To describe some clinical, subclinical and genetic characteristics of women with recurrent pregnancy loss (RPL). **Methods:** A cross sectional study, single center. There are 46 women who had 2 or more consecutive spontaneous pregnancy losses and were tested karyotype and screening MTHFR polymorphisms in center of genetics, hospital of Hanoi medical university from 8/2019 to 7/2020. **Results:** For clinical characteristics: the prevalence of primary RPL and secondary RPL is 58,7% and 41,3%, respectively. Maternal age is 31,3±5,6 year. Number of miscarriages is 2,3±0,6 time. Age of miscarriages is 7,6±1,5 week's gestation; 92,5% miscarriages is under 13 week's gestation. Only 2,8% miscarriages had assisted reproductive technology. 6,5% women had a chronic disease. Mean of maternal BMI is 21,1±2,3. The prevalence of women who presented to the center with pregnancy is 65,2%. For subclinical characteristics: 8,7% case had an abnormal of uterine anatomy and 8,7% case had a positive antiphospholipid antibody test. Only 1 case had abnormal parental karyotype. MTHFR C677T mutation was significantly more prevalent among women had more 3 times of PRL compared with women had 2 times of PRL (OR 4,5; 95%CI 1,01-20,10). MTHFR A1298C mutation was significantly more prevalent among women had more 3 times of PRL compared with women had 2 times of PRL (OR 1,8; 95%CI 0,40-7,88). **Conclusions:** No significant difference of clinical characteristics was found between primary and secondary RPL group. The prevalence of abnormal uterine anatomy, positive antiphospholipid antibody

<sup>1</sup>Bệnh viện Phụ sản Trung ương,

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

<sup>3</sup>Bệnh viện A Thái Nguyên

<sup>4</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quảng Bắc

Email: drbackvpstw@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 4.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

test and abnormal parental karyotype are low. MTHFR mutations raise the risk of miscarriage in the next time, C677T with OR = 4,5 (95%CI 1,01-20,10) and A1298C with OR = 1,8 (95%CI 0,40-7,88).

**Keywords:** recurrent miscarriage, recurrent pregnancy loss, MTHFR, parental karyotype.

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Những năm gần đây, nhiều hiệp hội sản phụ khoa trên thế giới cũng như ở Việt Nam đã định nghĩa sảy thai liên tiếp (STLT) là tình trạng sảy thai tự nhiên và liên tiếp và từ 2 lần trở lên 1,4. Tỷ lệ STLT khoảng 4,2%<sup>8</sup>. STLT được phân loại thành STLT nguyên phát và thứ phát, trong đó: STLT nguyên phát là trường hợp tất cả những lần có thai trước đều sảy và STLT thứ phát là trường hợp đã có ít nhất một con sống<sup>4</sup>. Có nhiều nguyên nhân và yếu tố làm tăng nguy cơ. Trên lâm sàng, bệnh nhân thường đến trong bệnh cảnh mong con hoặc đang có thai. Ngoài thời kỳ mang thai, có thể phát hiện được một số nguyên nhân gây STLT như bệnh lý toàn thân của mẹ, một số bất thường về giải phẫu của tử cung. Các xét nghiệm trong STLT chủ yếu để tìm nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ của STLT.

Ở Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về STLT. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên những trường hợp STLT.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1 Đối tượng nghiên cứu**

**Tiêu chuẩn lựa chọn.** Những trường hợp phụ nữ có tiền sử STLT từ 2 lần trở lên có chỉ định làm xét nghiệm nhiễm sắc thể và gen tăng đông tại Trung tâm Tư vấn Di truyền, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 8/2019 đến tháng 7/2020.

Thai tự nhiên hoặc được hỗ trợ bằng các phương pháp hỗ trợ sinh sản.

Tuổi thai dưới 22 tuần tính theo ngày đầu chu kì kinh nguyệt cuối cùng theo Hướng dẫn của Bộ y tế. Có đầy đủ thông tin cần cho nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn loại trừ.** Trường hợp sảy thai có tuổi thai lớn hơn 22 tuần.

Trường hợp có thai ngoài tử cung, thai trứng.

Trường hợp đình chỉ thai nghén tự nguyện hoặc do thai dị tật có chỉ định của bác sĩ.

**2.2 Phương pháp nghiên cứu**

**Thiết kế nghiên cứu:** tiến cứu, mô tả cắt ngang

**Mẫu nghiên cứu:** chọn mẫu theo phương pháp thuận tiện. Có 46 trường hợp STLT thỏa mãn tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.

**Biên số nghiên cứu:**

**Lâm sàng:** Tuổi mẹ, phân loại, số lần STLT, tuổi thai sảy, phương pháp thụ thai, bệnh cảnh lâm sàng, BMI mẹ, tiền sử bệnh lý.

**Cận lâm sàng:** Bất thường giải phẫu: đánh giá qua siêu âm đường âm đạo. Bất thường tử cung gồm bẩm sinh (TC đôi, TC 1 sừng, TC có vách ngăn hoàn toàn hoặc bán phần chiều rộng vách ngăn >1cm và sâu >1cm) và thứ phát (dính buồng TC, UXTC dưới niêm mạc >1cm trong buồng tử cung, polype TC chân rộng >1cm trong buồng tử cung).

Kháng thể kháng phospholipid gồm kháng thể đông máu Lupus (LA), kháng thể kháng Cardiolipin (ACA), kháng thể kháng  $\beta$ 2 glycoprotein I ( $\alpha\beta$ 2GPI). Nếu xét nghiệm lần 1 dương tính, lặp lại lần 2 sau 12 tuần.

**Nhiễm sắc thể bất thường:** có sự sắp xếp lại của nhiễm sắc thể ở nhiễm sắc thể của bố hoặc mẹ hoặc cả hai. Đa hình gen MTHFR C677T và A1298C: đồng hợp tử bình thường, dị hợp tử, đồng hợp tử đột biến.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Lâm sàng**

**Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng những trường hợp STLT**

Đặc điểm	Tổng % (n)	p
Phân loại	100 (46)	0,302
Tuổi mẹ trung bình (năm)	31,3±5,6	0,001
Số lần sảy thai Trung bình (lần)	2,3± 0,6	0,294
2	76,1 (35)	
3	17,4 (8)	
4	6,5 (3)	
Tuổi thai sảy Trung bình (tuần)	7,6±1,5	0,601
<13 tuần	92,5 (98)	
13-22 tuần	7,5 (8)	
Phương pháp thụ thai		
Tự nhiên	97,2 (103)	0,578
Hỗ trợ sinh sản	2,8 (3)	
Có tiền sử bệnh lý*	6,5 (3)	0,561
BMI		
Trung bình (kg/m <sup>2</sup> )	21,1±2,3	0,230
Gầy	4,3 (2)	
Trung bình	78,3 (36)	
Béo	17,4 (8)	
Bệnh cảnh lâm sàng		
Đang có thai	65,2 (30)	0,382
Mong con	34,8 (16)	

\*Các tiền sử bệnh lý được khai thác: bệnh lý tim mạch, đái tháo đường, bệnh lý tuyến giáp, bệnh tự miễn, bệnh máu.

**Cận lâm sàng**

**Bảng 2. Một số đặc điểm cận lâm sàng trên những trường hợp STLT**

Cận lâm sàng	Tổng % (n=46)	Sảy thai 2 lần % (n=35)	Sảy thai từ 3 lần trở lên % (n=11)	OR [95% CI]
Đánh giá bất thường giải phẫu tử cung bằng siêu âm				
Bình thường	91,3 (42)	81,0 (34)	19,0 (8)	12,75
Bất thường	8,7 (4)	25,0 (1)	75,0 (3)	[1,17-139,24]
Kháng thể kháng phospholipid				
Âm tính	91,3 (42)	78,6 (33)	21,4 (9)	3,67
Dương tính	8,7 (4)	50,0 (2)	50,0 (2)	[0,45-29,76]

**Bảng 3. Xét nghiệm nhiễm sắc đồ trên những trường hợp STLT**

Xét nghiệm	Bình thường % (n)	Bất thường % (n)	p
Nhiễm sắc đồ	97,8 (45)	2,2 (1)	<0,001

**Bảng 4. Tỷ lệ kiểu gen đa hình MTHFR trên những trường hợp STLT**

Xét nghiệm	Tổng % (n=46)	Sảy thai 2 lần % (n=35)	Sảy thai từ 3 lần % (n=11)	OR** [95% CI]
Đa hình MTHFR C677T				
Đồng hợp tử bình thường	54,3 (25)	62,9 (22)	27,3 (3)	4,51
Dị hợp tử	34,8 (16)	31,4 (11)	45,5 (5)	[1,01-20,10]
Đồng hợp tử đột biến	10,9 (5)	5,7 (2)	27,3 (3)	
Đa hình MTHFR A1298C				
Đồng hợp tử bình thường	37,0 (17)	40,0 (14)	27,3 (3)	1,78
Dị hợp tử	50,0 (23)	48,6 (17)	54,5 (6)	[0,40-7,88]
Đồng hợp tử đột biến	13,0 (6)	11,4 (4)	18,2 (2)	

\*\*OR đồng hợp tử bình thường với (đồng hợp tử đột biến + dị hợp tử)

#### IV. BÀN LUẬN

**Lâm sàng.** Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 58,7% trường hợp STLT nguyên phát và 41,3% trường hợp STLT thứ phát. Một số đặc điểm lâm sàng được khảo sát như thể hiện ở bảng 1. Trung bình tuổi mẹ trong nghiên cứu của chúng tôi là  $31,3 \pm 5,6$ ; khoảng giá trị từ 21 đến 45, phù hợp với độ tuổi sinh sản của phụ nữ ở Việt Nam. Số lần STLT trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $2,3 \pm 0,6$  và có sự giảm dần về số lần sảy thai. Các kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu khác [7].

Trong 46 trường hợp nghiên cứu có tổng cộng 106 lần sảy thai với tuổi thai trung bình khi sảy là  $7,6 \pm 1,5$  tuần. Bên cạnh đó có 92,5% số lần sảy thai đều ở quý I. Theo một số nghiên cứu khác, tỷ lệ sảy thai trước 13 tuần là 90% [5]. Tỷ lệ cao như vậy có thể do hầu hết các nguyên nhân dẫn đến sảy thai và STLT đều gây sảy thai từ rất sớm, hơn nữa ý thức theo dõi, quản lý thai nghén của bệnh nhân ngày càng tốt. Trong 106 lần sảy thai trên những trường hợp STLT, chỉ có 3 trường hợp thụ thai nhờ các phương pháp hỗ trợ sinh sản. Từ đó cho thấy đa số các trường hợp STLT đều dễ dàng có thai tự nhiên. Do vậy, vấn đề cần quan tâm hơn ở những trường hợp này là tầm soát yếu tố nguy cơ và quản lý thai nghén.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có

6,5% các trường hợp có các bệnh lý toàn thân. Tỷ lệ này thấp hơn nhiều so với một số nghiên cứu khác [7]. Điều này có thể do tỷ lệ mắc các bệnh lý này khác nhau giữa các vùng địa dư và cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi cũng nhỏ hơn.

BMI trung bình của người mẹ trong nghiên cứu của chúng tôi là  $21,1 \pm 2,3$ . Phân loại BMI cho thấy tỷ lệ người mẹ thừa cân và béo phì (BMI >23) khá cao là 8%. Duy trì BMI trong ngưỡng bình thường được khuyến cáo tốt cho sức khỏe nói chung và sinh sản nói riêng (ESHRE) [4].

Bệnh cảnh lâm sàng thường gặp trong nghiên cứu này là đang có thai chiếm 65% và mong con chiếm khoảng 35%. Chúng tôi cho rằng cần có thêm các nghiên cứu theo dõi dọc để đánh giá kết cục thai kỳ và khả năng có con ở những trường hợp STLT.

**Cận lâm sàng.** Qua đánh giá giải phẫu tử cung trên siêu âm đường âm đạo, chúng tôi ghi nhận 4 trường hợp có bất thường tương ứng 8,7% (bảng 2). Các bất thường về giải phẫu tử cung làm tăng nguy cơ sảy thai lần tiếp theo lên đến hơn 12 lần (95%CI 1,17-139,24). Jaslow và cộng sự ghi nhận 19,3% có bất thường giải phẫu tử cung phát hiện qua siêu âm đường âm đạo [6]. Các kháng thể kháng phospholipid đặc trưng bao gồm kháng thể đông máu Lupus (LA), kháng thể kháng Cardiolipin (ACA), kháng thể kháng  $\beta_2$  glycoprotein I ( $\alpha\beta_2$ GPI). Trong nghiên cứu này,

chúng tôi phát hiện có 4/46 (8,7%) trường hợp STLT có kháng thể kháng phospholipid dương tính và không có sự khác nhau về tỉ lệ dương tính giữa những người sảy thai 2 lần và từ 3 lần trở lên (bảng 2). Kết quả thấp hơn một vài nghiên cứu khác [5], có thể do cỡ mẫu của nghiên cứu này còn nhỏ dẫn đến hạn chế trong việc xác định tỉ lệ. Xét nghiệm nhiễm sắc đồ trên 46 trường hợp STLT cả người bố và người mẹ, chúng tôi chỉ thu được 1 mẫu (2,2%) có sự sắp xếp lại nhiễm sắc thể trong nhiễm sắc đồ (bảng 3).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát hai yếu tố tăng đông di truyền là đa hình gen MTHFR C677T và A1298C của người mẹ. Kết quả có 45,7% các trường hợp có kiểu gen dị hợp tử và đồng hợp tử đột biến đa hình C677T, tổ hợp 2 kiểu gen này làm tăng nguy cơ sảy thai lần tiếp theo so với kiểu gen bình thường lên 4,5 lần (95%CI 1,01-20,10).

Tương tự, có 63% trường hợp có kiểu gen dị hợp tử và đồng hợp tử đột biến đa hình A1298C, tổ hợp 2 kiểu gen này làm tăng nguy cơ sảy thai lần tiếp theo so với kiểu gen bình thường lên 1,78 lần (95%CI 0,40-7,88) (bảng 4). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu cộng gộp của Chen H. (16 nghiên cứu, n=1420) 3. Các đột biến gen MTHFR làm giảm hoạt tính enzyme tham gia chuyển hóa acid folic, do đó làm giảm dạng folat hoạt tính và tăng sản phẩm chuyển hóa homocystein. Điều này dẫn đến tăng nguy cơ sảy thai do tăng hình thành huyết khối và tác động vào quá trình phân chia tế bào.

## V. KẾT LUẬN

Các đặc điểm lâm sàng của STLT không có nhiều sự khác nhau giữa hai nhóm nguyên phát

và thứ phát. Tỉ lệ các bất thường về giải phẫu (8,7%), kháng thể kháng phospholipid (8,7%) và nhiễm sắc đồ trong STLT thấp (2,2%). Tổ hợp đột biến của đa hình gen MTHFR làm tăng nguy cơ sảy thai lần tiếp theo ở những trường hợp STLT, C677T với OR = 4,5 (95%CI 1,01-20,10) và A1298C với OR = 1,8 (95%CI 0,40-7,88).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hướng Dẫn Chẩn Đoán và Điều Trị** Các Bệnh Sản Phụ Khoa. Bộ Y tế; 2015, 7-16.
2. **Barber JC, Cockwell AE, Grant E.** Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? BJOG. 2010; 117, 885-888.
3. **Chen H, Yang X, Lu M.** Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis. Archives of gynecology and obstetrics. 2016; 293(2), 283-190.
4. **ESHRE Guideline Group on RPL, ed.** ESHRE Guideline: Recurrent Pregnancy Loss; 2018. doi: 10.1093/hropen/hoy004.
5. **Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH.** Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. Fertility and sterility. 2010; 93(4), 1234-1243.
6. **Jaslow CR, Kutteh WH.** Effect of prior birth and miscarriage frequency on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: a cross-sectional study. Fertility and Sterility. 2013; 99(7), 1916-1922.
7. **Shapira E, Ratzon R, Shoham-Vardi I.** Primary vs. secondary recurrent pregnancy loss--epidemiological characteristics, etiology, and next pregnancy outcome. Journal of perinatal medicine. 2012; 40(4), 389-396.
8. **Sugiura Ogasawara M, Suzuki S, Ozaki Y.** Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2013; 39, 126-131.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA - XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ THỰC GIAI ĐOẠN II-IVA BẰNG PHÁC ĐỒ FOLFOX TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Vũ Văn Thạch\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư thực quản giai đoạn II-IVA bằng phác đồ FOLFOX tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. **Đối tượng nghiên cứu:** 53 bệnh nhân được chẩn đoán xác định

ung thư biểu mô thực quản giai đoạn II-IVA được điều trị hóa xạ đồng thời với hóa chất phác đồ FOLFOX tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 03/2019-03/2020 Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu. Kết quả: Đáp ứng lâm sàng trên triệu chứng nuốt nghẹn: 35,8% hết triệu chứng nuốt nghẹn, 39,6% giảm mức độ nuốt nghẹn; 18,9% giữ nguyên tình trạng nuốt nghẹn. Đáp ứng về đại thể trên nội soi: 37,7% đáp ứng hoàn toàn; 62,3% không đáp ứng hoàn toàn. Đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST: 22,6% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 52,8% bệnh nhân đáp ứng một phần, 15,1% bệnh giữ nguyên; 9,4% bệnh nhân bệnh tiến triển, chiếm 9,4%. **Kết luận:** Phác đồ

\*Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Văn Thạch

Email: bstthachubhn@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 5.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

FOLFOX phối hợp xạ trị đồng thời cho kết quả khả quan, an toàn khi sử dụng, ít tác dụng phụ

**Từ khoá:** phác đồ FOLFOX, ung thư thực quản, hóa - xạ đồng thời

## SUMMARY

### EVALUATING THE TREATMENT RESULTS OF CONCURRENT CHEMORADIO THERAPY FOR STAGE II-IVA ESOPHAGEAL CANCER WITH FOLFOX REGIMEN AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

**Objective:** To evaluate treatment results of concurrent chemoradiotherapy for stage II-IVA esophageal cancer with FOLFOX regimen at Hanoi Oncology Hospital. **Patients:** 53 patients diagnosed with stage II-IVA esophageal carcinoma whom were treated with radiochemotherapy with FOLFOX chemotherapy regimen at Hanoi Oncology Hospital from March 2018 to March 2020. **Methods:** Retrospective combined prospective study. **Results:** The results of clinical response on dysphagia symptom were as followed: 35.8% of patients no longer had symptom dysphagia, 39.6% of patients recorded with the decrease in dysphagia symptom; 18.9% still had difficulty swallowing. Overall response on endoscopy: 37.7% complete response; 62.3% incomplete response. Response to RECIST criteria: 22.6% of patients had complete response, 52.8% of patients had partial response, 15.1% of patients were stable; 9.4% of patients had disease progression. Conclusion: FOLFOX regimen with concomitant radiation therapy gives positive results. It is safer, with fewer side effects.

**Key words:** FOLFOX regimen, esophageal cancer, concurrent chemoradiotherapy.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTDD) được biết đến là một trong số những bệnh ung thư phổ biến nhất hiện nay. Theo số liệu của Globocan 2018, trung bình mỗi năm trên thế giới có khoảng 572,034 ca ung thư thực quản mới mắc (đứng thứ 7 về tỉ lệ mắc) và khoảng 508,585 người tử vong do ung thư thực quản (đứng thứ 6 trong các nguyên nhân tử vong do ung thư) [1]

Hiện nay, điều trị chuẩn cho ung thư thực quản giai đoạn tại chỗ, tại vùng không có chỉ định phẫu thuật ngay mà là phối hợp xạ trị với hóa chất trong phác đồ hóa xạ đồng thời. Nhiều phác đồ hóa chất dùng phối hợp với xạ trị hiện nay đã chứng minh hiệu quả so với xạ trị đơn thuần qua nhiều nghiên cứu như phác đồ phối hợp cisplatin/fluorouracil (CF) [2] [3]. Tuy nhiên việc sử dụng phác đồ CF cũng gặp phải một số hạn chế nhất định. Hiện nay, Tại Việt Nam nói chung và bệnh viện Ung Bướu Hà Nội nói riêng, phác đồ FOLFOX (oxaliplatin/ fluorouracil/ leucovorin) là một trong các phác đồ được ưa dùng và hiệu quả điều trị đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu trên thế giới [4]. Mặc dù vậy, đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá

kết quả điều trị ung thư thực quản bằng hóa xạ đồng thời với hóa chất phác đồ FOLFOX. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: "Đánh giá kết quả điều trị ung thư thực quản giai đoạn II-IVA bằng phác đồ FOLFOX"

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Tất cả 53 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô thực quản giai đoạn II-IVA đủ tiêu chuẩn, đồng ý tham gia nghiên cứu, được điều trị hóa xạ đồng thời với hóa chất phác đồ FOLFOX tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 03/2019-03/2020

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**\*Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu

#### \*Phương pháp thu thập thông tin

- Hồi cứu và tiền cứu số liệu từ bệnh án của các đối tượng đủ điều kiện tham gia nghiên cứu  
- Sử dụng bộ công cụ được thiết kế sẵn để lấy được các thông tin cần thiết từ bệnh án

### 2.3. Các bước tiến hành

**\*Thu thập thông tin trước điều trị.** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

**\*Tiến hành điều trị.** FOLFOX (03 chu kỳ) + Xạ trị đồng thời (đủ liều 50.4 Gy) → FOLFOX đơn thuần x 03 chu kỳ

**2.4. Xử lý số liệu.** Các thông tin thu thập được mã hóa và xử lý số liệu trên máy tính cá nhân bằng phần mềm SPSS 16.0. Sử dụng các test thống kê phù hợp để phân tích kết quả

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**3.1. Thông tin chung.** Theo kết quả nghiên cứu, tất cả 53 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều là nam giới với tuổi trung bình là 57,8.

Về chỉ số toàn trạng trước điều trị, bệnh nhân có PS = 0 chiếm 92.5%, PS=1 chiếm 7.5%.

Về đặc điểm phân bố mức độ nuốt nghẹn trước điều trị, Nuốt nghẹn độ 2 chiếm 54.7%, nuốt nghẹn độ 1 chiếm 26.4%, nuốt nghẹn độ 3 chiếm 18.9%.

Về phân bố giai đoạn bệnh, bệnh nhân ở giai đoạn III chiếm tỉ lệ cao nhất (67.9%). Tiếp theo đó là giai đoạn II (15.1%) và giai đoạn IVA (17.0%).

Về đặc điểm phân bố thể mô bệnh học, ung thư biểu mô vẩy chiếm 96.2%, chỉ ung thư biểu mô tuyến chiếm 3.8%.

**3.2. Kết quả đáp ứng điều trị.** Phân tích kết quả về tỷ lệ hoàn thành điều trị cho thấy:

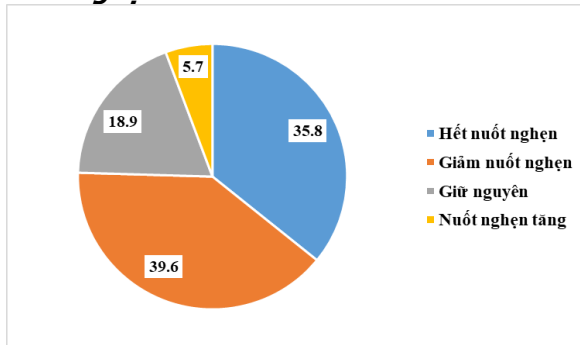
**Bảng 1. Phân bố tỉ lệ hoàn thành liệu trình điều trị**

Hoàn thành điều trị HXĐT	N	%
--------------------------	---	---

Đủ liệu trình		50	94.3%
Không đủ liệu trình	Bệnh tiến triển	01	1.9%
	Rò thực quản-phế quản	01	1.9%
	Tử vong	01	1.9%

Tỉ lệ hoàn thành đủ liệu trình điều trị (xạ trị + 06 chu kỳ hóa chất FOLFOX) là 94.3%. Có 03 bệnh nhân phải dừng điều trị, chiếm 5.7%, trong đó 01 bệnh nhân do bệnh tiến triển (di căn phổi) trong quá trình điều trị, 01 bệnh nhân có rò thực quản-phế quản và 01 bệnh nhân tử vong do chảy máu u thực quản.

**- Đáp ứng lâm sàng trên triệu chứng nuốt nghẹn**



**Biểu đồ 1. Phân bố đáp ứng lâm sàng triệu chứng nuốt nghẹn**

**Nhận xét:** Tỉ lệ bệnh nhân hết triệu chứng nuốt nghẹn sau điều trị là 35.8%, giảm mức độ nuốt nghẹn chiếm 39.6%; tỉ lệ giữ nguyên tình

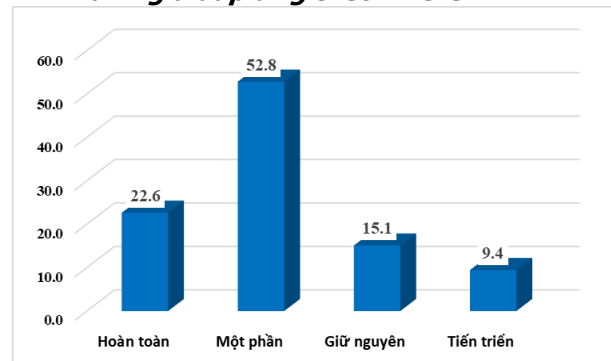
trạng nuốt nghẹn chiếm 18.9%; 03 bệnh nhân có nuốt nghẹn tăng lên sau điều trị, chiếm 5.7%.

**- Đáp ứng hoàn toàn về đại thể trên nội soi**  
**Bảng 2. Phân bố tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên nội soi**

Đáp ứng về đại thể trên nội soi	N	%
Hoàn toàn	20	37.7
Không hoàn toàn	33	62.3
<b>Tổng</b>	<b>53</b>	<b>100.0</b>

**Nhận xét:** Tỉ có đáp ứng hoàn toàn về đại thể trên nội soi thực quản sau điều trị chiếm 37.7%, tỉ lệ không đạt đáp ứng hoàn toàn về đại thể trên nội soi chiếm 62.3%

**- Đánh giá đáp ứng theo RECIST**



**Biểu đồ 2. Phân bố tỉ lệ đáp ứng theo RECIST**

**Nhận xét:** Đáp ứng hoàn toàn chiếm 22.6%, đáp ứng một phần chiếm 52.8%. Tỉ lệ bệnh giữ nguyên là 15.1% và tiến triển là 9.4%

**2.3. Đánh giá mối liên quan giữa giai đoạn bệnh với đáp ứng trên nội soi và RECIST**

**- Mối liên quan giữa giai đoạn bệnh với đáp ứng trên nội soi**

**Bảng 3. Liên quan đáp ứng hoàn toàn về đại thể trên nội soi với giai đoạn bệnh**

		Đáp ứng đại thể trên nội soi			Tổng	P=0.006
		Đáp ứng hoàn toàn	Không đáp ứng hoàn toàn			
Giai đoạn	GD II	n	6	2	8	
		%	75.0%	25.0%	100.0%	
	GD III	n	14	22	36	
		%	38.9%	61.1%	100.0%	
	GD IVa	n	0	9	9	
		%	0.0%	100.0%	100.0%	
Tổng		n	20	33	53	
		%	37.7%	62.3%	100.0%	

**Nhận xét:** Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn về đại thể trên nội soi có khác nhau giữa các giai đoạn bệnh khác nhau. Ở giai đoạn II, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm 75%, tuy nhiên, ở giai đoạn III chỉ còn 38,9% và ở giai đoạn IVa là 0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0.006

**- Mối liên quan giữa giai đoạn bệnh với đáp ứng theo RECIST**

**Bảng 4. Liên quan đáp ứng theo RECIST với giai đoạn bệnh**

		Đáp ứng theo RECIST				Tổng	P=0.050
		Hoàn toàn	Một phần	Giữ nguyên	Tiến triển		
Giai đoạn	GD II	n	3	4	1	0	
		%	37.5%	50.0%	12.5%	0.0%	100.0%

	<b>GD III</b>	n	9	21	3	3	36
		%	25.0%	58.3%	8.3%	8.3%	100.0%
	<b>GD IVa</b>	n	0	3	4	2	9
		%	0.0%	33.3%	44.4%	22.2%	100.0%
<b>Tổng</b>		n	12	28	8	5	53
		%	22.6%	52.8%	15.1%	9.4%	100.0%

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng có sự khác nhau giữa các giai đoạn bệnh khác nhau. Ở giai đoạn II, tỷ lệ đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ cao nhất (50%), tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm 37,5%. Tuy nhiên, ở giai đoạn IVa, tỷ lệ giữ nguyên chiếm tỷ lệ cao nhất (44,4%), trong khi đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chỉ là 0%. ( $p=0.050$ )

#### IV. BÀN LUẬN

- **Đáp ứng lâm sàng trên triệu chứng nuốt nghẹn.** Nuốt nghẹn là triệu chứng chủ yếu khiến người bệnh đi khám và cũng là tiêu chí lâm sàng quan trọng nhất trong đánh giá đáp ứng điều trị. Đánh giá mức độ giảm triệu chứng nuốt nghẹn được thực hiện thông qua việc phỏng vấn trực tiếp người bệnh về mức độ thay đổi khi nuốt. Những bệnh nhân hết nuốt nghẹn và có kết quả đáp ứng tốt sẽ được tư vấn bỏ ống thông dạ dày nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

- **Đáp ứng hoàn toàn về đại thể trên nội soi.** Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân đều được đánh giá đáp bằng nội soi sau điều trị, tuy nhiên việc sinh thiết những tổn thương không có nghi ngờ về mặt đại thể trên nội soi vẫn chưa được thực hiện một cách thường quy, do vậy chưa đủ cơ sở để có thể kết luận bệnh nhân đã có đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học hay không. Trên cơ sở đó chúng tôi ghi nhận đánh giá về mặt đại thể qua nội soi trong nghiên cứu này và đề xuất việc sinh thiết sau điều trị một cách thường quy nhằm đánh giá đáp ứng dựa trên mô bệnh học trong các nghiên cứu tiếp theo.

Khi đánh giá mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng về đại thể trên nội soi với giai đoạn bệnh, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về đại thể trên nội soi cao hơn ở nhóm bệnh nhân có giai đoạn bệnh sớm ( $p=0.006$ ). Từ kết quả này, chúng tôi khuyến cáo người dân cần khám sớm ngay khi có dấu hiệu nghi ngờ nuốt vướng nhẹ, nhất là trên bệnh nhân có nguy cơ cao: hút thuốc lá/thuốc lào nhiều năm, nghiện rượu nhằm được chẩn đoán ở giai đoạn càng sớm càng tốt.

##### - **Đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1**

Tỷ lệ đáp ứng chung trong nghiên cứu của chúng tôi là 75.4% (đáp ứng hoàn toàn: 22.6%, đáp ứng một phần: 52.8%), bệnh giữ nguyên chiếm 15.1%, có 05 bệnh nhân bệnh tiến triển, chiếm 9.4%. Tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng chung và đáp ứng hoàn toàn trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn khá nhiều so với nghiên cứu của

Thierry Conroy, khi mà tỷ lệ đáp ứng chung của nghiên cứu này lên tới 67%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 44%, đáp ứng một phần là 23%. Sự khác nhau về tỷ lệ đáp ứng này có lẽ một phần đến từ đến từ khác nhau về giai đoạn bệnh và thể mô bệnh học. Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn II trong nghiên cứu của chúng tôi là 15.1%, giai đoạn IVA là 17.0% thì ngược lại trong nghiên cứu của tác giả Conroy, tỷ lệ giai đoạn II là 34.0% và giai đoạn IVA chỉ là 7.0%; về thể mô bệnh học, tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến trong nghiên cứu của chúng tôi là 3.8% trong khi tỷ lệ này trong nghiên cứu của Conroy là 14% [4].

Bên cạnh đó, chúng tôi thấy rằng tỷ lệ đáp ứng có liên quan tới giai đoạn bệnh ( $p=0.050$ ), theo đó bệnh ở giai đoạn càng sớm thì tỷ lệ có đáp ứng toàn bộ, đáp ứng một phần càng cao và ngược lại. Điều này càng khẳng định vai trò của việc chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm.

#### V. KẾT LUẬN

Phác đồ FOLFOX phối hợp xạ trị đồng thời cho kết quả khả quan, an toàn khi sử dụng, ít tác dụng phụ.

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giai đoạn bệnh với đáp ứng trên nội soi và RECIST

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Global cancer statistics 2018:** GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries - Bray - 2018 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library.
- Minsky B.D., Pajak T.F., Ginsberg R.J., et al. (2002).** INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*, 20(5), 1167–1174.
- Nguyễn Đức Lợi (2015),** Đánh giá hiệu quả phác đồ hóa xạ trị đồng thời và một số yếu tố tiên lượng ung thư biểu mô thực quản giai đoạn III, IV tại bệnh viện K, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
- Conroy T., Galais M.-P., Raoul J.-L., et al. (2014).** Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet Oncology*, 15(3), 305–314.

## ĐÁNH GIÁ TÍNH ỔN ĐỊNH VÀ ĐỘ ĐỒNG NHẤT MẪU HbA1c ĐÔNG KHÔ DÙNG TRONG NGOẠI KIỂM

Vũ Quang Huy<sup>1,2,3</sup>, Đinh Đức Triết<sup>1</sup>, Nguyễn Tiến Huỳnh<sup>3</sup>,  
Văn Hy Triết<sup>1,2,3</sup>, Hà Mạnh Tuấn<sup>1,2</sup>, Hoàng Quốc Cường<sup>4</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xây dựng quy trình sản xuất mẫu HbA1c đông khô có nồng độ cao. Đánh giá độ ổn định và độ đồng nhất của mẫu HbA1c đông khô dùng trong ngoại kiểm theo ISO 13528:2015[1] và ISO 35[2]. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm trên mẫu máu đã tăng %HbA1c, đánh giá tính đồng nhất của mẫu đông khô bằng phương pháp so sánh độ lệch chuẩn giữa các mẫu  $S_S$  với độ lệch chuẩn cho phép  $\delta_{PT}$  và độ ổn định bằng phương pháp so sánh hiệu 2 trung bình ( $|\bar{Y}_i - \bar{Y}_o|$ ) với độ lệch chuẩn cho phép  $\delta_{PT}$ . Trong đó,  $\delta_{PT}$  được tính dựa trên giá trị đồng thuận của các phòng xét nghiệm theo hướng dẫn ISO 13528[1]. **Kết quả:** Xây dựng quy trình sản xuất mẫu HbA1c đông khô có nồng độ cao với nhiệt độ đông là -50°C và áp suất là 1.023-0.22mbar. Mẫu HbA1c đông khô đạt tính đồng nhất (ĐK.NĐTG.L1;L2:  $S_{S0,14;0,11} < \delta_{PT0,18}$ ; ĐK.NĐC.L1;L2:  $S_{S0,22;0,17} < \delta_{PT0,27}$ ) và ổn định trong 11 tuần khi bảo quản trong nhiệt độ 2-8°C (ĐK.NĐTG.L1:  $|\bar{Y}_i - \bar{Y}_o|_{0,12; 0,17; 0,03; 0,11; 0,08}$ ; L2:  $|\bar{Y}_i - \bar{Y}_o|_{0,04; 0,12; 0,05; 0,1; 0,04} < \delta_{PT0,18}$ . ĐK.NĐC.L1:  $|\bar{Y}_i - \bar{Y}_o|_{0,21; 0,15; 0,05; 0,18; 0,07}$ ; L2:  $|\bar{Y}_i - \bar{Y}_o|_{0,1; 0,16; 0,08; 0,13; 0,05} < \delta_{PT0,27}$ ). **Kết luận:** Xây dựng quy trình đông khô mẫu HbA1c có tính đồng nhất và độ ổn định đạt chất lượng theo ISO 13528[1]; ISO 35[2].

**Từ khóa:** Đánh giá, HbA1c, hemoglobin đông khô.

### SUMMARY

#### EVALUATION OF STABILITY AND HOMOGENEITY OF HbA1c SAMPLE USED FOR EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT

**Objectives:** Develop a procedure to produce high concentration HbA1c samples. Evaluation of the stability and homogeneity of HbA1c lyophilized samples to obtain external quality standards of ISO 13528: 2015[1] and ISO 35[2]. **Methods:** Experimental research on blood samples increased %HbA1c, assessing the homogeneity of lyophilized samples by comparing the standard deviation between samples  $S_S$  with standard deviation  $\delta_{PT}$  and stability by comparison two average minus ( $|\bar{Y}_i - \bar{Y}_o|$ ) with

standard deviation  $\delta_{PT}$ . In particular,  $\delta_{PT}$  is calculated based on the consensus value of laboratories in accordance according to ISO 13528[1]. **Result:** Develop a process to produce HbA1c lyophilized samples with a high concentration with a freezing temperature of -50°C and a pressure of 1,023-0.22mbar. Form HbA1c lyophilized to achieve homogeneity (ĐK.NĐTG.L1;L2:  $S_{S0,14;0,11} < \delta_{PT0,18}$ ; ĐK.NĐC.L1;L2:  $S_{S0,22;0,17} < \delta_{PT0,27}$ ) and stable for 11 weeks when stored at 2-8°C (ĐK.NĐTG.L1:  $|\bar{Y}_i - \bar{Y}_o|_{0,12; 0,17; 0,03; 0,11; 0,08}$ ; L2:  $|\bar{Y}_i - \bar{Y}_o|_{0,04; 0,12; 0,05; 0,1; 0,04} < \delta_{PT0,18}$ . ĐK.NĐC.L1:  $|\bar{Y}_i - \bar{Y}_o|_{0,21; 0,15; 0,05; 0,18; 0,07}$ ; L2:  $|\bar{Y}_i - \bar{Y}_o|_{0,1; 0,16; 0,08; 0,13; 0,05} < \delta_{PT0,27}$ ). **Conclusion:** Develop a process to produce HbA1c lyophilized samples with homogeneity and stability according to ISO 13528 [1]; ISO 35 [2].

**Keywords:** Evaluate, Glycated hemoglobin, lyophilized of hemoglobin.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Quản lý chất lượng hiện đang là công cụ không thể thiếu đối với bất kỳ một cơ sở nào, chất lượng được xem như là một trong những tiêu chuẩn hàng đầu để đánh giá khả năng làm việc của một cơ sở. Đặc biệt, các cơ sở y tế hiện nay phải là một trong những nơi đi đầu trong chất lượng dịch vụ. Và xét nghiệm là một trong những đơn vị không thể thiếu khi phải luôn luôn đảm bảo cung cấp các kết quả chính xác cho khách hàng. Đối với ngành xét nghiệm thì ngoại kiểm là công cụ hữu hiệu để giúp ta có thể đánh giá chất lượng của một cơ sở một cách khách quan, đồng thời đảm bảo được độ chính xác của các kết quả khi cung cấp cho khách hàng. Để được như vậy, các phòng xét nghiệm cần phải tham gia chương trình ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm theo Thông tư số 01/2013/TT-BYT của Bộ Y Tế[3].

Tại Trung Tâm Kiểm Chuẩn Chất Lượng Xét Nghiệm Y Học Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh hiện đang triển khai các chương trình ngoại kiểm sinh hóa, và chương trình ngoại kiểm HbA1c là một trong số đó[4]. Việc xây dựng và triển khai chương trình ngoại kiểm HbA1c đã giúp cho xét nghiệm HbA1c có một chỗ đứng vô cùng quan trọng công tác chuẩn đoán và theo dõi bệnh nhân đái tháo đường. Để thực hiện được điều đó thì toàn bộ quá trình từ điều chế, đánh giá, bảo quản và vận chuyển đến các cơ sở phải đảm bảo chuẩn hoá và phải được kiểm soát

<sup>1</sup>Đại học Y Dược TP.HCM

<sup>2</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

<sup>3</sup>Trung tâm Kiểm chuẩn chất lượng Y học - Đại học Y Dược TP.HCM

<sup>4</sup>Viện Pasteur TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Quang Huy

Email: drvuquanghuy@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 5.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

mọi công đoạn. Đảm bảo chất lượng của mẫu trong quá trình vận chuyển luôn là một vấn đề quan trọng mà các nhà sản xuất luôn chú trọng trong công tác bảo quản mẫu. Trong các phương pháp bảo quản, thì kỹ thuật đông khô là một trong các kỹ thuật hiện nay được áp dụng rất rộng rãi, đồng thời đã được nhiều nghiên cứu chứng minh hiệu quả bảo quản mẫu trong thời gian dài[5, 6]. Từ đó, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: "Nghiên cứu sản xuất mẫu HbA1c đông khô dùng trong ngoại kiểm".

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu:

Các mẫu máu đã được tăng %HbA1c tại Trung tâm Kiểm chuẩn Chất lượng Xét nghiệm Y học Đại học Y dược Tp HCM từ các túi máu thu thập tại Trung Tâm Truyền Máu Huyết Học Bệnh Viện Chợ Rẫy.

**Địa điểm:** Trung tâm Kiểm chuẩn Chất lượng Xét nghiệm Y học Đại học Y dược Tp.HCM (Đạt ISO 9001-2015 do tổ chức AJA (Anh Quốc)).

**Thời gian nghiên cứu** từ tháng 10/2019 đến tháng 3/2020.

### Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Các mẫu máu có % HbA1c  $\geq 5,7\%$ .
- Mẫu đã được qua sàng lọc không có sự hiện diện của kháng thể kháng HIV1/2, kháng nguyên HBV, kháng thể HCV.

### Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm. Tạo 2 bộ mẫu, mỗi bộ mẫu gồm 2 lô: Bộ mẫu 1 gồm: ĐK.NĐT.G.L1 (đông khô nồng độ trung gian lô 1), ĐK.NĐT.G.L2 (đông khô nồng độ trung gian lô 2); Bộ mẫu 2 gồm: ĐK.NĐC.L1(đông khô nồng độ cao lô 1), ĐK.NĐC.L2 (đông khô nồng độ cao lô 2). Đánh giá bộ mẫu chứa chất chuẩn HbA1c đồng nhất ta căn cứ vào ( $S_s < 0,3\delta_{PT}$ ), so sánh độ lệch chuẩn giữa các mẫu  $S_s$  với độ lệch chuẩn cho phép  $\delta_{PT}$ . Mẫu đông khô đánh giá độ ổn định ngắn hạn được đặt trong môi trường thiết kế theo môi trường vận chuyển với 3 lớp: lọ đông khô 5mL, hộp giấy chứa mẫu, hộp nhựa có nắp đậy; hộp mẫu được đặt vào thùng xốp có chứa 10 túi đá gel và được dán kín, sau đó được đánh giá tại các thời điểm 3 ngày, 4, 5, 6, 7 ngày. Các mẫu dùng đánh giá độ ổn định dài hạn được bảo quản tại 2-8°C và được đánh giá tại các thời điểm sau 3 tuần, 5, 7, 9 và 11 tuần ta căn cứ vào ( $|Y_i - Y_0| < 0,3\delta_{PT}$ ). Giá trị  $\delta_{PT}$  được xác định dựa trên công thức:

( $\delta_{PT} = \text{Tea}[7].\text{Assigned Value}$ ) theo hướng dẫn của ISO13528[1]

- Đánh giá đồng nhất: nếu  $S_s < 0,3\delta_{PT}$  thì kết

luận đồng nhất.

- Đánh giá ổn định nếu  $|Y_i - Y_0| < 0,3\delta_{PT}$  thì kết luận ổn định.

**Cỡ mẫu:** Để bộ mẫu ngoại kiểm máu toàn phần HbA1c với nồng độ trung gian và nồng độ cao sử dụng trong ngoại kiểm chất lượng đáp ứng được các tiêu chí đánh giá tính đồng nhất và độ ổn định theo các quy định và hướng dẫn của tiêu chuẩn ISO 13528[1] : 2015; ISO 35: 2006[2].

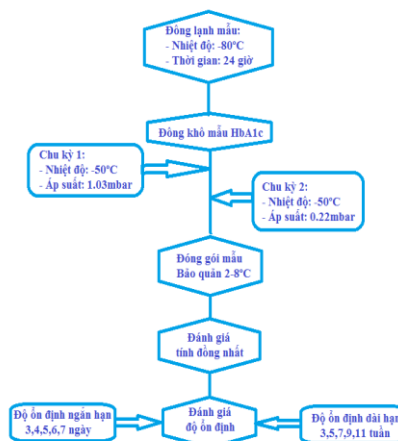
- Tính đồng nhất 10 mẫu/lô: 10 x 4 (lô) = 40 mẫu.

- Độ ổn định 3 mẫu/lô/thời điểm đánh giá:

+ Đánh giá ngắn hạn sau: 3 (mẫu) x 4 (lô) x 5 (thời điểm đánh giá) = 60 mẫu.

+ Thời điểm đánh giá dài hạn 3 (mẫu) x 4 (lô) x 5 (thời điểm đánh giá) = 60 mẫu.

**Cỡ mẫu được tính cho cả quy trình nghiên cứu:**  $n = 40 + 60 + 60 = 160$  mẫu.



**Hình 1: Sơ đồ quá trình sản xuất mẫu HbA1c đông khô**

Kỹ thuật xét nghiệm: Định lượng HbA1c bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục (DCCT/NGSP) trên máy sinh hóa tự động AU-480 của hãng Beckman Coulter – Mỹ, thiết bị này đạt đầy đủ các tiêu chuẩn quốc tế như ISO và chuẩn Châu Âu ( CE).

Vật liệu mẫu nội kiểm tra chất lượng (IQC): extendSURE™, LOT SPECIFIC VALUE ASSIGNMENT CARTD, Haemoglobin A1c: level 1 & level 2.

**Quy trình sản xuất bộ mẫu chuẩn HbA1c đông khô.**

**Bước 1:** Chuẩn bị mẫu HbA1c đã được tăng %HbA1c, chiết 1mL mẫu vào trong các lọ đông khô màu nâu 5mL, đặt vào tủ âm sâu -80°C trong thời gian 24 giờ.

**Bước 2:** Chuyển các mẫu HbA1c đông lạnh vào máy đông khô, tiến hành cài đặt chương

trình đông khô mẫu với 2 chu kỳ sấy. Chu kỳ 1 với áp suất là 1.03mbar và chu kỳ 2 với áp suất là 0.22mbar. Nhiệt độ trong cả 2 chu kỳ luôn được duy trì ở mức -50°C, nhằm đảm bảo cấu trúc mẫu không bị thay đổi.

**Bước 3:** Tiến hành đóng nắp các lọ mẫu đã đông khô và bảo quản tại nhiệt độ 2-8°C.

**Bước 4:** Đánh giá tính đồng nhất của mẫu HbA1c đông khô.

**Bước 5:** Đánh giá độ ổn định ngắn hạn và dài hạn của mẫu HbA1c đông khô tại 5 thời điểm khác nhau theo hướng dẫn ISO 13528 và ISO guide 35. **Phân tích dữ liệu:** Dữ liệu được thu

thập và xử lý thống kê bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 và Stata 18.

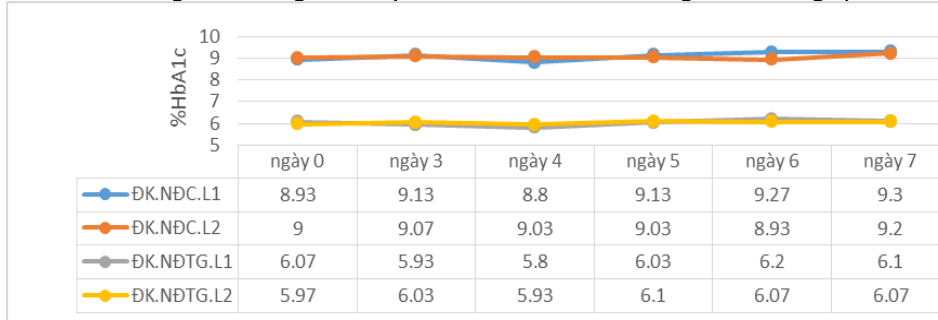
### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Sau khi đã tăng % HbA1c với 2 mức nồng độ, chúng tôi tiến hành đông khô, đánh giá tính đồng nhất của cả 2 bộ mẫu, mẫu đông khô được hoàn nguyên mẫu với 600mL thể tích nước cất, kết quả được thể hiện trong bảng 1. Tiếp theo đánh giá độ ổn định tại các thời điểm khác nhau, kết quả được thể hiện trong biểu đồ 1, biểu đồ 2, bảng 2, bảng 3, bảng 4 và bảng 5.

**Bảng 1: Kết quả đánh giá tính đồng nhất của bộ mẫu đông khô HbA1c.**

Giá trị	Phân tích tính đồng nhất nồng độ HbA1c (%)							
	ĐK.NĐT.G.L1		ĐK.NĐT.G.L2		ĐK.NĐC.L1		ĐK.NĐC.L2	
	Lần 1	Lần 2	Lần 1	Lần 2	Lần 1	Lần 2	Lần 1	Lần 2
Trung bình	5,92	5,98	5,97	5,87	9,03	8,96	9,0	9,07
Độ lệch chuẩn	0,17	0,19	0,19	0,20	0,28	0,24	0,18	0,21
Biến thiên	2,91	3,24	3,18	3,33	3,13	2,65	2,05	2,32
<b>S<sub>s</sub></b>	<b>0,14</b>		<b>0,11</b>		<b>0,22</b>		<b>0,17</b>	
<b>0.3đ<sub>PT</sub></b>	<b>0,18</b>				<b>0,27</b>			

Kết quả phân tích đánh giá đồng nhất của 2 bộ mẫu HbA1c đông khô: ĐK.NĐT.G.L1 (S<sub>s</sub>0,14) ĐK.NĐT.G.L2 (S<sub>s</sub>0,11) < 0,3đ<sub>PT</sub> 0,18; ĐK.NĐC.L1 (S<sub>s</sub> 0,22), ĐK.NĐC.L2 (S<sub>s</sub> 0,17) < 0,3đ<sub>PT</sub> 0,27. Cho thấy các mẫu HbA1c đông khô trong cả 2 bộ mẫu đảm bảo tính đồng nhất trong quá trình đông khô.



**Biểu đồ 1: Bảng theo dõi độ ổn định ngắn hạn của mẫu HbA1c đông khô**

**Bảng 2: Kết quả đánh giá độ ổn định ngắn hạn của bộ mẫu đông khô chứa nồng độ HbA1c trung gian.**

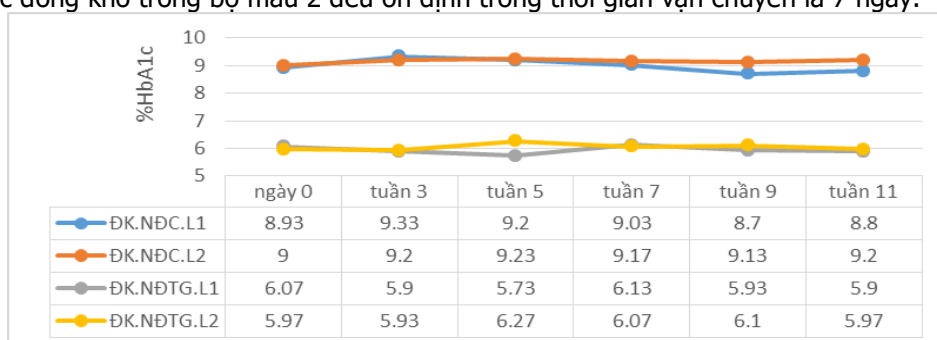
Lô mẫu chứa HbA1c (%) nồng độ trung gian qua các thời điểm ĐK.L1 và ĐK.L2										
Thời gian	Ngày 3		Ngày 4		Ngày 5		Ngày 6		Ngày 7	
Mẫu	L.1	L.2	L.1	L.2	L.1	L.2	L.1	L.2	L.1	L.2
$ Y_i - Y_o $	0,07	0,03	0,13	0,02	0,02	0,07	0,07	0,05	0,02	0,05
<b>0.3đ<sub>PT</sub></b>	<b>0,18</b>									

Kết quả phân tích đánh giá độ ổn định ngắn hạn của bộ mẫu 1: ĐK.NĐT.G.L1, ĐK.NĐT.G.L2 ở tại các thời điểm khác nhau. Với  $|Y_i - Y_o|$  tại các thời điểm đánh giá đều < 0,3đ<sub>PT</sub> =0,18; cho thấy các mẫu HbA1c đông khô trong bộ mẫu 1 đều ổn định trong thời gian vận chuyển là 7 ngày.

**Bảng 3: Kết quả đánh giá độ ổn định ngắn hạn của bộ mẫu đông khô chứa nồng độ HbA1c cao.**

Lô mẫu chứa HbA1c (%) nồng độ cao qua các thời điểm ĐK.L1 và ĐK.L2										
Thời gian	Ngày 3		Ngày 4		Ngày 5		Ngày 6		Ngày 7	
Mẫu	L.1	L.2	L.1	L.2	L.1	L.2	L.1	L.2	L.1	L.2
$ Y_i - Y_o $	0,1	0,03	0,07	0,02	0,1	0,02	0,17	0,03	0,18	0,1
<b>0.3đ<sub>PT</sub></b>	<b>0,27</b>									

Kết quả phân tích đánh giá độ ổn định ngắn hạn của bộ mẫu 2: ĐK.NĐC.L1, ĐK.NĐC.L2 tại các thời điểm khác nhau. Với  $|\bar{Y}_i - \bar{Y}_o|$  tại các thời điểm đánh giá đều  $< 0,3\delta_{PT} = 0,27$ ; cho thấy các mẫu HbA1c đông khô trong bộ mẫu 2 đều ổn định trong thời gian vận chuyển là 7 ngày.



**Biểu đồ 2: Bảng theo dõi độ ổn định dài hạn của mẫu HbA1c đông khô tại từng thời điểm.**

**Bảng 4: Kết quả đánh giá độ ổn định dài hạn của bộ mẫu đông khô chứa nồng độ HbA1c trung gian.**

Lô mẫu chứa HbA1c (%) nồng độ cao qua các thời điểm ĐK.L1 và ĐK.L2										
Thời gian	Tuần 3		Tuần 5		Tuần 7		Tuần 9		Tuần 11	
Mẫu	L.1	L.2	L.1	L.2	L.1	L.2	L.1	L.2	L.1	L.2
$ \bar{Y}_i - \bar{Y}_o $	<b>0,12</b>	<b>0,07</b>	<b>0,17</b>	<b>0,12</b>	<b>0,03</b>	<b>0,05</b>	<b>0,11</b>	<b>0,1</b>	<b>0,08</b>	<b>0,04</b>
<b>0.3δ<sub>PT</sub></b>	<b>0,18</b>									

Kết quả phân tích đánh giá độ ổn định dài hạn của bộ mẫu 1: ĐK.NĐTG.L1, ĐK.NĐTG.L2 tại các thời điểm khác nhau. Với  $|\bar{Y}_i - \bar{Y}_o|$  tại các thời điểm đánh giá đều  $< 0,3\delta_{PT} = 0,18$ , cho thấy các mẫu HbA1c đông khô trong bộ mẫu 1 đều ổn định trong thời gian 11 tuần.

**Bảng 5: Kết quả đánh giá độ ổn định dài hạn của bộ mẫu đông khô chứa nồng độ HbA1c cao.**

Lô mẫu chứa HbA1c (%) nồng độ cao qua các thời điểm ĐK.L1 và ĐK.L2										
Thời gian	Tuần 3		Tuần 5		Tuần 7		Tuần 9		Tuần 11	
Mẫu	L.1	L.2	L.1	L.2	L.1	L.2	L.1	L.2	L.1	L.2
$ \bar{Y}_i - \bar{Y}_o $	<b>0,21</b>	<b>0,1</b>	<b>0,15</b>	<b>0,16</b>	<b>0,05</b>	<b>0,08</b>	<b>0,18</b>	<b>0,13</b>	<b>0,07</b>	<b>0,05</b>
<b>0.3δ<sub>PT</sub></b>	<b>0,27</b>									

Kết quả phân tích đánh giá độ ổn định dài hạn của bộ mẫu 2: ĐK.NĐC.L1, ĐK.NĐC.L2 tại các thời điểm khác nhau. Với  $|\bar{Y}_i - \bar{Y}_o|$  tại các thời điểm đánh giá đều  $< 0,3\delta_{PT} = 0,27$ , cho thấy các mẫu HbA1c đông khô trong bộ mẫu 2 đều ổn định trong thời gian 11 tuần.

#### IV. BÀN LUẬN

Glycated hemoglobin có bản chất là 1 protein nên rất dễ bị ảnh hưởng bởi nhiệt độ cao, đặc biệt là ở những vùng nhiệt đới thường có độ ẩm cũng như nhiệt độ cao thường vào khoảng. Việc đánh giá độ ổn định ngắn hạn nhằm theo dõi sự thay đổi của mẫu trong suốt quá trình vận chuyển, các mẫu được đặt trong môi trường giả định vận chuyển cho kết quả phân tích ổn định trong thời gian vận chuyển là 7 ngày, kết quả này hoàn toàn phù hợp khi so sánh với nghiên cứu của I Jennings và cộng sự [8] đã nghiên cứu sự ổn định của protein trong điều kiện nhiệt độ 31,9°C và tối đa lên tới 39,7°C. Đối với độ ổn định dài hạn, kết quả phân tích cho thấy HbA1c khi được đông khô ổn định trong thời gian 11 tuần, điều này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của của De Venuto F và cộng sự khi mẫu hemoglobin đông khô có thời gian ổn định là

trong 12 tháng tại nhiệt độ bảo quản là 2 - 8°C [6]. Kết quả trong nghiên cứu này đã chứng minh được tính đồng nhất giữa các mẫu với nhau trong cùng 1 lô và tính đồng nhất ở 2 lô khác nhau trong cùng 1 bộ mẫu, tính đồng nhất của bộ mẫu HbA1c đông khô đã đạt các tiêu chuẩn ISO13528. Việc chia quá trình đông khô ra thành 2 chu kỳ, trong đó, chu kỳ 1 với áp suất là 1.03mbar, với áp suất này giúp cho cấu trúc của mẫu được ổn định, không bị sụp đổ khi nhiệt độ thay đổi từ -80°C lên -50°C trong quá trình thăng hoa, tại chu kỳ 2 với áp suất được giảm xuống đến 0.22mbar, giúp cho mẫu được khô hơn, có thể bảo quản được lâu hơn. Bên cạnh đó, trong suốt quá trình đông khô, chúng tôi luôn thực hiện trong môi trường có nhiệt độ -50°C, điều đó đảm bảo rằng cấu trúc của HbA1c luôn được đảm bảo tính toàn vẹn, không bị biến tính do tác động của nhiệt độ cao.

**V. KẾT LUẬN**

- Xây dựng được quy trình sản xuất mẫu HbA1c đông khô dùng trong ngoại kiểm.
- Mẫu HbA1c đông khô đạt tính đồng nhất và độ ổn định trong 11 tuần khi được bảo quản tại nhiệt độ 2-8°C.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. **ISO 13528,(2015)**, Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons. International Organization for Standardization,(2).
2. **ISO Guide 35,(2006)**, Reference materials – General and statistical principles for certification. International Organization for Standardization,(3).
3. **Bộ Y Tế,(2013)**, Thông tư 01 hướng dẫn thực hiện Quản Lý Chất Lượng Xét Nghiệm tại cơ sở khám chữa bệnh. p. 1-4.
4. **Vũ Quang Huy, et al.,(2019)**, Xây dựng quy trình sản xuất mẫu toàn phần chứa HbA1c dùng trong ngoại kiểm tại Việt Nam. Tạp chí Y Dược Học Quân Sự,(5).
5. **Pristoupil, T.I., et al.,(1985)**, Haemoglobin lyophilized with sucrose: the effect of residual moisture on storage. Haematologia (Budap). 18(1): p. 45-52.
6. **De Venuto, F., A.I. Zegna, and K.R. Busse,(1979)**, Lyophilization of crystalline hemoglobin solution and exchange transfusions with lyophilized, reconstituted hemoglobin. Surg Gynecol Obstet. 148(1): p. 69-75.
7. **James Westgard and CLIA,(2019)**, Proposed Acceptance Limits for Proficiency Testing.
8. **I. Jennings, et al.,(2015)**, Stability of coagulation proteins in lyophilized plasma. International Journal of Laboratory Hematology. 34(4): p. 495-502.

## TÁC DỤNG CỦA VIÊN NÉN LIVGANIC TRÊN MÔ HÌNH XƠ GAN BẰNG CARBON TETRACLORID Ở CHUỘT NHẮT TRẮNG

Nguyễn Phương Thanh\*, Đinh Thu Hằng\*, Nguyễn Thị Huyền\*,  
Hoàng Thái Hoa Cường\*\*, Nguyễn Trọng Thông\*\*\*

**TÓM TẮT**

Nghiên cứu nhằm đánh giá tác dụng ức chế xơ hóa gan của viên nén Livganic (phối hợp cao Cà gai leo (*Solanum hainanense* Hance) và cao mật nhân (*Eurycoma longifolia* Jack) trên mô hình xơ gan gây ra bởi carbon tetrachlorid (CCl<sub>4</sub>) trên chuột nhắt trắng. Carbon tetrachlorid liều nhỏ được sử dụng trong 18 tuần để gây xơ gan. Chuột được chia thành 5 lô: 1: Chứng sinh học; lô 2: Mô hình: tiêm màng bụng CCl<sub>4</sub> (2 lần mỗi tuần); lô 3: Chứng dương: tiêm CCl<sub>4</sub>, uống silymarin hàng ngày; Lô 4 và lô 5: tiêm CCl<sub>4</sub> và uống Livganic liều tương ứng 0,6 g/kg và 1,8 g/kg trong 18 tuần liên tục kể từ khi bắt đầu tiêm CCl<sub>4</sub>. Kết quả cho thấy Livganic liều 0,6 g/kg và 1,8 g/kg có tác dụng làm cải thiện hình ảnh đại thể và giải phẫu bệnh vi thể, làm hạn chế gia tăng trọng lượng gan có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình; cải thiện chức năng gan (làm tăng albumin và tăng cholesterol có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình, tăng số lượng hồng cầu và số lượng huyết sắc tố). Livganic cả hai liều đều có xu hướng làm giảm lượng hydroxyprolin và collagen typ IV nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Livganic có tác dụng hạn chế xơ gan trên mô hình gây xơ gan bằng CCl<sub>4</sub>.

**Từ khóa:** CCl<sub>4</sub>, *Eurycoma longifolia* Jack, Livganic, *Solanum hainanense* Hance, tác dụng ức chế xơ gan.

\*Trường Đại học Y Hà Nội

\*\*Trường đại học Y Dược Thái Nguyên

\*\*\*Trường Đại học Phenikaa

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phương Thanh

Email: nguyennphuongthanh.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 4.8.2020

Ngày duyệt bài: 13.8.2020

**SUMMARY**

### EFFECT OF LIVGANIC TABLET ON CARBON TETRACHLORIDE INDUCED LIVER FIBROSIS MODEL IN MICE

The present study evaluated anti-fibrosis effect of Livganic (combination of extracts from *Solanum hainanense* Hance and *Eurycoma longifolia* Jack) on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice. Carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) in consecutive 18 weeks was used to induce liver fibrosis in mice. Mice were divided into 5 group: 1: blank control; group 2: Model: intraperitoneal CCl<sub>4</sub> (2 times for each week); group 3: positive control: CCl<sub>4</sub> and oral silymarin daily; Group 4 and 5: CCl<sub>4</sub> and Livganic at dose of 0,6g/kg and 1,8 g/kg daily for 18 weeks after the first injection of CCl<sub>4</sub>. Results showed that Livganic at dose of 0,6g/kg improved macroscopic and microscopic anatomy of liver, statistically significant reduced the increase in liver weight compared to the model group, improved liver function (increased albumin and increased cholesterol were statistically significant compared to the model group, increased red blood cell count and hemoglobin count). Livganic at both doses tended to reduce hydroxyproline and collagen type IV, but the difference was not statistically significant compared to the model group. Livganic tablet had anti-fibrosis effect on CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis model in mice.

**Key words:** CCl<sub>4</sub>, *Eurycoma longifolia* Jack, anti-fibrosis effect, Livganic, *Solanum hainanense* Hance

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Bệnh lý viêm gan, đặc biệt là viêm gan mạn tính gây ra các biến chứng như xơ gan, ung thư gan hiện nay là một gánh nặng y tế hàng đầu không chỉ ở Việt Nam mà ở hầu hết các nước

khác trên thế giới. Có nhiều nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh dẫn tới viêm gan mạn tính, do vậy điều trị viêm gan mạn cần chú trọng tới điều trị nguyên nhân và hỗ trợ làm giảm quá trình tiến triển xơ gan [1]. Tìm ra các thuốc kìm hãm quá trình xơ gan là một hướng đi trong phát triển thuốc mới. Viên nén Livganic là sản phẩm phối hợp giữa cao Cà gai leo (*Solanum hainanense* Hance) và cao Mật nhân (*Eurycoma longifolia* Jack) với tỉ lệ 1:1, đây là 2 vị thuốc riêng rẽ được biết đến có tác dụng trên bệnh gan [2] [3]. Phối hợp 2 vị thuốc trên đã được chứng minh có tác dụng bảo vệ gan trên mô hình thực nghiệm gây viêm gan bằng paracetamol [4], nhưng chưa có nghiên cứu nào đánh giá tác dụng của sản phẩm này trên bệnh lý gan mạn tính. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm tìm hiểu khả năng ức chế quá trình xơ gan trên mô hình tổn thương gan mạn tính thực nghiệm của sản phẩm Livganic.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

**2.1.1. Thuốc nghiên cứu.** Sản phẩm được nghiên cứu là viên nén bao phim Livganic do công ty TNHH Tuệ Linh sản xuất, đạt tiêu chuẩn cơ sở gồm có 250 mg cao Cà gai leo và 250 mg cao Mật nhân.

**2.1.2. Động vật thí nghiệm.** Chuột nhắt trắng được sử dụng là chuột chủng Swiss, 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng  $25,0 \pm 2,0$  gam do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp, được nuôi tại phòng thí nghiệm của bộ môn

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Kết quả về ảnh hưởng tỷ lệ chuột chết, trọng lượng và hình thái gan

#### - Tỷ lệ chuột chết:

**Bảng 1. Số lượng chuột chết sau 18 tuần**

Lô	Số lượng chuột ban đầu	Số lượng chuột chết (tỷ lệ %)	Số lượng chuột còn sống (tỷ lệ %)
Lô 1: Chứng sinh học	10	0 (0%)	10
Lô 2: Mô hình	16	6 (37,5%)	10 (62,5%)
Lô 3: Chứng dương silymarin	16	6 (37,5%)	10 (62,5%)
Lô 4: Livganic 0,6 g/kg	16	3 (18,8%)	13 (81,2%)
Lô 5: Livganic 1,8 g/kg	16	0 (0%)	16 (100%)

Kết quả trình bày ở bảng 1 cho thấy sau 18 tuần, CCl<sub>4</sub> gây chết 37,5% (6/16) ở lô mô hình. Tỷ lệ chuột chết không được cải thiện ở lô sử dụng silymarin nhưng có sự cải thiện rõ rệt ở 2 lô chuột uống Livganic, thậm chí không có chuột chết ở lô uống Livganic liều 1,8 g/kg.

#### - Trọng lượng gan:

**Bảng 2. Ảnh hưởng của thuốc thử lên trọng lượng gan**

Lô	n	Trọng lượng gan tuyệt đối ( $\bar{X} \pm SE, g$ )	Trọng lượng gan tương đối ( $\bar{X} \pm SE, \% g/g$ )
Lô 1: Chứng sinh học	10	$1,84 \pm 0,13$	$3,69 \pm 0,14$
Lô 2: Mô hình	10	$3,12 \pm 0,26^{***}$	$6,28 \pm 0,43^{***}$
Lô 3: Chứng dương silymarin	10	$2,56 \pm 0,17^{**}$	$5,04 \pm 0,18^{***\Delta}$
Lô 4: Livganic 0,6 g/kg	13	$2,30 \pm 0,12^{*\Delta\Delta}$	$4,56 \pm 0,13^{***\Delta\Delta\Delta}$

Dược lý trường Đại học Y Hà Nội 7 ngày trước khi làm nghiên cứu.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu.** Mô hình xơ gan được thực hiện bằng cách tiêm màng bụng carbon tetrachlorid 1 mL/kg (pha trong dầu olive), hàng tuần, mỗi tuần 2 lần cách nhau 3 ngày [5] [6], trong 18 tuần. Chuột được chia thành 5 lô, lô chứng 10 con, các lô còn lại 16 con, các lô đều được tiêm carbon tetrachlorid (CCl<sub>4</sub>) một tuần 2 lần cách nhau 3 ngày (trừ lô 1 tiêm nước muối sinh lý) và dùng thêm: Lô 1 (chứng sinh học): Uống nước cất 0,2 ml/10g thể trọng hàng ngày. Lô 2: Mô hình Uống nước cất hàng ngày. Lô 3: Uống silymarin (thuốc chứng dương) liều 200 mg/kg hàng ngày. Lô 4: Uống Livganic liều 0,6 g/kg hàng ngày (liều tương đương với liều dùng trên lâm sàng, hệ số quy đổi là 12 trên chuột nhắt trắng). Lô 5: Uống Livganic liều 1,8g/kg hàng ngày.

**Các chỉ số đánh giá kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ chuột chết, hoạt độ ALT, AST, bilirubin toàn phần, cholesterol toàn phần, albumin trong máu, công thức máu (đánh giá số lượng bạch cầu, số lượng hồng cầu, lượng hemoglobin), định lượng hydroxy prolin trong gan, collagen typ IV, hình ảnh đại thể gan và nhuộm vi thể HE.

**2.3. Xử lý số liệu.** Các số liệu thu thập được xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học theo T test - Student. Kết quả được trình bày dưới dạng  $\bar{X} \pm SE$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

Lô 5: Livganic 1,8 g/kg	16	2,19 ± 0,18 <sup>ΔΔ</sup>	4,79 ± 0,19 <sup>***ΔΔ</sup>
-------------------------	----	---------------------------	------------------------------

Chú thích: \*, \*\*;\*\*\*: Khác biệt so với Chứng sinh học với p < 0,05; 0,01; 0,001

Δ, ΔΔ, ΔΔΔ: Khác biệt so với Mô hình với p < 0,05; 0,01; 0,001

Kết quả trình bày ở bảng 2 cho thấy: CCl<sub>4</sub> làm gia tăng rõ rệt trọng lượng gan tuyệt đối và tương đối. Ở cả hai lô uống Livganic 0,6 g/kg và 1,8 g/kg, trọng lượng gan tuyệt đối và tương đối đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 lô uống Livganic.

**- Hình thái đại thể gan:**



**Ảnh 1:** Hình ảnh đại thể gan lô Chứng sinh học (chuột số 1): Gan bình thường



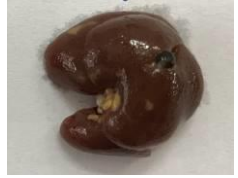
**Ảnh 2:** Hình ảnh đại thể gan chuột lô mô hình (chuột số 20): Hình ảnh xơ gan (nhạt màu, mất độ bóng, có khối xơ)



**Ảnh 3:** Hình ảnh đại thể gan chuột Lô Silymarin (chuột số 25): Gan gần như bình thường



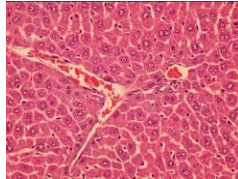
**Ảnh 4:** Hình đại thể gan chuột lô uống Livganic 0,6 g/kg (chuột số 39): Gan gần như bình thường



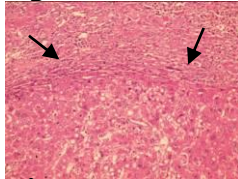
**Ảnh 5:** Hình đại thể gan chuột lô uống Livganic 1,8 g/kg (chuột số 50): Gan gần như bình thường

Kết quả đại thể gan cho thấy: Ở lô mô hình: Nhiều mẫu bệnh phẩm thể hiện rõ rệt tình trạng tổn thương gan theo kiểu xơ hóa gan (gan mất độ bóng, nhạt màu, nổi các khối xơ trên bề mặt). Ở các lô còn lại, hầu hết các mẫu bệnh phẩm đều cho hình ảnh gan ít tổn thương hơn so với lô mô hình.

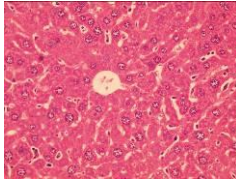
**- Hình thái vi thể gan**



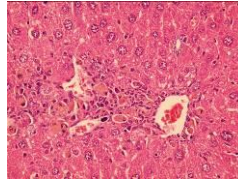
**Ảnh 6:** Hình ảnh vi thể gan chuột lô chứng sinh học (chuột số 1) (HE x 100): Gan bình thường



**Ảnh 7:** Hình ảnh vi thể gan chuột lô mô hình (chuột số 17) (HE x 100): Gan có tổn thương xơ gan, xâm nhập viêm và thoái hóa tế bào gan mức độ vừa (mũi tên)



**Ảnh 8:** Hình ảnh vi thể gan chuột lô uống Silymarin (chuột số 23) (HE x 100): Gan không có xơ gan, thoái hóa và xâm nhập viêm rất nhẹ



**Ảnh 9:** Hình ảnh vi thể gan chuột lô uống Livganic 0,6 g/kg (chuột số 52) (HE x 100): Gan không có xơ gan, có xâm nhập viêm ở khoảng cửa



**Ảnh 10:** Hình ảnh vi thể gan chuột lô uống Livganic 1,8 g/kg (chuột số 50) (HE x 100): Gan không có xơ gan, có xâm nhập viêm nhẹ ở khoảng cửa và thoái hóa nhẹ tế bào gan

Kết quả về giải phẫu bệnh như sau: Không có tổn thương gan ở lô chứng sinh học. CCl<sub>4</sub> gây ra tình trạng xơ gan ở 4/5 mẫu bệnh phẩm với các mức độ khác nhau. Ở lô uống silymarin, chỉ có 1/5 mẫu bệnh phẩm quan sát rõ hình ảnh xơ hóa tế bào gan mức nhẹ. Ở tất cả các mẫu bệnh phẩm của cả 2 lô uống Livganic liều 0,6 g/kg và 1,8g/kg đều không quan sát thấy hình ảnh xơ gan.

**3.2. Kết quả đánh giá chức năng gan thông qua xét nghiệm máu**

**- Hoạt độ ALT, AST, bilirubin, albumin, cholesterol toàn phần trong máu:** Kết quả bảng 3 cho thấy sau 18 tuần tiêm CCl<sub>4</sub> hoạt

độ ALT, AST và nồng độ bilirubin tăng lên rõ rệt nhưng nồng độ albumin và cholesterol lại giảm rõ rệt ở lô mô hình. Thuốc chứng dương silymarin làm giảm hoạt độ ALT, AST, nồng độ bilirubin và tăng cholesterol có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình nhưng sự tăng albumin khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Livganic cả hai liều đều không làm giảm hoạt độ ALT, AST, nồng độ bilirubin có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình nhưng lại làm tăng nồng độ albumin, cholesterol có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học.

**Bảng 3. Ảnh hưởng của thuốc thử đến hoạt độ AST, ALT và nồng độ bilirubin, albumin, cholesterol toàn phần**

Lô	n	AST ( $\bar{X} \pm SE$ , mmol/L)	ALT ( $\bar{X} \pm SE$ , mmol/L)	Albumin ( $\bar{X} \pm SE$ , g/dL)	Bilirubin ( $\bar{X} \pm SE$ , mmol/L)	Cholesterol ( $\bar{X} \pm SE$ , mmol/L)
Lô 1: Chứng sinh học	10	172,2 ± 10,1	74,0 ± 5,8	3,09 ± 0,10	1,33 ± 0,11	2,96 ± 0,15
Lô 2: Mô hình	10	305,4 ± 50,2*	152,2 ± 29,2*	2,51 ± 0,08***	1,74 ± 0,12*	2,09 ± 0,11***
Lô 3: Chứng dương silymarin	10	260,2 ± 33,3*	144,6 ± 17,7**	2,78 ± 0,13	1,29 ± 0,16 <sup>Δ</sup>	3,15 ± 0,31 <sup>ΔΔ</sup>
Lô 4: Livganic 0,6 g/kg	13	289,7 ± 31,5**	144,2 ± 10,9***	2,82 ± 0,07* <sup>Δ</sup>	2,02 ± 0,17*	2,45 ± 0,10* <sup>Δ</sup>
Lô 5: Livganic 1,8 g/kg	16	286,1 ± 30,1*	143,1 ± 18,3*	3,03 ± 0,05 <sup>ΔΔ</sup> <sub>Δ</sub>	1,79 ± 0,20	2,54 ± 0,13 <sup>Δ</sup>

Chú thích: \*, \*\*, \*\*\*: Khác biệt so với Chứng sinh học với p < 0,05; 0,01; 0,001

<sup>Δ, ΔΔ, ΔΔΔ</sup>: Khác biệt so với Mô hình với p < 0,05; 0,01; 0,001

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tác dụng của Livganic liều 0,6 g/kg và của liều 1,8 g/kg ở tất cả các chỉ số trong bảng 3.

#### - Công thức máu:

**Bảng 4. Ảnh hưởng của thuốc thử lên một số chỉ số huyết học**

Lô	n	Số lượng BC ( $\bar{X} \pm SE$ , G/L)	Số lượng hồng cầu ( $\bar{X} \pm SE$ , G/L)	Số lượng huyết sắc tố ( $\bar{X} \pm SE$ , g/L)
Lô 1: Chứng sinh học	10	4,43 ± 0,41	8,11 ± 0,10	12,26 ± 0,18
Lô 2: Mô hình	10	7,22 ± 0,92*	6,52 ± 0,25***	10,03 ± 0,32***
Lô 3: Chứng dương silymarin	10	5,82 ± 0,66	6,66 ± 0,39**	10,56 ± 0,49**
Lô 4: Livganic 0,6 g/kg	13	6,87 ± 0,78*	7,30 ± 0,21 <sup>Δ</sup>	11,22 ± 0,33 <sup>Δ</sup>
Lô 5: Livganic 1,8 g/kg	16	5,02 ± 0,42 <sup>Δ</sup>	7,76 ± 0,27 <sup>ΔΔ</sup>	12,07 ± 0,41 <sup>ΔΔ</sup>

Chú thích: \*, \*\*, \*\*\*: Khác biệt so với Chứng sinh học với p < 0,05; 0,01; 0,001

<sup>Δ, ΔΔ, ΔΔΔ</sup>: Khác biệt so với Mô hình với p < 0,05; 0,01; 0,001

Kết quả ở bảng 4 cho thấy CCl<sub>4</sub> làm gia tăng số lượng bạch cầu, làm giảm số lượng hồng cầu và huyết sắc tố có ý nghĩa thống kê ở lô mô hình so với lô chứng sinh học. Silymarin có xu hướng làm cải thiện cả 3 chỉ số trên nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Livganic liều 0,6 g/kg làm tăng số lượng hồng

cầu và số lượng huyết sắc tố có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình, tuy nhiên không làm giảm số lượng bạch cầu có ý nghĩa thống kê. Livganic liều 1,8 g/kg làm cải thiện có ý nghĩa thống kê cả 3 chỉ số trên so với lô mô hình, nhưng không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học.

### 3.3. Ảnh hưởng lên các chỉ số đánh giá mức độ xơ gan

**Bảng 5. Ảnh hưởng của thuốc thử lên hàm lượng hydroxyprolin và lượng collagen typ IV**

Lô	n	Hydroxyprolin ( $\bar{X} \pm SE$ , mg/g)	Collagen typ IV ( $\bar{X} \pm SE$ , %)
Lô 1: Chứng sinh học	10	336,3 ± 19,6	0,1205 ± 0,0056
Lô 2: Mô hình	10	553,4 ± 29,1***	6,3441 ± 0,2879***
Lô 3: Chứng dương silymarin	10	505,3 ± 37,1**	6,3536 ± 0,9556***
Lô 4: Livganic 0,6 g/kg	13	512,7 ± 23,2***	5,7145 ± 0,6265***
Lô 5: Livganic 1,8 g/kg	16	497,0 ± 23,6***	5,3212 ± 0,5392***

Chú thích: \*, \*\*, \*\*\*: Khác biệt so với Chứng sinh học với p < 0,05; 0,01; 0,001

Kết quả ở bảng 5 cho thấy CCl<sub>4</sub> làm gia tăng rõ rệt lượng hydroxyprolin và collagen typ IV ở lô mô hình so với lô chứng sinh học. Thuốc chứng dương silymarin có xu hướng làm giảm hydroxyprolin tuy nhiên sự khác biệt không có ý

nghĩa thống kê, nhưng không làm thay đổi lượng collagen typ IV. Livganic cả hai liều đều có xu hướng làm giảm lượng hydroxyprolin và collagen typ IV nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình.

#### IV. BÀN LUẬN

Mô hình viêm gan mạn và xơ gan thực nghiệm được tiến hành trên nhiều loại động vật khác nhau (chuột nhắt, chuột cống, ...), với nhiều phương pháp khác nhau: sử dụng hóa chất như carbon tetrachlorid, thioacetamid, dimethylnitrosamin, d-galactosamin, rượu, hoặc sử dụng các biện pháp như thắt đường mật, sử dụng chuột đột biến gen. Trong các phương pháp này, CCl<sub>4</sub> là hóa chất được sử dụng rộng rãi trên thế giới để gây mô hình xơ gan thực nghiệm. Tuy nhiên, các y văn trên thế giới có nhiều bất đồng về liều dùng, thời gian sử dụng, tỷ lệ động vật chết được báo cáo khi sử dụng CCl<sub>4</sub> để gây mô hình xơ gan. Vì vậy, sau khi tham khảo tham khảo số liệu của Nhung Hai Trung và cộng sự [5] trên chuột nhắt trắng chủng Swiss tại Việt Nam, chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu thử và quyết định sử dụng CCl<sub>4</sub> liều 1 mL/kg (hai lần mỗi tuần, cách nhau 3 ngày), trong 18 tuần để gây xơ gan. Silymarin là thuốc được sử dụng để làm đối chứng, đây là một trong số ít các thuốc được cấp phép hiện nay trong điều trị các bệnh lý tổn thương gan.

Xơ gan là một tình trạng bệnh lý bệnh lý phức tạp không chỉ tại gan mà còn ảnh hưởng tới các cơ quan, bộ phận khác trong cơ thể. Để đánh giá tác dụng của viên nén Livganic, các chỉ số đã được sử dụng nhằm biểu thị những hội chứng, triệu chứng thường gặp trong bệnh lý viêm gan xơ gan như: Hội chứng suy gan (giảm albumin máu, cholesterol máu), hội chứng hủy hoại tế bào gan (tăng ALT, AST), hội chứng thiếu máu. Ngoài ra để khẳng định rõ tình trạng xơ gan, chỉ số về hình ảnh đại thể, giải phẫu bệnh vi thể và các chỉ số liên quan tới hình thành xơ gan (collagen, hydroxy prolin) được sử dụng trong nghiên cứu này.

Kết quả nghiên cứu cho thấy CCl<sub>4</sub> gây chết khoảng 37,5% và gây ra tình trạng xơ gan rõ rệt ở lô mô hình. Chuột chết chủ yếu được quan sát ở giai đoạn cuối của nghiên cứu, điều này dẫn tới có thể giả định rằng nhiều khả năng chuột chết có liên quan tới tình trạng xơ gan nặng nề. Tình trạng xơ gan được thể hiện qua hầu hết các chỉ số nghiên cứu. Thuốc đối chứng silymarin cũng một phần thể hiện được tác dụng làm hạn chế xơ gan trên mô hình này. Như vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy đây là một mô hình đáng tin cậy để đánh giá tác dụng của các sản phẩm dự kiến có tác dụng hạn chế xơ gan.

**Ảnh hưởng của Livganic lên sự hủy hoại tế bào gan:** Bất cứ tổn thương nào trên gan dù

diễn biến cấp tính hay mạn tính đều có thể gây ra tình trạng hủy hoại tế bào gan. Tình trạng hủy hoại tế bào gan dẫn tới hàng loạt các hệ quả tiếp theo như suy tế bào gan, xơ hóa gan. Tăng hoạt độ của hai enzym ALT và AST biểu thị cho tình trạng tổn thương màng tế bào gan. Khi sử dụng CCl<sub>4</sub>, gốc tự do CCl<sub>3</sub>, sản phẩm chuyển hóa của CCl<sub>4</sub> thông qua cytochrom oxidase, là nguyên nhân gây ra tình trạng tổn thương tế bào gan và làm tăng hoạt độ ALT, AST [7]. Kết quả nghiên cứu chỉ ra silymarin và Livganic cả hai liều đều có xu hướng làm giảm hoạt độ ALT, AST nhưng không có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô mô hình. Hơn nữa, sự gia tăng ALT, AST ở lô mô hình tương ứng là 1,77 lần và 2,06 lần so với ở lô chứng sinh học, giá trị này là không quá cao, gợi ý rằng đây có thể là giai đoạn cuối của xơ gan trên chuột. Đây cũng là lý do có thể dẫn tới không quan sát được tác dụng rõ rệt của thuốc trên nồng độ ALT, AST trên bệnh lý gan mạn tính. Như vậy, có sự phù hợp nhất định giữa kết quả nghiên cứu này so với kết quả nghiên cứu trước đó đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào gan của sản phẩm Livganic trên mô hình tổn thương gan cấp tính bằng paracetamol [4].

**Ảnh hưởng của Livganic lên chức năng gan:** Hủy hoại tế bào xảy ra trong thời gian dài dẫn tới tình trạng xơ hóa gan và làm suy giảm chức năng của tế bào gan. Suy giảm chức năng tế bào gan xảy ra từ từ và biểu hiện muộn trong bệnh lý xơ gan, do vậy trong nghiên cứu này, Livganic và thuốc đối chứng được sử dụng ngay từ đầu và kéo dài 18 tuần nhằm chứng minh rõ rệt hơn tác dụng lên cải thiện các chỉ số đánh giá suy tế bào gan. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ albumin, cholesterol, số lượng hồng cầu, số lượng huyết sắc tố, nồng độ bilirubin đều được cải thiện có ý nghĩa thống kê ở lô uống Livganic so với lô mô hình. Một số chỉ số như nồng độ albumin, số lượng huyết sắc tố được phục hồi tương tự như nhóm chứng sinh học. Livganic liều cao có xu hướng có tác dụng tốt hơn liều thấp và tốt hơn so với silymarin 200mg/ngày.

**Ảnh hưởng của Livganic lên tỷ lệ chuột chết, hình thái đại thể và vi thể của gan:** CCl<sub>4</sub> là hóa chất có độc tính cao khi sử dụng trên chuột nhắt trắng, phần lớn liên quan tới tổn thương gan của hóa chất này [7]. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ chuột sống sót ở lô mô hình tương đối thấp (62,5%) so với nghiên cứu trước đó được thực hiện tại Việt Nam (85,71%) [5]. Lý do có thể được giải thích thông qua thời gian nghiên

cứ 18 tuần so với 11 của nghiên cứu trước đây. Kết quả nghiên cứu cho thấy Livganic cả hai liều đều cải thiện rõ rệt tỷ lệ sống sót sau 18 tuần, kết quả này phù hợp với những tác dụng hạn chế tổn thương gan và phục hồi chức năng của tế bào gan của sản phẩm. Khi quan sát trên đại thể, hầu hết các mẫu gan ở lô mô hình thể hiện các tổn thương có thể quan sát bằng mắt thường như gan bạc màu, mất độ bóng và xuất hiện các khối xơ trên bề mặt. Trong khi đó, hình ảnh gan được cải thiện rõ rệt trong các lô sử dụng Livganic. Hình ảnh mô bệnh học thông qua nhuộm HE được thực hiện nhằm đánh giá rõ ràng hơn tổn thương gan ở chuột. Kết quả cho thấy trên toàn bộ các mẫu hình ảnh mô bệnh học ở 2 lô uống Livganic, không quan sát rõ hình ảnh xơ gan. Kết quả này cũng phù hợp với những bàn luận trước đó về tác dụng rõ rệt của Livganic lên chức năng gan.

**Ảnh hưởng của Livganic lên mức độ xơ hóa gan:** Để khẳng định tình trạng xơ gan xảy ra, bên cạnh đánh giá về mô bệnh học, một trong những phương pháp quan trọng là xác định sự có mặt của collagen và hàm lượng hydroxyprolin trong gan [5] [9]. Collagen được hình thành song song với quá trình hủy hoại tế bào gan, là hậu quả của quá trình tập hợp các tế bào viêm, tiểu cầu, tế bào kupffer giải phóng các cytokin và yếu tố gây kích hoạt sự hình thành các tế bào sợi, tăng sinh mô liên kết. Hydroprolin là một chỉ số gián tiếp đánh giá sự hình thành và có mặt của collagen trong gan. Kết quả nghiên cứu cho thấy CCl<sub>4</sub> làm gia tăng rõ rệt hàm lượng collagen và hydroxyprolin trong gan, phản ánh sự hiện hữu của tình trạng xơ gan. Livganic cả 2 liều đều có xu hướng làm giảm collagen typ IV và hydroxyprolin nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Như vậy có thể thấy rằng tình trạng xơ hóa vẫn xảy ra ở tất cả các lô chuột được tiêm CCl<sub>4</sub> sau 18 tuần, mặc dù mức độ tổn thương và suy giảm chức năng tế bào có được cải thiện bởi việc dùng thuốc nghiên cứu.

## V. KẾT LUẬN

Livganic liều 0,6 g/kg và 1,8 g/kg có tác dụng trên mô hình xơ gan gây ra do CCl<sub>4</sub> thể hiện qua: Làm giảm tỷ lệ chuột chết, làm cải thiện hình ảnh đại thể và giải phẫu bệnh vi thể, làm hạn chế gia tăng trọng lượng gan; cải thiện chức năng gan (làm tăng albumin và tăng cholesterol); làm tăng số lượng hồng cầu và số lượng huyết sắc tố so với lô mô hình. Liều 1,8 g/kg còn có tác dụng hạn chế gia tăng bạch cầu trong máu ngoại vi có ý nghĩa thống kê so với lô

mô hình. Livganic cả hai liều đều có xu hướng làm giảm ALT, AST, hạn chế gia tăng bilirubin, làm giảm hydroxyprolin và collagen typ IV so với lô mô hình tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Tác dụng của Livganic trên mô hình xơ gan gây ra do CCl<sub>4</sub> trên chuột nhắt trắng là rõ rệt hơn so với silymarin 200 mg/kg.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Natascha Roehlen, Emilie Crouchet, Thomas F Baumert (2020).** Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*, 9(4):875.
- Nguyen Phuc Thai, Le Van Trung, Nguyen Khắc Hai and Le Huynh (1998).** Protective efficacy of *Solanum hainanense* Hance during hepatotoxicity in male mice with prolonged and small oral doses of trinitrotoluene. *J Occup Health*, 40: 276-278.
- Hamoud Hussein Al – Faqeh, Bala Yauri Muhammad, Emad Mhohamed Nafie and Anuar Khorshid (2010).** The effect of *Eurycoma longifolia* Jack (Tongkat Ali) on carbon tetrachloride – induced liver damage in rats. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 8, No. 2, 71-84.
- Nguyễn Trọng Thông, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Phương Thanh, Hoàng Anh Thư, Nguyễn Duy Như, Phạm Ngọc Bách, Ngô Thị Thủy (2012).** Tác dụng bảo vệ gan của viên nén bao film giải độc gan Tuệ linh (Livganic) trên mô hình tổn thương gan bằng paracetamol ở chuột nhắt trắng. *Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc*, 4: 137 – 140.
- Nhung Hai Truong, Nam Hai Nguyen, Trinh Van Le, Ngoc Bich Vu, Nghia Huynh, Thanh Van Nguyen, Huy Minh Le, Ngoc Kim Phan, and Phuc Van Pham (2016).** Comparison of the Treatment Efficiency of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation via Tail and Portal Veins in CCl<sub>4</sub>-Induced Mouse Liver Fibrosis. *Stem Cells International Volume*, Article ID 5720413.
- Liu, Q., Liu, Q., Lei, X., Cao, Z., Zhang, J., Kuang, T., Liu, G., Fang, Y., Qian, K., Fu, J., Du, H., Yan, L., Xiao, Z., Li, C. and Xu, X. (2020).** Protective effect of oil from *Cornus wilsoniana* fruits against carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in mice. *Food & Nutrition Research*, 64.
- Weber LW, Boll M, Stampfl A (2003).** Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: Carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit. Rev. Toxicol.* 33, 105-136.
- Ol'ga Otrubová, Ladislav Turecký, Ol'ga Uličná, Pavol Janega, Ján Luha and Jana Muchová (2018).** Therapeutic effects of N-acetyl-L-cysteine on liver damage induced by long-term CCl<sub>4</sub> administration. *Gen. Physiol. Biophys*, 37, 23-31.
- Shu Dong, Qi-Long Chen, Ya-Nan Song, Yang Sun, Bin Wei, Xiao-Yan Li, Yi-Yang Hu, Ping Liu, Shi-Bing Su (2016).** Mechanisms of CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis with combined transcriptomic and proteomic analysis. *Toxicological Sciences*, 41, 561-572.

# HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH DẬY THÌ SỚM BẰNG TRIPTORELIN TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA XANH PÔN

Ngô Thị Thu Hương<sup>1,2</sup>

## TÓM TẮT

Dậy thì sớm ở trẻ em được coi là một bệnh cần được phát hiện sớm và điều trị sớm để tìm nguyên nhân gây bệnh và giảm ảnh hưởng đến chiều cao cuối của trẻ khi trưởng thành cũng như nguy cơ bị xâm hại tình dục, quan hệ tình dục sớm, tránh lo lắng và có thể gây ảnh hưởng đến quá trình phát triển tâm lý và học tập của trẻ. **Mục tiêu:** Nhận xét kết quả điều trị bệnh dậy thì sớm tại bệnh viện đa khoa Xanh – pôn. **Đối tượng nghiên cứu:** 89 trẻ được chẩn đoán dậy thì sớm trung ương được điều trị tại bệnh viện đa khoa Xanh pôn. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả - cắt ngang, theo dõi dọc trong 1 năm (6/2018 -5/2019) **Kết quả:** Không có trẻ trai nào trong đề tài nghiên cứu. 100% số trẻ gái có tuyến vú phát triển ở giai đoạn Tanner 2 trở lên. Lòng mu phát triển ở P2: 23,6%. Có kinh nguyệt: 2,2%. DTSTƯ vô căn chiếm 98,9%. Có 1 trẻ gái do nguyên nhân u não. Kinh nguyệt chấm dứt sau mũi tiêm đầu tiên. Ngừng phát triển tuyến vú, lòng mu, kích thước tử cung sau điều trị. Nồng độ LH, FSH và estradiol ở thời điểm chẩn đoán có tăng nhẹ và các hằng số hormon sinh dục trở về giới hạn bình thường theo tuổi trong quá trình điều trị. Sự tăng trưởng chiều cao tốt hơn ở nhóm chẩn đoán sớm trước 8 tuổi so với nhóm điều trị sau 8 tuổi và đã có kinh nguyệt. **Kết luận:** Thuốc Triptorelin điều trị cho trẻ DTS có kết quả tốt nhưng cần chẩn đoán sớm trước 8 tuổi, để tránh ảnh hưởng đến chiều cao, rối loạn nội tiết và tâm lý của trẻ.

**Từ khóa:** dậy thì sớm, triptorelin,

## SUMMARY

### EVALUATING THE EFFICACY OF TREATMENT IN PATIENTS WITH CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY IN SAINT PAUL HOSPITAL

Central Precocious Puberty (CPP) is a disease that has to be diagnosed and treated at an early stage to find causes. CPP can compromise final adult height and limitation adult stature, sexual abuse and trigger psychological disturbances. **Aims:** To evaluate the results of treatment CPP disease in Saint Paul hospital. **Methods:** Cross sectional descriptive retrospective study on 89 children diagnosed of precocious puberty and treated for one year in Saint Paul hospital from June 2018 to May 2019. **Results:** No boys found in this study. 100% girls have breast development in stage Tanner 2. 23,6% pubic hair development P2. 2,2% menarche. Idiopathic CPP in

girl: 98,9%. One girl has a pituitary adenoma. The secondary sex characteristics were almost reducing or suppressive, the menarche was disappeared after one month of treatment. Basal LH, FSH, Esstra diol at time of diagnosis CPP increased but almost dropped after treatment. The height velocity of patients group under 8 years old is better than in patients over 8 years old with menarche. **Conclusion:** Treatment with triptoreline has good result but need to be diagnosed and treated before the age of 8 to avoid influences on final adult height and emotional distress.

**Keywords:** Central precocious Puberty, triptoreline

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh dậy thì sớm ở trẻ em ngày càng tăng ở các nước đang phát triển, bệnh cần được phát hiện sớm và điều trị sớm để tìm nguyên nhân gây bệnh. Theo nghiên cứu của Nguyễn Phú Đạt 2002[1], tỷ lệ DTS ở trẻ gái 12% ở cộng đồng. Một nghiên cứu tại Hà Nội của quận Hoàn Kiếm 2019, DTS ở trẻ gái là 19,7%. Nghiên cứu Lê Ngọc Duy 2018 [2] tỷ lệ DTS ở trẻ gái trước 8 tuổi là 35,9% nghiên cứu ở bệnh viện Nhi trung ương. Nghiên cứu, ở Hàn Quốc năm 2019 tỷ lệ trẻ được chẩn đoán DTS năm 2014 ở trẻ gái là 415,3/100.000, trẻ trai là 14,7/100.000 [3]. Bệnh có thể nguy hiểm nếu do các u não gây nên hoặc các u tuyến thượng thận, u sinh dục. DTS trung ương nếu không điều trị gây cốt hoá xương sớm khiến trẻ bị thấp khi trưởng thành, chức năng sinh sản hoàn thiện sớm, trẻ dễ có nguy cơ bị xâm hại tình dục, quan hệ tình dục sớm dẫn đến mang thai ngoài ý muốn và phá thai khi còn quá nhỏ tuổi. Do thay đổi nhanh chóng của cơ thể khác biệt với các bạn cùng lớp làm cho trẻ hoang mang, lo lắng và có thể ảnh hưởng đến quá trình phát triển tâm lý và học tập. Khoa nhi của bệnh viện đa khoa Xanh Pôn là đầu ngành của chuyên khoa Nhi Hà Nội, ba năm nay đã khám chẩn đoán và điều trị DTS cho trẻ em ở Hà Nội, số lượng bệnh nhân được điều trị tăng lên rõ rệt. Sau thời gian điều trị, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu "Nhận xét hiệu quả điều trị bệnh dậy thì sớm ở trẻ em tại bệnh viện đa khoa Xanh Pôn" nhằm góp phần đánh giá hiệu quả điều trị, giúp cho công tác chăm sóc sức khỏe của trẻ tốt hơn.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** 89 trẻ được chẩn đoán dậy thì sớm đang điều trị trên 12 tháng tại khoa Nhi tổng hợp bệnh viện đa khoa Xanh pôn.

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Thị Thu Hương

Email: thuhuong@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 3.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 5.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

**Phương pháp nghiên cứu:**

**Phương pháp:** tiến cứu mô tả loạt ca bệnh. Đối chiếu triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm trước và sau điều trị bằng Triptorelin trong thời gian 1 năm.

**Thời gian:** 1 năm (6/2018- 5/2019)

Chỉ số nghiên cứu: Tuổi của trẻ được tính theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO) 2006. Cân nặng, dùng cân Tanita, kết quả ghi theo kg và với 1 số lẻ. Đo chiều cao đứng bằng thước microtoise, kết quả thu được theo cm với 1 số lẻ. Nghiên cứu sử dụng bảng chuẩn của tổ chức y tế thế giới WHO 2007 trong đánh giá chỉ số BMI theo tuổi và cân nặng theo tuổi. Nhận định các dấu hiệu lâm sàng, các dấu hiệu sinh dục phát triển tuyến vú và lông mu, theo Tanner. Kinh nguyệt.

Các thời điểm đánh giá: trước điều trị, sau 6 tháng và mỗi năm tiếp theo đến khi ngừng điều trị.

- T0 = bắt đầu điều trị: đo chiều cao, cân nặng khi chẩn đoán

- T1 = 6 tháng điều trị: đo chiều cao, cân nặng của tháng thứ 7 (tiêm thuốc mũi thứ 1 đến – mũi tiêm của tháng thứ 7, đo chiều cao lần 2)

- T2= 6 tháng điều trị tiếp theo: chiều cao, cân nặng của tháng thứ 13 mũi tiêm thứ 7 – đến mũi tiêm thứ 13 (đo lại chiều cao)

- T3= 6 tháng điều trị tiếp theo: chiều cao, cân nặng của tháng thứ 19 – đến mũi tiêm của

tháng thứ 19 (đo chiều cao kiểm tra)

- T4= 6 tháng điều trị tiếp theo: chiều cao, cân nặng của tháng thứ 24 – đến mũi tiêm của tháng thứ 24 (đo chiều cao kiểm tra)

Các xét nghiệm thực hiện tại khoa Hóa sinh bệnh viện đa khoa Xanh pôn.

**Phương pháp xử lý số liệu:** theo phần mềm SPSS 20.0, tính trung bình và độ lệch chuẩn.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Trong 1 năm nghiên cứu có 89 trẻ nữ dậy thì sớm trung ương được điều trị định kỳ tại khoa Nhi tổng hợp bệnh viện đa khoa Xanh Pôn. Trẻ được điều trị sớm nhất là khi 3 tuổi 4 tháng và muộn nhất là 8 tuổi 9 tháng.

**Bảng 1: Phân bố theo tuổi và giới của nhóm nghiên cứu**

Đặc điểm tuổi	Trẻ gái (n = 89)
Tuổi bắt đầu dậy thì ( $\bar{X} \pm SD$ ) (tuổi)	7,04 ± 1,12
Tuổi chẩn đoán ( $\bar{X} \pm SD$ ) (tuổi)	7,81±1,47

**Nhận xét:** Dậy thì sớm trung ương xuất hiện ở lứa tuổi từ 3 tuổi 4 tháng đến 8 tuổi 9 tháng với tuổi chẩn đoán trung bình ở trẻ gái khoảng 7,8 tuổi. Không có trẻ trai điều trị dậy thì sớm tại khoa đủ thời gian nghiên cứu.

**Bảng 2. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng trước và trong quá trình điều trị**

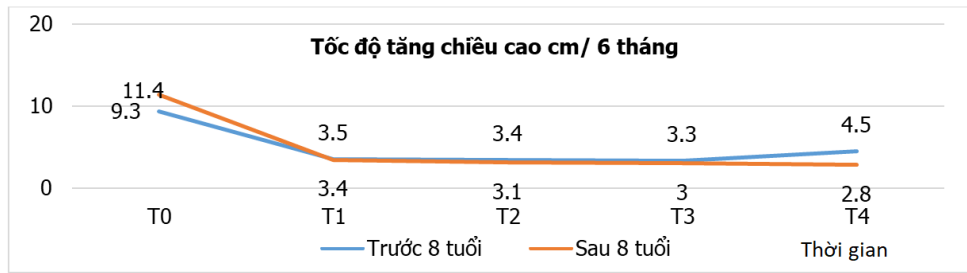
Triệu chứng	Mức độ	T0	T1	T2	T3	T4
		n=89	n=89	n=89	n=52	n=34
Phát triển tuyến vú	B1	0	19	19	11	9
	B2	78	62	63	37	24
	B3	10	7	6	4	1
	B4	1	1	1	0	0
Phát triển của lông mu	P1	66	66	64	43	29
	P2	21	21	23	9	5
	P3	2	2	2	0	0
Dịch nhầy âm đạo	Có	19	0	0	0	0
	Không	70	0	0	0	0
Kinh nguyệt	Có	2	0	0	0	0
	Không	87	0	0	0	0

**Nhận xét:** Tác dụng giảm sự phát triển các đặc tính sinh dục phụ thứ phát được thể hiện rõ trên sự phát triển tuyến vú, phát triển lông mu và dịch nhầy âm đạo ngay sau 6 tháng. Kinh nguyệt ngừng ngay sau mũi tiêm đầu tiên ở 2 trẻ gái.

**Bảng 3. Sự thay đổi chiều cao của trẻ sau điều trị**

Thời gian	Trước 8 tuổi		Sau 8 tuổi		Tổng
	n	Xtb (cm)	n	Xtb (cm)	
T0	21	9,3	68	11,4	89
T1	21	3,5	68	3,4	89
T2	21	3,4	68	3,1	89
T3	15	3,3	37	3,0	52
T4	3	4,5	31	2,8	34

**Nhận xét:** Có 21 trẻ được chẩn đoán DTS trước 8 tuổi chiếm tỷ lệ 23,6%, trẻ chẩn đoán sau 8 tuổi cao hơn với tỷ lệ 76,4%.



**Biểu đồ:** Sự thay đổi tốc độ tăng trưởng ở nhóm điều trị trước 8 tuổi và sau 8 tuổi

**Nhận xét:** Sự thay đổi tốc độ chiều cao của nhóm điều trị trước 8 tuổi tốt hơn nhóm chẩn đoán muộn sau 8 tuổi.

**Bảng 4. Tình trạng dinh dưỡng khi chẩn đoán và sau điều trị 1 năm**

Tình trạng dinh dưỡng theo BMI/ tuổi	BMI/ Tuổi	Trước điều trị		Sau điều trị 1 năm	
		N	%	N	%
Bình thường	-2SD đến + 1 SD	61	68,5	68	77,4
Thừa cân	> +1SD đến ≤+2 SD	25	28,1	19	21,3
Béo phì	> +2SD	3	3,4	2	2,2
<b>Tổng</b>		<b>89</b>	<b>100</b>	<b>89</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Phần lớn trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường khi chẩn đoán bệnh chiếm tỷ lệ 68,5%, thừa cân: 28,1%, béo phì 3,4%. Không có trường hợp nào suy dinh dưỡng (<-2SD). Sau điều trị, tỷ lệ thừa cân, và béo phì có giảm, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 6. Sự thay đổi giá trị FSH, LH và Estradiol trước điều trị và sau thời gian điều trị**

Nồng độ	Thời gian điều trị				
	T0	T1	T2	T3	T4
FSH (mIU/mL)	3,01 ± 2,88	1,09± 0,56	1,12± 0,33	0,93± 0,35	1,02± 0,67
LH (mIU/mL)	1,92 ± 0,76	0,28± 0,14	0,34± 0,11	0,29± 0,13	0,26± 0,34
Estradiol (pg/ml)	11,71 ± 9,67	< 10	< 10	<10	<10
<b>Tổng</b>	<b>89</b>	<b>89</b>	<b>89</b>	<b>52</b>	<b>34</b>

**Nhận xét:** Giá trị FSH, LH và estradiol có tăng nhẹ ở thời điểm chẩn đoán bệnh, sau điều trị 6 tháng và trong quá trình theo dõi, các chỉ số đều ở giới hạn bình thường theo lứa tuổi.

**Bảng 7 Sự thay đổi tử cung và tuổi xương khi chẩn đoán và sau thời gian điều trị 1 năm**

Xét nghiệm	T0		T2	
	N= 89	x —	N =89	x —
Siêu âm kích thước tử cung-chiều cao < 30 mm	21	28,79mm	49	27,21mm
Siêu âm kích thước tử cung- chiều cao 30 mm	68	33,37mm	40	31,5mm
Siêu âm buồng trứng có nang trứng	4		2	
Tử cung có niêm mạc	2		0	
Tuổi xương tăng hơn tuổi thực	89			

**Nhận xét:** Sự thay đổi của tử cung trên siêu âm khi chẩn đoán bệnh đều tăng trên 30mm so với bình thường, có 4 trường hợp có nang trứng nhỏ rải rác và 2 trường hợp có niêm mạc tử cung. Sau khi điều trị 1 năm, giá trị siêu âm tử cung < 30mm có tăng lên là 49/89 và 2 trường hợp có ghi nhận nang trứng, không có trường hợp nào có niêm mạc tử cung. Tuổi xương đều tăng 100% các trường hợp khi chẩn đoán bệnh.

**Bảng 8. Các tác dụng phụ của thuốc triptorelin trong điều trị**

Tác dụng	n
Ap xe tại vị trí tiêm	1
Dị ứng - mề đay	3
Sốc thuốc	0

Xuất hiện ra máu âm đạo sau tiêm mũi đầu	5
--	---

**Nhận xét:** Có 5 trẻ sau tiêm mũi đầu có phản ứng sau tiêm có xuất hiện ít dịch nhầy hồng trong tháng đầu, những tháng sau không có. Có 3 trẻ có báo mẩn ngứa trên da. Có 1 trường hợp trẻ có áp xe nhẹ tại vị trí tiêm sau điều trị ổn định.

**IV. BÀN LUẬN**

Sau khi điều trị và theo dõi trên 12 tháng đến 24 tháng, chúng tôi nhận thấy tuổi khởi phát DTSTU có thể gặp ở mọi lứa tuổi. Ở trẻ gái tuổi khởi phát dậy thì sớm nhỏ nhất 3 tuổi 4 tháng, lớn nhất là 8 tuổi 9 tháng, tuổi khởi phát dậy thì trung bình là 7,04 ± 1,12 tuổi và tuổi chẩn đoán

là  $7,81 \pm 1,47$  tuổi. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác, tại Pháp, khi nghiên cứu 493 trẻ gái DTSTU trong thời gian từ 1981 đến 2012, Giabicani thấy có 59,8% trẻ được chẩn đoán ở độ tuổi từ 7 đến 8 tuổi[4]. Các triệu chứng phát triển tuyến vú theo Tanner phần lớn trẻ vẫn giữ nguyên, có một số trẻ thì có giảm mức độ từ B3 xuống B2, mức độ B4 thì hầu như không thay đổi sau điều trị. Sự thay đổi của lông mu thì không có sự thay đổi theo thời gian điều trị. Dịch nhầy âm đạo và kinh nguyệt thì đã ngừng sau 6 tháng điều trị.

Theo nghiên cứu về sự thay đổi chiều cao của trẻ trước và sau điều trị 12 tháng, chúng tôi nhận thấy trước điều trị ở nhóm trẻ trước 8 tuổi, tốc độ cao trung bình khoảng 9,3cm/ năm. Nhóm trẻ chẩn đoán sau 8 tuổi chiều cao trung bình là 11,4cm/ năm. Sau điều trị 6 tháng, 12 tháng và 18 tháng, sự biến đổi chiều cao của 2 nhóm trước và sau 8 tuổi có giảm. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống nghiên cứu của Võ TT Vy 2016, tại bệnh viện Nhi đồng 2, tốc độ tăng chiều cao từ 7cm/năm xuống còn 5,4cm/ năm. Nghiên cứu năm 2007 ở Trung Quốc tốc độ tăng chiều cao từ 7,8 cm/năm xuống còn 6,1 cm/năm[5].

Sự thay đổi giá trị hormon FSH, LH và estradiol trước điều trị có thay đổi, nồng độ hormon hướng dục trở về mức bình thường theo lứa tuổi. Nồng độ LH, FSH cơ bản và estradiol cơ bản sau điều trị giảm một cách có ý nghĩa từ mức dậy thì là  $1,92 \pm 0,76$  IU/L,  $3,01 \pm 2,88$  IU/L và  $15,71 \pm 11,67$  pg/mL ở thời điểm trước điều trị xuống dưới mức dậy thì sau 6 tháng điều trị với LH  $< 0,3$  IU/L, estradiol  $< 10$  pg/mL và tiếp tục duy trì hằng định trong suốt thời gian điều trị tiếp theo ( $p < 0,05$ ). Giá trị hormon đưa về bình thường so với lứa tuổi đã được tiến hành xét nghiệm test GnRH đánh giá tác dụng của thuốc trong sự ức chế sự hoạt động của trục dưới đồi – tuyến yên – tuyến sinh dục. Nghiên cứu của Lewis và Eugster [6] nghiên cứu trẻ đang được điều trị DTSTU, ghi nhận 59% giá trị LH cơ bản  $< 0,3$  IU/L, sự khác biệt này phụ thuộc rất nhiều vào tuổi chẩn đoán của nhóm trẻ DTS được chẩn đoán và điều trị ban đầu. Kích thích tử cung sau điều trị có thay đổi đáng kể so với trước điều trị. Tuổi xương sau 1 năm điều trị, tốc độ phát triển phù hợp theo sự phát triển của trẻ.

Nghiên cứu chỉ số khối cơ thể (BMI) tăng lên có liên quan với dậy thì sớm, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ thừa cân là 28,1%, béo phì là 3,4% cũng giống như viện nhi trung ương, nghiên cứu của bác sĩ Duy, tỷ lệ béo phì là 7,1%, thừa cân là 22,2%. Theo nghiên cứu của De

Simone cho rằng, tỷ lệ béo phì có độ tuổi DTS sớm hơn so với tuổi bình thường [7].

Tác dụng phụ của thuốc triptorelin trong điều trị ở 89 bệnh nhân, mỗi tháng trẻ đều đến khám và tiêm thuốc tại bệnh viện hoặc ở trung tâm y tế tại nhà, chỉ có 3 trường hợp dị ứng mề đay nhẹ sau tiêm, 1 trường hợp áp xe tại vị trí tiêm và có 5 trường hợp trẻ có ra máu âm đạo sau tiêm mũi đầu. Bệnh cơ địa dị ứng ngày càng tăng lên, thuốc Dipherelin bản chất là 1 protein với cấu tạo là decapeptide tổng hợp có bản chất tương tự giống GnRH tự nhiên, sau khi tiêm có thể phản ứng, tại khoa nhi tổng hợp theo dõi và kiểm tra các trẻ sau tiêm hầu hết các trường hợp mề đay nhẹ sau điều trị thuốc ổn định, trẻ vẫn tiêm tiếp tục và không thấy có phản ứng tiếp theo. 1 trường hợp áp xe vị trí tiêm, xảy ra ở trẻ được tiêm tại nhà. Không có trường hợp nào sốc thuốc xảy ra. Theo tác dụng sinh lý bình thường, khi mới điều trị thì thuốc làm tăng nồng độ FSH và LH trong máu tăng lên kéo theo các hormon steroid (testosteron và dihydrotestosteron) tăng cao hơn gây phản ứng ra huyết âm đạo ở trẻ gái, khi trẻ tiếp tục điều trị thuốc định kỳ hàng tháng thì dấu hiệu này bị ức chế, không có sự hoạt động của các hormon tuyến sinh dục, làm cho dấu hiệu khí hư và ra huyết âm đạo không xuất hiện.

## V. KẾT LUẬN

Cần khám và phát hiện sớm DTSTU trước 8 tuổi để đạt hiệu quả tăng chiều cao và ức chế các đặc tính sinh dục phụ

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Phú Đạt. 2002. Nghiên cứu về tuổi dậy thì của trẻ em và một số yếu tố ảnh hưởng ở một số tỉnh miền Bắc Việt Nam. Luận án tiến sĩ y học
2. Lê Ngọc Duy. 2018. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị dậy thì sớm trung ương. Luận án tiến sĩ y học
3. Ye J.K, Ahreum K, et al. 2019. Incidence and prevalence of central precocious puberty in Korea: An epidemiologic study based on a national database. The journal of pediatrics. 208. 221-228
4. Giabicani. E et al. 2013. Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: A single center study. Plos One. Jul 30, 8 (7). e 70931
5. Yi Ching Tung and al. 2007. The effects of Gonadotropin releasing hormone analogue therapy on girls with Gonadotropin – dependent precocious puberty. Journal forms Med Assoc; 106 (10): 826 -831
6. Lewis K.A, Eugster. E. A. 2009. Experience with the once- yearly histrelin (GnRHa) subcutaneous implant in the treatment of central precocious puberty. Drug Des Devel Ther; 3: 1-5
7. De Simone et al. 1995. Growth charts, growth velocity and bone development in childhood obesity. In J Obes Relat Metab Disord; 19:851- 857

# THỰC TRẠNG KIỂM SOÁT HEN Ở TRẺ EM DƯỚI 5 TUỔI TẠI PHÒNG KHÁM NGOẠI TRÚ BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Nghiêm Thị Mai Sang<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Diệu Thúy<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Kiểm soát hen là vấn đề then chốt trong điều trị và dự phòng hen. Tỷ lệ kiểm soát hen ở trẻ em chưa cao, đặc biệt là kiểm soát hen ở trẻ dưới 5 tuổi. **Mục tiêu:** Đánh giá thực trạng kiểm soát hen ở trẻ dưới 5 tuổi tại phòng khám và tư vấn hen Bệnh viện Nhi Trung Ương. **Đối tượng:** 110 trẻ dưới 5 tuổi được chẩn đoán hen phế quản chưa được điều trị dự phòng hoặc bỏ dự phòng trên 3 tháng được theo dõi dự phòng trong 3 tháng từ tháng 7- 2019 đến tháng 6-2020. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang một loạt ca bệnh. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát hen theo GINA tốt dần theo thời gian điều trị dự phòng 1 tháng và 3 tháng là 30% và 60,9%. Triệu chứng hen ban ngày giảm rõ rệt sau 1 tháng dự phòng là 40,9% và 3 tháng là 22,7%. Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng hen về đêm giảm sau điều trị 1 tháng dự phòng là 36,4%, và sau 3 tháng còn 18,2%. Nhu cầu sử dụng thuốc cắt cơn cũng giảm theo thời gian điều trị sau 1 tháng là 27,3%, sau 3 tháng là 12,7%. Sau 1 tháng điều trị có 10% bệnh nhân còn hạn chế vận động do hen, sau 3 tháng tỷ lệ này là 5,5%. **Kết luận:** Kiểm soát hen theo GINA ở bệnh nhân dưới 5 tuổi đạt hiệu quả cao và tăng dần theo thời gian điều trị dự phòng.

**Từ khóa:** Hen phế quản, trẻ em, kiểm soát hen

## SUMMARY

### ASTHMA CONTROL IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE AT THE VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

**Introduction:** Asthma control play an important role for asthma treatment and prevention. The prevalence of asthma control is still low, especially in children under 5 years old. **Objective:** To evaluate the asthma control in children under 5 years old at the Outpatient Department of Vietnam National Children's Hospital. **Subjects:** 110 children under 5 years old with a diagnosis of naive asthma or withdrawal of treatment over 3 months which were on asthma prevention from 7/2019 to 6/2020. **Methods:** It was a cross-sectional, descriptive study. **Results:** the proportion of asthma control according to GINA guidelines were gradually improved after 1 month and 3 months of asthma prevention, with 30% and 60.9% respectively. The daytime symptoms of asthma showed a significant decreased after 1 month and 3 months, by 40.9% and 22.7% respectively. The

nocturnal asthma symptoms decreased by 36.4% after 1 month and 18.2% after 3 months of prevention. The need for reliever medications also decreased over time, by 27.3% and 12.7% after 1 month and 3 months respectively. After 1 month of prevention, 10% of children showed limited activities caused by asthma and after 3 months was 5.5%. **Conclusion:** Asthma control according to GINA guidelines in children under 5 years old improves by the time of prevention.

**Keywords:** Asthma, children, Asthma control.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản là bệnh viêm mạn tính của đường hô hấp. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi và có xu hướng ngày một gia tăng ở các nước đang phát triển, đặc biệt là ở trẻ em, là gánh nặng không chỉ cho bệnh nhân, gia đình mà toàn xã hội, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh[1]. Kiểm soát hen là vấn đề then chốt trong quản lý điều trị những người bị bệnh hen. "Bệnh hen không thể chữa khỏi nhưng hoàn toàn có thể được kiểm soát", đây là thông điệp trong chẩn đoán và điều trị hen của Tổ chức Toàn cầu phòng chống hen (GINA). Mặc dù không thể điều trị khỏi hen nhưng các biện pháp quản lý hen phù hợp gồm: Thiết lập mối quan hệ đồng hành giữa bác sĩ và bệnh nhân, gia đình trong đa số trường hợp sẽ giúp kiểm soát hen tốt. Mục tiêu của quản lý hen thành công là: đạt được và duy trì kiểm soát triệu chứng hen; duy trì hoạt động bình thường, kể cả gắng sức; duy trì chức năng phổi càng gần với bình thường càng tốt; phòng ngừa cơn hen kịch phát; tránh tác dụng phụ do thuốc hen; phòng ngừa tử vong do hen. Một nội dung cơ bản nhất của quản lý hen đã được GINA nêu rõ là điều trị dự phòng hen phế quản. Điều trị dự phòng được thực hiện ngay cả khi bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng với mục tiêu giúp người bệnh có thể đạt tình trạng sức khỏe tốt, hòa nhập với bạn bè, cộng đồng. Mặc dù GINA liên tục cập nhật về hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng hen phế quản, nhưng tỷ lệ hen được kiểm soát vẫn chưa cao, dao động từ 5-40% [2]. Trẻ em là đối tượng nhạy cảm, đánh giá kiểm soát hen ở trẻ em, nhất là trẻ dưới 5 tuổi còn nhiều khó khăn. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài "Thực trạng kiểm soát hen ở trẻ dưới 5 tuổi tại phòng khám ngoại trú Bệnh viện Nhi Trung Ương" để nhận thức rõ hơn tình trạng kiểm soát hen ở trẻ nhỏ.

<sup>1</sup>Bệnh viện Thanh Nhân,

<sup>2</sup>Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nghiêm Thị Mai Sang

Email: Maisangnghiem@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 10.8.2020

Ngày duyệt bài: 17.8.2020

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Thời gian nghiên cứu:** 01/7/2019 – 30/6/2020.

**2.2. Địa điểm nghiên cứu:** Phòng khám tư vấn hen của Bệnh viện Nhi Trung Ương

**2.3. Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân dưới 5 tuổi được chẩn đoán hen theo GINA 2019. Bệnh nhi được chẩn đoán hen ngắt quãng thường xuyên hoặc hen dai dẳng có chỉ định điều trị dự phòng. Trẻ chưa được dùng thuốc hoặc đã ngừng thuốc dự phòng trước đó ít nhất 3 tháng. Bệnh nhân và bố mẹ bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

**2.4. Thiết kế nghiên cứu:** Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

**2.5. Mẫu nghiên cứu:** Chọn mẫu thuận tiện.

**2.6. Quy trình nghiên cứu.** Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được tiến hành thăm khám lâm sàng và khai thác tiền sử, bệnh sử, chẩn đoán mức độ nặng của bệnh hen.

Các trẻ đều được chỉ định dự phòng hen bằng Flixotide (FP). Mỗi trẻ được mời tham gia nghiên cứu 3 lần (Lần thăm khám ban đầu, sau 1 tháng, sau 3 tháng điều trị dự phòng)

Đánh giá mức độ kiểm soát hen theo GINA.

**2.7. Phân tích số liệu:** Nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0. Các kết quả được tính theo thuật toán thống kê y học với  $p < 0,05$  là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

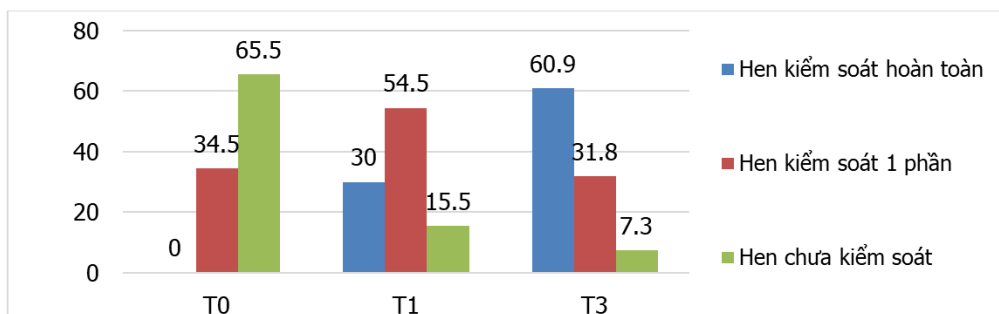
Trong thời gian từ tháng 7 năm 2019 đến tháng 6 năm 2020, có 110 bệnh nhân đến khám và điều trị dự phòng hen đủ tiêu chuẩn được mời tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân được khám tại 3 thời điểm T0 (thời điểm ban đầu), T1 (tái khám sau 1 tháng), T3 (tái khám sau 3 tháng).

**Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm	n	%
Tuổi (năm)	Trung vị Min- Max	4 2 - 5
Giới	Nam	72 65,5
	Nữ	38 34,5
Nơi sống	Thành phố	56 51,4
	Nông thôn	54 48,6
Điều trị dự phòng	Chưa điều trị	56 50,9
	Bỏ thuốc hơn 3 tháng	54 49,1
<b>Tổng</b>	<b>110</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Tuổi trung vị trong nghiên cứu là 4 tuổi, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 2 tuổi, lớn nhất là 5 tuổi. Trẻ nam chiếm tỷ lệ 65,5%; Tỷ lệ nam/ nữ là: 1,9/1. Trong số bệnh nhân nghiên cứu có 50,9% chưa điều trị dự phòng và 49,1% bỏ thuốc điều trị dự phòng trên 3 tháng.

Đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng hen phổ biến ở trẻ dưới 5 tuổi



**Biểu 3.1. Tỷ lệ kiểm soát hen theo GINA theo thời gian điều trị**

**Nhận xét:** Sau 3 tháng, mức độ kiểm soát hen hoàn toàn tăng dần, lần lượt theo thứ tự T0, T1, T3 là 0%, 30% và 60,9%. Hen chưa kiểm soát giảm từ 65,5% ở T0 xuống 7,3% ở T3.

**Bảng 3.2. Thay đổi triệu chứng ban ngày và ban đêm theo thời gian điều trị dự phòng**

		T0	T1	T3
		n(%)	n(%)	n(%)
Triệu chứng hen ban ngày	Có	96 (87,3%)	45 (40,9%)	25 (27,7%)
	Không	14 (12,7%)	65 (59,1%)	85 (77,3%)
	$p(T0, T1) = 0,095$ $p(T0, T3) = 0,021$ $p(T1, T3) < 0,001$			
Triệu chứng hen ban đêm	Có	98 (89,1%)	39 (35,5%)	20 (18,2%)
	Không	12 (10,9%)	71 (64,5%)	80 (81,8%)
	$p(T0, T1) = 0,032$ $p(T0, T3) = 0,037$ $p(T1, T3) = 0,37$			

**Nhận xét:** Tại thời điểm T0 có 87,3% bệnh nhân có triệu chứng hen ban ngày, tại T1 là 40,9% và T3 là 22,7% bệnh nhân có triệu chứng hen ban ngày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Triệu chứng hen về đêm tại thời điểm T0 là 89,1%, sau 1 tháng dự phòng còn 35,5%; sau 3

tháng điều trị là 18,2%. Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng hen về đêm giảm sau điều trị dự phòng 1 tháng và 3 tháng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.3. Nhu cầu sử dụng thuốc cắt cơn theo thời gian điều trị dự phòng**

		T0	T1	T3
		n(%)	n(%)	n(%)
Nhu cầu sử dụng thuốc cắt cơn	Có	87 (79,1%)	23 (20,9%)	18 (16,4%)
	Không	23 (20,9%)	87 (79,1%)	92 (83,6%)
	$p(T0, T1) = 0,002$		$p(T0, T3) = 0,01$	$p(T1, T3) = 0,012$

**Nhận xét:** Sau 1 tháng điều trị dự phòng, tỷ lệ bệnh nhân cần dùng thuốc cắt cơn giảm từ 79,1% xuống 20,9%, sau 3 tháng tỷ lệ này còn 16,4%. Sự thay đổi về nhu cầu dùng thuốc cắt cơn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.4. Thay đổi triệu chứng hạn chế vận động theo thời gian điều trị dự phòng**

		T0	T1	T3
		n(%)	n(%)	n(%)
Triệu chứng hạn chế vận động	Có	18 (16,4%)	11 (10%)	6 (5,5%)
	Không	92 (83,6%)	99 (90%)	104 (94,5%)
	$p(T0, T1) < 0,001$		$p(T0, T3) < 0,001$	$p(T1, T3) < 0,001$

**Nhận xét:** Sau 1 tháng điều trị, có 11 bệnh nhân (chiếm 10%) còn bị hạn chế hoạt động thể lực. Sau 3 tháng, còn 6 bệnh nhân (chiếm 5,5%) còn hạn chế hoạt động thể lực. Triệu chứng hạn chế vận động thay đổi sau 3 tháng điều trị có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**IV. BÀN LUẬN**

Có 110 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được mời tham gia nghiên cứu. Tỷ lệ trẻ trai/gái nhiều hơn trẻ gái với tỷ lệ trai/gái là 1,9/1, phù hợp với nghiên cứu khác [4]. Hen có thể gặp ở mọi lứa tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi trẻ có tuổi trung vị là 4 tuổi. Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 2 tuổi, lớn nhất là 5 tuổi. Trong số bệnh nhân nghiên cứu có 50,9% chưa điều trị dự phòng và 49,1% bỏ thuốc điều trị dự phòng trên 3 tháng. Sự phân bố bệnh nhân ở thành phố và nông thôn tại nghiên cứu này không có sự khác biệt.

Tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn theo GINA trong nghiên cứu của chúng tôi ở các thời điểm T0, T1, T3 lần lượt là 0%, 30% và 60,9%. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Lê Thị Minh Hương tại bệnh viện Nhi Trung Ương, với tỷ lệ bệnh nhân hen kiểm soát tốt dần theo thời gian điều trị dự phòng lần lượt 51,9%; 72,5% sau 1 tháng và 3 tháng [4]. Nghiên cứu của Dương Thị Ly Hương tại bệnh viện Nhi Trung Ương, tỷ lệ đạt được kiểm soát hen sau 1 tháng 48,24%, sau 3 tháng 61,18% [5].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số bệnh nhân có triệu chứng hen giảm dần theo thời gian điều trị dự phòng. Triệu chứng ban ngày giảm rõ rệt sau 1 tháng và 3 tháng điều trị. Trước điều trị có 87,3% bệnh nhân có triệu chứng hen ban ngày, sau 1 tháng có 40,9% và sau 3 tháng chỉ còn 27,7% bệnh nhân có triệu chứng ban ngày. Sự thay đổi triệu chứng ban ngày sau 3 tháng điều trị có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng hen về đêm ở thời điểm ban đầu là 89,1%. Sau điều trị

1 tháng tỷ lệ này là 35,5% và sau điều trị 3 tháng là 18,2%. Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng hen về đêm giảm sau điều trị 1 tháng và 3 tháng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Lê Vũ Thủy trên trẻ hen phế quản, tỷ lệ trẻ có triệu chứng ngày tại thời điểm ban đầu là 100%, sau 1 tháng và 3 tháng điều trị tỷ lệ này còn 24,1% và 13,3%, triệu chứng thức giấc về đêm do hen ban đầu là 85%, sau 1 tháng và 3 tháng điều trị giảm xuống còn 7,2% và 4,8% với  $p < 0,05$  [6]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy việc sử dụng thuốc cắt cơn cũng giảm rõ rệt theo thời gian điều trị dự phòng, sau 1 tháng dự phòng có 20,9% bệnh nhân phải sử dụng thuốc cắt cơn, sau 3 tháng còn 16,4% bệnh nhân phải sử dụng thuốc cắt cơn. Sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Theo nghiên cứu của Lê Vũ Thủy, nhu cầu sử dụng thuốc cắt cơn cũng giảm 1 cách đáng kể còn 55,4% và 25,3% sau 1 tháng và 3 tháng điều trị, mức giảm nhu cầu sử dụng thuốc cắt cơn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  [6]. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy sau 1 tháng có 11 bệnh nhân còn hạn chế hoạt động do hen chiếm 10%, sau 3 tháng giảm còn 6 bệnh nhân chiếm 5,5%. Sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Kết quả này tương tự nghiên cứu của Lê Vũ Thủy, sau 1 tháng và 3 tháng, tỷ lệ bệnh nhân còn hạn chế vận động là 17% và 3,6%.

**V. KẾT LUẬN**

Kiểm soát hen ở bệnh nhân dưới 5 tuổi đạt hiệu quả theo thời gian điều trị dự phòng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kroegel C. (2007).** Global Initiative for Asthma Management and Prevention--GINA 2006. *Pneumologie*, 61(5), 295–304.
2. **Bartkowiak-Emeryk M., Breborowicz A., Emeryk A., et al. (2004).** Effectiveness and safety of fluticasone propionate in therapy of children suffering from asthma. Part II. Safety aspects of therapy with fluticasone propionate in asthmatic children. *Pol Merkur Lekarski*, 17 Suppl 2, 11–18.
3. **Dempsey O.J., Humphreys M., Coutie W.J., et al. (2001).** Relative lung delivery of fluticasone propionate via large volume spacer or nebuliser in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 57(9), 637–641.
4. **Lê Thị Minh Hương. (2007).** Đánh giá bước đầu về tình hình quản lý hen trẻ em tại bệnh viện nhi trung ương. *Tạp chí y học Việt Nam*. Tập 3, Tr. 157-163.
5. **Dương Thị Ly Hương (2016).** Phân tích đa hình gen điều hòa đáp ứng thuốc corticoid trong điều trị hen phế quản trẻ em Việt Nam. *Kỷ yếu Hội Nghị Khoa Học Tuổi Trẻ Khoa Dược Lần Thứ 2 Năm 2015 - Đại Học Quốc Gia Hà Nội*.
6. **Lê Vũ Thủy (2010)** Hiệu quả của Flixotide trong điều trị và dự phòng hen ở trẻ em, *Trường Đại học y Hà Nội*.

## ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI NÃO CỦA BỆNH NHÂN ALZHEIMER TRÊN PHIM CHỤP CỘNG HƯỞNG TỪ

Trần Văn Ngọc<sup>1</sup>, Vũ Đăng Lưu<sup>2</sup>,  
Phạm Thắng<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Quỳnh Nga<sup>3</sup>

### RESONANCE IMAGING

The change in brain volume and structure through magnetic resonance imaging (MRI) is a subclinical test that can accurately identify the phenomenon of brain atrophy and suggest a rapid diagnosis of Alzheimer's disease. Study of 80 patients in which 40 cases diagnosed with Alzheimer's were on outpatient treatment under the chronic disease management and monitoring program and 40 patients admitted to hospital with other diagnoses at Central Geriatric Hospital, no differentiating sex, age and disease severity, with MRI at the same time of the study. Morphological differences on brain magnetic resonance imaging of the AD and control groups were shown on the evaluation criteria of MTA score, hippocampus volume change, B index and E index. Average MTA score of AD group increased 3.05 compared to the control group. The mean hippocampal volume in the AD group decreased by 1.26 compared to the control group. The B index in the AD group increased 0.04 compared to the control group. The E index in the AD group increased by 0.06 compared to the control group. This difference is statistically significant with  $p < 0.05$ . Morphological resonance in AD patients is distinct from patients without AD. However, it cannot directly detect the histopathological markers of Alzheimer's disease. Therefore, these are only suggested factors for the diagnosis of AD.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Alzheimer là bệnh lý thoái hóa hệ thần kinh trung ương với đặc điểm tiến triển tăng dần và không thể hồi phục, các tế bào thần kinh ở vỏ não cùng với các cấu trúc xung quanh bị tổn thương, làm giảm khả năng phối hợp vận động, rối loạn cảm giác và cuối cùng gây ra tình trạng mất trí nhớ, rối loạn nhận thức, kèm theo thay đổi hành vi, gây ảnh hưởng đến nghề nghiệp và

### TÓM TẮT

Sự thay đổi về thể tích và cấu trúc não thông qua chụp cộng hưởng từ (MRI) là xét nghiệm cận lâm sàng có thể xác định chính xác hiện tượng teo não và đưa ra gợi ý chẩn đoán nhanh bệnh Alzheimer. Nghiên cứu 80 bệnh nhân trong đó 40 trường hợp được chẩn đoán Alzheimer đang điều trị ngoại trú theo chương trình quản lý và theo dõi bệnh mạn tính và 40 bệnh nhân vào viện với các chẩn đoán khác tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương, không phân biệt giới tính, tuổi và mức độ mắc bệnh, có chụp MRI tại cùng thời điểm nghiên cứu. Sự khác biệt về hình thái trên phim chụp cộng hưởng từ não của nhóm bệnh nhân AD và nhóm chứng thể hiện trên các tiêu chí đánh giá về điểm MTA, sự thay đổi thể tích hồi hải mã, chỉ số B và chỉ số E. Điểm MTA trung bình nhóm AD tăng 3,05 so với nhóm chứng. Thể tích hồi hải mã trung bình trên nhóm AD giảm 1,26 so với nhóm chứng. Chỉ số B trên nhóm bệnh nhân AD tăng 0,04 so với nhóm chứng. Chỉ số E trên nhóm bệnh nhân AD tăng 0,06 so với nhóm chứng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Cộng hưởng từ hình thái trên bệnh nhân AD chỉ ra sự khác biệt với bệnh nhân không mắc bệnh AD. Tuy nhiên nó không thể phát hiện trực tiếp các dấu hiệu mô bệnh học của bệnh Alzheimer. Chính vì vậy đây chỉ là những yếu tố gợi ý cho việc chẩn đoán AD.

### SUMMARY

#### CHARACTERISTICS MORPHOLOGICAL OF ALZHEIMER PATIENT IN MAGNETIC

<sup>1</sup>Bệnh viện Lão khoa Trung ương

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Ngọc  
Email: trannguyennhoc318@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 3.8.2020

Ngày duyệt bài: 13.8.2020

xã hội của bệnh nhân [2].

Hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) có thể được coi là xét nghiệm cận lâm sàng ưu tiên cho việc chẩn đoán nhanh bệnh Alzheimer vì nó cho phép chẩn đoán bệnh thông qua các dấu hiệu về thay đổi thể tích và cấu trúc não bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh.

Các biến đổi trong não bệnh nhân Alzheimer: Vỏ não teo đi lại, các vùng đang bị tổn thương có liên quan đến chức năng tư duy, lên kế hoạch và trí nhớ. Sự teo rút đặc biệt nghiêm trọng ở hồi hải mã, một vùng vỏ não giữ vai trò quan trọng trong việc tạo nên ký ức mới. Các não thất giãn nở to ra.

Các tổn thương bệnh nhân AD trên phim chụp MRI có thể nhìn thấy: Hiện tượng giãn rộng não thất, hiện tượng teo não. Việc phát triển các phương pháp chẩn đoán bằng máy chụp cộng hưởng từ nhằm nhận biết sớm bệnh Alzheimer ở giai đoạn tiền lâm sàng là rất quan trọng và cấp thiết. Nhiều tác giả cũng đã nghiên cứu ứng dụng CHT sọ não đo thể tích vùng hải mã, hạnh nhân trong chẩn đoán cũng như tiên lượng của bệnh Alzheimer. Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành đo các đặc điểm hình thái của 40 bệnh nhân đã được chẩn đoán mắc bệnh AD theo tiêu chí chẩn đoán và 40 bệnh nhân không mắc bệnh nhằm mục tiêu:

- *Xác định đặc điểm hình thái não của người mắc bệnh AD*
- *So sánh sự khác biệt với những người không mắc bệnh.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu:

+ 80 bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu trong đó bao gồm: 40 bệnh nhân được chẩn đoán Alzheimer đang điều trị ngoại trú theo chương trình quản lý và theo dõi bệnh mạn tính tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương, không phân biệt giới tính, tuổi và mức độ mắc bệnh và 40 bệnh nhân vào viện với các chẩn đoán khác có chụp MRI tại cùng thời điểm nghiên cứu.

### 2.2. Địa điểm nghiên cứu và thời gian nghiên cứu

+ *Địa điểm:* Khoa Chẩn đoán Hình ảnh - Bệnh viện Bạch Mai

+ *Thời gian nghiên cứu:* Từ tháng 11 năm 2016 đến tháng 8 năm 2018.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: mô tả tiến cứu có so sánh

- Nghiên cứu một số đặc điểm liên quan:
  - + Tuổi, giới
  - Nghiên cứu hình thái học:
    - + Nghiên cứu đặc điểm hình thái học não của

bệnh nhân Alzheimer trên máy cộng hưởng từ PHILLIP INGENIA 1.5 tesla.

Các chỉ số được tiến hành nghiên cứu trên các chuỗi xung:

Teo thùy thái dương giữa đánh giá bằng mặt trên CHT (MTA): Thang đo tiêu chuẩn (Scheltens) được sử dụng để đánh giá MTA trái và phải từ các bản chụp các hình ảnh của chuỗi xung T1W 3D.

*Thể tích hồi hải mã:* cách xác định thể tích hồi hải mã có thể được dựa trên các lớp cắt thuộc một trong ba chiều chụp: cắt ngang (transaxial), cắt đứng ngang (coronal) và cắt đứng dọc (sagittal). Để đo thể tích hồi hải mã người ta xác định vùng hải mã trên phim chụp CHT sọ não từ vị trí lớp cắt khi chưa có hồi hải mã tới lớp cắt đã hết hồi hải mã và đưa dữ liệu vào phần mềm Dr.View/Linux sẽ thu được kết quả đo thể tích.

Khoảng cách liên móc IUD và tỷ lệ Bicaudate: IUD là khoảng cách ngắn nhất giữa hai đầu hải mã trên một lớp cắt axial ở mép trước xuất hiện lần đầu tiên. Trên phim CHT sọ não khoảng cách liên móc được xác định ở lớp cắt mà tại đó vùng cuống não xuất hiện đầu tiên, hoặc tương ứng với vùng sàn ổ mắt hoặc giao thoa thị giác.

Tuy nhiên khoảng cách Interuncal rất khó đánh giá trên thực tế bởi kích thước và thể tích não giữa các nhóm và các chủng người khác nhau, để giảm bớt hạn chế này và loại bỏ ảnh hưởng của kích thước đầu, thể tích não, người ta đã chuẩn hóa các giá trị và chia khoảng cách liên móc cho khoảng cách liên thùy thái dương (BTD) được gọi là tỷ lệ Bicaudate.

*Chỉ số Evan:* Chỉ số Evan được xác định là tỷ số giữa khoảng cách giữa hai sừng trán của não thất bên với bề rộng trong sọ (ICW). Bình thường chỉ số này dưới 0,3, nếu trên 0,3 chứng tỏ có sự giãn rộng của não thất, teo não lan tỏa. Khoảng cách giữa hai sừng trán não thất bên được xác định là khoảng cách ngắn dài nhất giữa hai sừng trán của não thất bên.

**2.4. Xử lý số liệu:** Các số liệu nghiên cứu được xử lý bằng các thuật toán thống kê y học, theo chương trình SPSS. Tính và so sánh các tỷ lệ, trị số trung bình.

**2.5. Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành trên 40 bệnh nhân được chẩn đoán Alzheimer và 40 người tình nguyện, chụp cộng hưởng từ không làm tổn hại tới sức khỏe của bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu mang lại dữ liệu về thực trạng và các tổn thương của não theo thời gian, là cơ sở để chẩn đoán Alzheimer từ giai đoạn sớm.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

#### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

##### 3.1.1. Đặc điểm tuổi bệnh nhân

**Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi của bệnh nhân**

Nhóm tuổi	Nhóm NC		Nhóm chứng		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%
≤ 70	13	16.25	16	20	29	36.25
70 - 80	19	23.75	15	18.75	34	42.5
≥ 80	8	10	9	11.25	17	21.25
Tổng số	40	50	40	50	80	100
	73.07 ± 9,24		71.67 ± 9,13		72.38 ± 9,16	
p	>0,05					

Nhóm tuổi từ 70-80 có tỷ lệ người tham gia nghiên cứu cao nhất 34 người chiếm 42,5%; nhóm ≤ 70 tuổi có 29 người chiếm 36,25%, nhóm trên 80 tuổi có 17 người chiếm 21,25%. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân AD là 73.07 ± 9,24, nhóm chứng là 71.67 ± 9,13; không có sự khác biệt về tuổi giữa 2 nhóm với  $p > 0,05$ . Tuổi trung bình bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn tác giả Nguyễn Thị Bình 74,69 ± 9,6 [3] và tác giả Schuff N. là 75.8 ± 6.6 [4] nhưng đều nằm chung trong nhóm tuổi từ 70 – 80.

##### 3.1.2. Đặc điểm giới bệnh nhân

**Bảng 3.2. Đặc điểm giới của bệnh nhân**

Nhóm	Nam		Nữ		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%
Nhóm NC	21	26.25	19	23.75	40	50
Nhóm chứng	25	31.25	15	18.75	40	50
Tổng số	46	57.5	34	42.5	80	100
p	>0,05					

Nhóm nam bệnh nhân mắc AD là 21 (26,25%), nhóm chứng 25 (31,25%). Nhóm nữ mắc AD là 19 (23,75%), nhóm chứng 15 (18,75%). Không có sự khác biệt về giới giữa 2 nhóm với  $p > 0,05$ . Xét riêng nhóm bệnh nhân AD thì tỷ lệ nam là 52,5% nhóm nữ là 47,5% tương tự với các tác giả Schuff N [4] là nam 52 và nữ 48%. Khác với tác giả Nguyễn Thị Bình [3] tỷ lệ nam thấp hơn nữ (nam 38,4 và nữ 61,6) vì tuổi trung bình cao hơn và chỉ nghiên cứu trên bệnh nhân nặng.

### 3.2. Đặc điểm hình thái (chuỗi Xung T1W - 3D)

#### 3.2.1. Đánh giá teo thùy thái dương giữa bằng mắt trên CHT (MTA)

**Bảng 3.3. Điểm MTA của bệnh nhân**

	MTA	MTAt	MTAp
Nhóm NC	4,40 ± 2,52	2,20 ± 1,27	2.20 ± 1,31
Nhóm chứng	1,35 ± 1,53	0,70 ± 0,79	0,65 ± 0,83
Tổng số	2,88 ± 2,58	1,45 ± 1,29	1,42 ± 1,34
p	0,000	0,000	0,000

Nhóm bệnh nhân mắc AD có tổng điểm MTA trung bình 4,40; nhóm chứng có điểm MTA trung bình là 1,35. Nhóm bệnh nhân AD có điểm MTA não trái trung bình 2,20; nhóm chứng có điểm MTA não trái trung bình là 0,70. Nhóm bệnh nhân AD có điểm MTA não phải trung bình 2,20; nhóm chứng có điểm MTA não phải trung bình là

0,65. Điểm trung bình MTA, điểm MTA não trái và điểm MTA não phải giữa nhóm bệnh nhân AD và nhóm chứng có sự khác biệt với  $p < 0,05$ . Juha R Koikkalainen [9] xác định điểm MTA trái của người bình thường là 0.83 ± 0.78 và phải là 0.83 ± 0.79. Tác giả Duara, MD chỉ ra khi điểm MTA trên 1,33 thì nguy cơ mắc AD tới 85%.

#### 3.2.2. Đo thể tích hồi hải mã của bệnh nhân

**Bảng 3.4. Thể tích hồi hải mã của bệnh nhân**

	Hải Mã	Hải Mã trái	Hải Mã Phải
Nhóm NC	4,93 ± 1,55	2,50 ± 0,78	2,48 ± 0,86
Nhóm chứng	6,19 ± 1,05	3,10 ± 0,61	3,15 ± 0,55
Tổng số	5,56 ± 1,46	2,80 ± 0,76	2,81 ± 0,79
p	0,000	0,000	0,000

Nhóm bệnh nhân AD có thể tích hồi hải mã trái trung bình 2,50 nhóm chứng có thể tích hồi hải mã trái trung bình là 3,10. Nhóm bệnh nhân AD có thể tích hồi hải mã phải trung bình 2,48 nhóm chứng có thể tích hồi hải mã phải trung bình là 3,15. Sự khác biệt với  $p < 0,05$ . Theo

Qian shen [8] thì thể tích hồi hải mã trái và phải của bệnh nhân AD đều giảm và tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi hồi hải mã trái (2,26 và 2,99) và hồi hải mã phải (2,12 và 2,8). Cũng tương tự Mikko Laakso [5] hồi hải mã trái (2,07 và 3,44) và hồi hải mã phải (2,34 và 3,39).

### 3.2.3. Khoảng cách liên móc IUD, tỷ lệ Bicaudate

**Bảng 3.5. Khoảng cách liên móc IUD và tỷ lệ B của bệnh nhân**

	IUD	BTD	B
Nhóm NC	2,86 ± 0,42	12,80 ± 0,56	0,19 ± 0,80
Nhóm chứng	2,52 ± 0,32	12,83 ± 0,79	0,15 ± 0,80
Tổng số	2,69 ± 0,41	12,82 ± 0,68	0,17 ± 0,80
p	0,000	0,865	0,000

Nhóm bệnh nhân AD có khoảng cách IUD trung bình 2,86; khoảng cách BTD trung bình 12,80; tỷ lệ B trung bình 0,19. Nhóm chứng có thể tích trung bình là 2,52; khoảng cách BTD trung bình là 12,83; tỷ lệ B trung bình là 0,15. Khoảng cách IUD và tỷ lệ B trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng có sự khác biệt với  $p < 0,05$ . Khoảng cách liên móc của nhóm chứng

tương đồng với nghiên cứu của tác giả Murali Doraiswamy [6] ở nhóm người bình thường trên 70 tuổi là  $25.0 \pm 3$ . Nghiên cứu của Mikko Laakso [5] IUD là 3,10. Khoảng cách IUD của tác giả Nguyễn Duy Bắc [1] là 3,4 cao hơn nghiên cứu của chúng tôi vì tác giả nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân nặng.

### 3.2.4. Chỉ số Evan

**Bảng 3.6. Khoảng cách BTH và tỷ lệ E của bệnh nhân**

	BTH	ICW	E
Nhóm 1	3,97 ± 0,54	12,62 ± 0,85	0,29 ± 0,15
Nhóm 2	3,57 ± 0,46	12,38 ± 0,84	0,23 ± 0,14
Tổng số	3,77 ± 0,54	12,50 ± 0,85	0,26 ± 0,15
p	0,001	0,213	0,001

Nhóm bệnh nhân AD có khoảng cách BTH trung bình 3,97; khoảng cách ICW trung bình 12,62; tỷ lệ E trung bình 0,29. Nhóm chứng có khoảng cách BTH trung bình là 3,57; khoảng cách ICW trung bình là 12,38; tỷ lệ E trung bình là 0,23. Khoảng cách BTH và tỷ lệ E trung bình của nhóm bệnh nhân AD và nhóm chứng có sự khác biệt với  $p < 0,05$ .

## IV. KẾT LUẬN

Sự khác biệt về hình thái trên phim chụp cộng hưởng từ não của nhóm bệnh nhân AD và nhóm chứng thể hiện trên các tiêu chí đánh giá về điểm MTA, sự thay đổi thể tích hồi hải mã, chỉ số B và chỉ số E.

Điểm MTA trung bình nhóm bệnh nhân AD tăng 3,05 điểm so với nhóm chứng. Thể tích hồi hải mã trung bình trên nhóm bệnh nhân AD giảm 1,26 so với nhóm chứng. Chỉ số B trên nhóm bệnh nhân AD tăng 0,04 so với nhóm chứng. Chỉ số E trên nhóm bệnh nhân AD tăng 0,06 so với nhóm chứng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Cộng hưởng từ hình thái học trên bệnh nhân AD chỉ ra sự khác biệt với bệnh nhân không mắc bệnh AD. Tuy nhiên nó không thể phát hiện trực tiếp các dấu hiệu mô bệnh học của bệnh Alzheimer. Teo não là một kết quả không đặc hiệu của tổn thương thần kinh, trong khi các dạng mất mát nhất định là đặc trưng của các

bệnh khác nhau, chúng không hoàn toàn cụ thể. Các mẫu teo não chông chéo với các bệnh khác và các dạng bệnh Alzheimer bất thường có các mô hình teo không điển hình. Chính vì vậy đây chỉ là những yếu tố gợi ý cho việc chẩn đoán AD. Việc chẩn đoán xác định vẫn phải dựa vào các tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Duy Bắc (2010), Nghiên cứu đặc điểm hình thái tổn thương não trên bệnh nhân Alzheimer và động vật thực nghiệm, Luận án tiến sĩ y học chuyên ngành giải phẫu người, Học viện Quân Y.
2. Phạm Thắng (2010), Bệnh Alzheimer và các thể sa sút trí tuệ khác, Nhà Xuất bản Y Học : 3-327.
3. Nguyễn Thanh Bình (2018), Đặc điểm lâm sàng và gánh nặng chăm sóc cho bệnh nhân alzheimer giai đoạn nặng, Luận án tiến sĩ y học chuyên ngành Thần kinh, Đại học Y Hà Nội.
4. Schuff N, Woerner N, Boreta L, (2009) MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. Brain a journal of neurology, Brain 2009: 132; 1067-1077.

5. **Mikko Laakso, (1996)** MRI of Hippocampus in Incipient Alzheimer's Disease, University of Kuopio Series of Reports Department of Neurology No. 37.
6. **Murali Doraiswamy P, William M, McDonald, (1993).** Interuncal Distance as a Measure of Hippocampal Atrophy: Normative Data on Axial MR Imaging. AJNR 14:141-143, Jan/ Feb 1993.
7. **Rowayda A. Sadek. (2013)** Regional Atrophy Analysis of MRI for Early Detection of Alzheimer's Disease. International Journal of Signal Processing, Image Processing and Pattern Recognition Vol. 6, No. 1, February, 2013.
8. **Qian shen, (2011)** volumetric analysis of brain mri for alzheimer's disease. a dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of doctor of philosophy. University of Miami.

## YẾU TỐ LÂM SÀNG TIÊN LƯỢNG TÁI PHÁT CỦA HỘI CHỨNG GUILLAIN – BARRE

Nguyễn Thị Thùy Linh\*, Nguyễn Văn Liệu\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định yếu tố lâm sàng tiên lượng tái phát của hội chứng Guillain – Barré (GBS) trên 182 bệnh nhân nghiên cứu. **Kết quả:** 11/182 (6%) bệnh nhân GBS được xác định là tái phát. Về giới tính, tỷ lệ này xuất hiện ở 9/90 nữ bệnh nhân, chiếm 10% trong khi đó ở nam giới chỉ là 2/92, chiếm 2,2%. Về tuổi tác, nguy cơ tái phát cao hơn ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi so với lớn tuổi. Cụ thể, nhóm bệnh nhân dưới 40 tuổi có khả năng tái phát gấp 6 lần so với nhóm trên 40 tuổi. Trong yếu tố miễn dịch, 57,1% (4/7) bệnh nhân GBS đi kèm với ít nhất một bệnh lý miễn dịch khác như lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, bệnh tuyến giáp tự miễn có tái phát. Tỷ lệ này ở nhóm còn lại chỉ là 7/175 bệnh nhân, tương ứng với 4%. Mức độ nặng của bệnh không liên quan tới khả năng tái phát. Trong 182 bệnh nhân, 7,5% (6/80) nhóm liệt nhẹ và 4,9% (5/102) nhóm liệt nặng tái phát, đồng thời 11,8% trong nhóm suy hô hấp cần thở máy tái phát và 5,5% bệnh nhân tái phát trong nhóm còn lại. **Kết luận:** Tỷ lệ tái phát của GBS là 6%. Bệnh lý tự miễn đi kèm GBS, nữ giới và dưới 40 tuổi đóng vai trò quan trọng trong tái phát. Chưa thấy mối liên quan giữa mức độ nặng của bệnh tới khả năng tái phát bệnh.

**Từ khóa:** Hội chứng Guillain – Barré, GBS, tái phát, bệnh miễn dịch.

### SUMMARY

#### CLINICAL PROGNOSIS FACTORS OF GUILLAIN-BARRE SYNDROME RECURRENCE

**Objectifs:** Defining which clinical factors make Guillain Barré syndrome (GBS) developing a recurrence in 182 cases observed. **Results:** 11/182 (6%) of GBS patients were identified as GBS recurrences. In terms of gender, this appears in 9/90 female cases, accounting for 10% while this figure for male was only 2/29, accounting for 2%. In terms of age, there was a significantly higher risk to get a relapse in the younger group in comparison with the

older. GBS patients aged under 40 had 6 times more opportunities to have a GBS relapse than patients more than 40 years old. With regard to autoimmune diseases, 57,1% (4/7) of GBS cases with at least another autoimmune problem such as: Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, thyroid gland disease were seen relapsed. This percentage of the other GBS cases was only 7/175, accounting for 4%. Level of disability have no influence on recurrence. The report has shown that 7,5% (6/182) of mildly paralyzed patients and 4,9% of (5/102) more severe patients recur. At the same time, 11,8% of patients who need artificial respiration and 5,5% of the other group have more than one episode. **Conclusions:** The rate of recurrence is 6%, Autoimmune diseases combining with GBS, women and patients under 40 play an important role in recurrent GBS. There are no association between factors related to level of severity and the risk of relapse.

**Keywords:** Guillain – Barré syndrome, GBS, recurrence, autoimmune diseases.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viêm đa rễ và dây thần kinh cấp tính hay hội chứng Guillain-Barré (GBS) là nguyên nhân hàng đầu gây ra liệt chi cấp tính và tiến triển. GBS được biết tới là bệnh mắc phải một lần. Tuy nhiên GBS tái phát có xảy ra mặc dù tỷ lệ này chỉ khoảng 2-10% tùy nghiên cứu. Trên thế giới các nghiên cứu xác định nguy cơ tái phát của bệnh GBS là không nhiều. Ở Việt Nam vẫn chưa có những nghiên cứu với tính chất tương tự. Vì vậy để tìm kiếm câu trả lời nhằm hạn chế tái phát, đồng thời gia tăng chất lượng sống của bệnh nhân GBS, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Mô tả các yếu tố nguy cơ tái phát trên bệnh nhân viêm đa rễ và dây thần kinh cấp tính.*

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1 Đối tượng nghiên cứu.** Gồm 182 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là GBS theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Asbury năm 1990, đã điều trị nội trú tại khoa Thần kinh và Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01 năm 2017 đến

\*Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thùy Linh

Email: linhnguyen120494@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 7.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

tháng 07 năm 2020

**2.2 Phương pháp nghiên cứu**

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu + tiền cứu

Quy trình nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân

được khám lâm sàng, chọc dịch não tủy, làm điện cơ, điều trị bằng nội khoa hoặc bằng lọc huyết tương.

**2.3 Xử lý số liệu:** SPSS 20.0

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1 Liên quan giữa giới tính và tái phát bệnh**

**Bảng 3.1. Liên quan giữa giới và tái phát bệnh**

Giới tính \ Tái phát	Có	Không	Tổng cộng	P – value	OR
Nam	2 (2,2%)	90 (97,8%)	92 (100%)	0,027	0,2
Nữ	9 (10%)	81 (90%)	90 (100%)		
<b>Tổng cộng</b>	11 (6%)	171 (94%)	182 (100%)		

**Nhận xét:** Nhóm nam mắc GBS có tỷ lệ tái phát là 2,2% ít hơn so với tỷ lệ tái phát trong nhóm nữ mắc GBS (10%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p= 0,027. Nguy cơ tái phát gặp nữ mắc GBS so với nam là 5 lần (1/OR), với 95% CI = 0,042 → 0,953.

**3.2 Tuổi < 40**

**Bảng 3.2. Liên quan giữa bệnh nhân dưới 40 tuổi và khả năng tái phát**

Dưới 40 tuổi \ Tái phát	Có	Không	Tổng cộng	P - value	OR
Có	8 (14%)	49 (86%)	57 (100%)	0.004	6,639
Không	3 (2,4%)	122 (97,6%)	125 (100%)		
<b>Tổng cộng</b>	11 (6%)	171 (94%)	182 (100%)		

**Nhận xét:** Trong nhóm bệnh nhân dưới 40 tuổi, có 14% bệnh nhân tái phát, cao hơn tỷ lệ này trong nhóm bệnh nhân ≥ 40 tuổi (2,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với p= 0,004 < 0,05. Bệnh nhân dưới 40 tuổi mắc GBS có khả năng tái phát gấp 6,639 lần bệnh nhân mắc GBS trên 40 tuổi, với OR = 6,639 và 95% CI= 1,691 → 26,06

**3.3 Bệnh miễn dịch đi kèm**

**Bảng 3.3. Liên quan giữa mắc bệnh miễn dịch với tái phát bệnh**

Bệnh miễn dịch \ Tái phát	Có	Không	Tổng cộng	P - value	OR
Có	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7 (100%)	0,000	32
Không	7 (4%)	168 (96%)	175 (100%)		
<b>Tổng cộng</b>	11 (6%)	171 (94%)	182 (100%)		

**Nhận xét:** 57,1% bệnh nhân GBS mắc đồng thời bệnh miễn dịch khác tái phát; cao hơn tỷ lệ này ở nhóm bệnh nhân GBS đơn thuần(4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với p = 0,000 < 0,05. Khả năng tái phát của người có bệnh miễn dịch khác đi kèm GBS là 32 lần với 95%CI= 5,982 → 171,192.

**3.4 Mức độ triệu chứng vận động**

**Bảng 3.4. Liên quan giữa mức độ triệu chứng vận động với tái phát**

Mức độ triệu chứng \ Tái phát	Có	Không	Tổng	P - value	OR
Nhẹ	6 (7,5%)	74 (92,5%)	80 (100%)	0,539	1,573
Nặng	5 (4,9%)	97 (95,1%)	102 (100%)		
<b>Tổng</b>	<b>11 (6%)</b>	<b>171 (94%)</b>	<b>182 (100%)</b>		

**Chú thích:** Triệu chứng nhẹ khi mRS ≤ 3; Triệu chứng nặng khi mRS >3

**Với thang điểm mRS:**

Độ 0	Không có triệu chứng
Độ 1	Có các triệu chứng nhẹ về thần kinh và tâm thần, có khả năng làm mọi công việc hàng ngày.
Độ 2	Di chứng nhẹ: bệnh nhân không thể hoàn thành mọi công việc như trước kia, nhưng còn khả năng tự phục vụ.
Độ 3	Di chứng vừa: bệnh nhân cần sự giúp đỡ nhất định, nhưng có thể vẫn tự đi lại.
Độ 4	Di chứng tương đối nặng: bệnh nhân không tự đi lại, không tự phục vụ.
Độ 5	Di chứng nặng: bệnh nhân nằm liệt giường, loét vùng cùng cụt, đái ỉa không tự chủ.
Độ 6	Tử vong

**Nhận xét:** Tỷ lệ tái phát là 7,5 % bệnh nhân có triệu chứng vận động nhẹ cao hơn 4,9% bệnh nhân có triệu chứng nặng. Sự khác biệt không ý nghĩa thống kê, với  $p = 0,539 > 0,05$ .

### 3.5 Hô hấp nhân tạo

**Bảng 3.5. Liên quan hô hấp nhân tạo với tái phát bệnh**

Hô hấp nhân tạo \ Tái phát	Có	Không	Tổng cộng	P – value	OR
Có	2 (11,8%)	15 (88,2%)	16 (100%)		
Không	9 (5,5%)	156 (94,5%)	166 (100%)		
Tổng	11 (6%)	171 (94%)	182 (100%)		

**Nhận xét:** 11,8% bệnh nhân cần thở máy tái phát cao hơn tỷ lệ này ở nhóm không cần thở máy là 5,5%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p = 0,274 > 0,05$  và 95% CI = 0,457 → 11,692.

## IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 182 bệnh nhân (nữ 49,5%, nam 50,5%) được chẩn đoán viêm đa rễ và dây thần kinh cấp tính (GBS). Dữ liệu nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ tái phát bệnh nhân mắc GBS là 6% phù hợp với tỷ lệ tái phát GBS các nghiên cứu trên thế giới từ 2-10%[1], [2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 182 bệnh nhân được khảo sát gồm có 92 bệnh nhân nam và 90 bệnh nhân nữ. Tỷ lệ tái phát ở nam giới là 2 trên 92 bệnh nhân, tương đương 2,2%. Tỷ lệ này ở nhóm nữ là 9 trên 90 bệnh nhân tương đương 10%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,027$ . Nguy cơ tái phát được khảo sát gặp nữ cao hơn so với nam là 5 lần (1/OR), với 95% CI = 0,042 → 0,953.

Nhóm bệnh nhân GBS trẻ tuổi hơn có nguy cơ mắc bệnh từ hai lần trở lên cao hơn. Cụ thể trong nhóm bệnh nhân dưới 40 tuổi, có 8 bệnh nhân tái phát (tương ứng 14%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân ≥ 40 tuổi với 2 bệnh nhân tái phát (tương ứng 2,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với  $p = 0,004 < 0,05$ . Đồng thời nghiên cứu ghi nhận nhóm bệnh nhân dưới 40 tuổi mắc GBS có khả năng tái phát gấp 6,639 lần so với nhóm bệnh nhân GBS trên 40 tuổi, với OR = 6,639 và 95% CI = 1,691 → 26,068. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Kuitwaard [4].

Trong nhóm nghiên cứu có 7 bệnh nhân GBS mắc ít nhất một bệnh lý miễn dịch khác như: lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, bệnh lý tuyến giáp tự miễn. Tỷ lệ tái phát ở nhóm này là 57,1% (4/7 bệnh nhân); cao hơn so với ở nhóm bệnh nhân không có bệnh lý miễn dịch (175 bệnh nhân với 3 bệnh nhân tái phát tương đương 4%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với  $p = 0,000 < 0,05$ . Đồng thời khả năng tái phát của người bệnh GBS có bệnh miễn dịch cao gấp 32 lần bệnh nhân GBS đơn thuần, với OR = 32 và 95% CI = 5,982 → 171,192. Kết

quả này tương đồng với một số tác giả trên thế giới [3], [4].

Trong 182 bệnh nhân có 80 bệnh nhân có triệu chứng vận động nhẹ ( $mRS \leq 3$ ) bao gồm những bệnh nhân vẫn còn khả năng đi lại (có hỗ trợ hoặc không) và 102 bệnh nhân có triệu chứng vận động nặng ( $mRS > 4$ ) là nhóm bệnh nhân phải ngồi xe lăn hoặc nằm liệt giường. Tỷ lệ tái phát ở hai nhóm này lần lượt là 7,5% và 4,9%. Tuy nhiên sự khác biệt này không ý nghĩa thống kê, với  $p = 0,539 > 0,05$ . Kết quả này tương đồng với nghiên cứu năm 2009 của Kuitwaard[4].

Nghiên cứu còn cho thấy có trong 17 bệnh nhân cần đặt ống thở máy có 2 trường hợp tái phát tương đương 11,8%. Tỷ lệ này ở nhóm còn lại là 9 trên tổng số 156 bệnh nhân tương đương 5,5%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, với  $p = 0,274 > 0,05$ . Kết quả này tương đồng với nghiên cứu khác trên thế giới [3],[4].

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ tái phát ở bệnh nhân GBS chỉ xảy ra ở 6% tổng số bệnh nhân, trong đó những bệnh nhân là nữ giới có nguy cơ tái phát cao hơn nam giới gấp 5 lần, dưới 40 tuổi cao hơn trên 40 tuổi 6 lần và mắc bệnh miễn dịch có tỷ lệ tái phát cao hơn bệnh nhân không mắc bệnh miễn dịch 32 lần. Bên cạnh đó, yếu tố liên quan đến mức độ nặng của bệnh như liệt vận động nặng hay thở máy không liên quan tới khả năng tái phát bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Asbury A.K (2000)**, New concepts of Guillain - Barré syndrome, *J Child Neurol*, **15(3)**, 183-191.
2. **McGrogan A, Madle G.C, Seaman H.E et al (2009)**, The epidemiology of Guillain - Barré syndrome worldwide. A systematic literature review, *Neuroepidemiology*, **32(2)**, 150-163.
3. **Grand'Maison F, Feasby TE, Hahn AF et al (1992)** Recurrent Guillain-Barré syndrome. Clinical and laboratory features. *Brain*; **115**:1093-1106.
4. **Kuitwaard K, van Koningsveld R, Ruts L, et al** Recurrent Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2009; **80**:56-59.

# ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ BỘC LỘ PD-L1 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB-IV

Phạm Văn Thái<sup>1</sup>, Đỗ Thị Hồng<sup>2</sup>, Ngô Quý Châu<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Liệu pháp điều trị miễn dịch điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IIIB-IV giúp cải thiện thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ trên bệnh nhân (BN) có PD-L1 bộc lộ  $\geq 1\%$ , đặc biệt là PD-L1  $\geq 50\%$ . Xác định đối tượng có mô bệnh học dương tính với PD-L1 có ý nghĩa quan trọng trong điều trị bằng thuốc miễn dịch nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để tìm hiểu về đặc điểm bộc lộ của PD-L1 trên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV. **Mục tiêu:** Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và bộc lộ PD-L1 ở các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV tại Trung tâm Y học hạt nhân (YHHN) và ung bướu (UB) – Bệnh viện Bạch Mai. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Bao gồm 121 bệnh nhân UTPKTBN tại Trung tâm YHHN và UB, bệnh viện Bạch Mai được làm xét nghiệm PD-L1. **Kết quả:** Tỷ lệ PD-L1 dương tính là 63,6%, tỷ lệ PD-L1  $\geq 50\%$  là 31,4%, PD-L1 bộc lộ ở nam nhiều hơn ở nữ và bộc lộ mạnh hơn ở các bệnh nhân CEA  $\leq 5,00\text{ng/ml}$ . Các yếu tố khác như tuổi, mô bệnh học, EGFR, vị trí lấy bệnh phẩm và tiền sử điều trị UTP từ trước không ảnh hưởng đến sự bộc lộ PD-L1. **Kết luận:** Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 dương tính cao giúp cho nhiều bệnh nhân UTP có thêm sự lựa chọn để điều trị bệnh.

**Từ khóa:** PD-L1, Ung thư phổi không tế bào nhỏ

## SUMMARY

### CLINICAL, PARACLINICAL FEATURES AND THE EXPRESSION PD-L1 IN NON- SMALL CELL LUNG CANCER IN IIIB-IV STAGE PATIENTS

**Background:** Immunotherapy treats lung cancer stage IIIB - IV improves progression – free survival and overall survival for patients with PD - L1 TPS  $\geq 1\%$ , specially PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ . Identifying subjects with PD-L1-positive histopathology is important in immunotherapy, so we conducted this study to investigate the characteristics of expression PD-L1 in NSCLC. **Objectives:** Describe the clinical, paraclinical features and the expression PD-L1 in non- small cell lung cancer in IIIB-IV stage patients. **Patients and Method:** A cross-sectional study in 121 NSCLC patients, who were performed PD-L1 test, admitted in the Nuclear Medicine and Oncology Center of Bach Mai hospital. **Result:** 77 patients (63.6%) had PD-L1

tumor proportion score (TPS)  $\geq 1\%$  and 38 pts (31.4%) had PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ . Male had positive expression of PD-L1 higher. Patients with CEA  $\leq 5\text{ng/ml}$  had PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  greater. Other factor such as age, histopathology, mutant EGFR, the location of biopsy, treatment history had no relationship with the expression of PD-L1. **Conclusion:** A lot of patients can treat with immunotherapy because of high positive PD-L1.

**Keywords:** PD-L1, Non- Small Cell Lung Cancer

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những ung thư phổ biến nhất trong các loại bệnh lý ác tính ở cả 2 giới. Theo Globocan 2018, có khoảng 2,1 triệu người mới mắc UTP và số ca tử vong trong 1 năm là 1,8 triệu người. Trong đó, chủ yếu là loại UTPKTBN và đa số bệnh phát hiện ở giai đoạn muộn IIIB-IV [1].

Hiện nay, điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB – IV ngoài hóa trị, xạ trị, ngăn trúng đích còn thêm phương pháp điều trị miễn dịch. Đây là liệu pháp mới được đưa vào điều trị ở Việt Nam trong thời gian gần đây. PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) là một phối tử của PD – 1 và là một protein gây sự chết theo chương trình. Các thuốc điều trị miễn dịch được ra đời từ sau nghiên cứu về miễn dịch trong ung thư trong đó có sự chết theo chương trình của các tế bào, mà nổi bật là vai trò của con đường PD – 1/ PD-L1. Các thuốc này làm cho PD-L1 không gắn với PD-1, kết quả làm tế bào lympho T được hoạt hóa, nhờ đó sẽ nhận diện được tế bào ung thư để tiêu diệt. Các nghiên cứu về hiệu quả điều trị của các thuốc miễn dịch cho thấy hiệu quả vượt trội so với hóa trị trên BN có bộc lộ PD-L1  $\geq 1\%$ , đặc biệt là PD-L1  $\geq 50\%$  [2]. Trong đó có một số thuốc đã được FDA phê duyệt như Pembrolizumab, Nivolumab... [3]. Hiện tại, ở Việt Nam đã sử dụng xét nghiệm về bộc lộ PD-L1 để lựa chọn thuốc điều trị, với các BN có PD-L1 dương tính  $\geq 50\%$ , có thể dùng thuốc Pembrolizumab trong điều trị bước 1, trong khi PD-L1 dương tính từ 1 – 49%, sử dụng thuốc này trong điều trị bước 2 hoặc bước 1 nhưng phải kết hợp với hóa trị. Xét nghiệm xác định tình trạng bộc lộ PD-L1 sử dụng phương pháp nhuộm miễn dịch trên bệnh phẩm mô ung thư với yêu cầu phải có ít nhất 100 tế bào u để quan sát và phải tính phần trăm tế bào u có bộc lộ PD-L1. Cho đến nay, ở Việt Nam, chưa có nhiều

<sup>1</sup>Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Trung tâm Hồ hấp, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Thái

Email: thaipv2052000@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 4.8.2020

Ngày duyệt bài: 14.8.2020

ngiên cứu về tình trạng bộc lộ PD-L1 ở BN UTPKTBN, chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nghiên cứu này với mục tiêu: *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và bộc lộ PD-L1 ở các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB – IV tại Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu – Bệnh viện Bạch Mai.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Gồm 121 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Trung tâm YHHN và UB từ tháng 1/2018 đến tháng 5/2019.

### - Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTP có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô không tế bào nhỏ theo phân loại ung thư phổi của WHO 2015.

+ Bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn bệnh là IIIB– IV theo phân loại TNM của AJCC năm 2017.

+ Có kết quả xét nghiệm PD-L1 được nhuộm bằng kháng thể đơn dòng SP263 tại Trung tâm Giải phẫu bệnh-Bệnh viện Bạch Mai

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Các bệnh nhân không thỏa mãn 3 tiêu chuẩn lựa chọn trên

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Là nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

- Bệnh phẩm được nhuộm bằng kit phát hiện OptiView DAB IHC trên máy nhuộm tiêu bản tự động BenchMark của Ventana với chất nhuộm là SP263, bản chất là một kháng thể đơn dòng

(Rabbit Monoclonal Primary Antibody) để gắn với PD-L1 trên bề mặt tế bào

- **Phân tích kết quả và xử lý số liệu** bằng phần mềm SPSS 16.0.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

**Bảng 1: Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới**

Đặc điểm	n	%	
Tuổi	< 40	1	0,8
	40 - 49	16	13,2
	50 - 59	35	28,9
	60 - 69	50	41,3
	70 - 79	16	13,3
	>80	3	2,5
<b>Tổng</b>	<b>121</b>	<b>100,0</b>	
Giới	Nam	89	73,6
	Nữ	32	26,4
	<b>Tổng</b>	<b>121</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:** Các bệnh nhân UTP chủ yếu nằm trong độ tuổi từ 50 – 69, chiếm 70,2%. Tỷ lệ nam/nữ = 2,78/1.

**Bảng 2: Mô bệnh học**

Mô bệnh học	n	%
Ung thư biểu mô vảy	14	11,6
Ung thư biểu mô tuyến	105	86,8
Ung thư biểu mô khác	2	1,6
<b>Tổng</b>	<b>121</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:** Ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số 86,8%, ung thư biểu mô vảy chiếm 11,6%.

**Bảng 3: Đặc điểm đột biến gen EGFR**

Mô bệnh học	Có đột biến gen EGFR	Không có đột biến EGFR	Không làm xét nghiệm	Tổng
Ung thư biểu mô tuyến	33	55	17	105
Ung thư biểu mô vảy	3	4	7	14
Ung thư biểu mô tế bào lớn	1	0	0	1
Ung thư biểu mô dạng sarcom	0	0	1	1
<b>Tổng</b>	<b>37</b>	<b>59</b>	<b>25</b>	<b>121</b>

**Nhận xét:** bệnh nhân có đột biến gen EGFR ở nhóm ung thư biểu mô tuyến là 33/105 = 31,4%, ung thư biểu mô vảy là 3/14 = 21,4%.

**Bảng 4: Đặc điểm giá trị CEA, CYFRA 21-1**

Đặc điểm CEA	n	%
CEA ≤ 5 ng/ml	22	30,6
CEA > 5 ng/ml	50	69,4
<b>Tổng</b>	<b>72</b>	<b>100,0</b>
Đặc điểm Cyfra 21-1	n	%
Cyfra 21-1 < 3,3 ng/ml	11	16,4
Cyfra 21-1 ≥ 3,3 ng/ml	56	83,6
<b>Tổng</b>	<b>67</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:** Đa số các bệnh nhân có giá trị CEA > 5ng/ml (69,4%), Cyfra 21-1 ≥ 3,3ng/ml (83,6%).

### 3.2. Đặc điểm bộc lộ PD-L1 và sự liên quan với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

**Bảng 5: Đặc điểm bộc lộ PD-L1**

Đặc điểm	n	%
PD-L1 < 1%	44	36,4
PD-L1 từ 1 – 4%	1	0,8
PD-L1 từ 5 – 49%	38	31,4
PD-L1 ≥ 50%	38	31,4
<b>Tổng</b>	<b>121</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:** PD –L1 âm tính chiếm 36,4%, PD-L1 dương tính chiếm 63,6%, trong đó, tỷ lệ PD-L1 ≥ 50% là 31,4%.

**Bảng 6: Môi liên quan PD-L1 với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng**

Biến số	Đặc điểm	PD-L1 âm tính	PD-L1 dương tính	p
Giới (n = 121)	Nam	27	62	0,022
	Nữ	17	15	
Tuổi (n=121)	<60	20	36	0,890
	≥60	24	41	
Mô bệnh học (n = 119)	UTBM tuyến	20	35	0,731
	UTBM vảy	5	7	
EGFR (n= 96)	Có đột biến	17	20	0,313
	Không đột biến	21	38	
CEA (n =72)	CEA > 5,00	18	32	0,976
	CEA ≤ 5,00	8	14	
Cyfra 21-1 (n = 67)	Cyfra 21-1 > 3,3	20	36	0,541
	Cyfra 21-1 ≤ 3,3	5	6	
Vị trí lấy bệnh phẩm	Mô u nguyên phát	34	57	0,691
	Tổn thương di căn	10	20	
Tiền sử điều trị trước khi lấy bệnh phẩm làm PD- L1 (n=121)	Không	42	71	0,709
	Có	2	6	

**Nhận xét:** Giới tính nam có liên quan đến bậc độ PD-L1 dương tính cao hơn so với nữ giới. Các yếu tố tuổi, mô bệnh học, đột biến gen EGFR, giá trị CEA, Cyfra 21-1, vị trí lấy bệnh phẩm, tiền sử điều trị UTP từ trước không ảnh hưởng đến sự có bậc độ PD-L1.

**Bảng 7: Môi liên quan mức độ bậc độ PD-L1 với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng**

Biến số	Đặc điểm	PD - L1 dương tính ≥ 50%	PD - L1 dương tính từ 1 – 49%	P
Giới (n=121)	Nam	32	30	0,420
	Nữ	6	9	
Tuổi (n=121)	>60	17	24	0,140
	≤60	21	15	
Mô bệnh học (n=76)	Biểu mô tuyến	34	35	1,000
	Biểu mô vảy	4	3	
EGFR (n=58)	Có đột biến EGFR	7	13	0,201
	Không đột biến EGFR	20	18	
CEA (n=72)	CEA > 5,00	18	27	<b>0,013</b>
	CEA ≤ 5,00	19	8	
Cyfra 21-1 (n=64)	Cyfra 21-1 > 3,3	28	25	0,320
	Cyfra 21-1 ≤ 3,3	4	7	

**Nhận xét:** Bệnh nhân có CEA ≤ 5,00 ng/ml bậc độ PD-L1 cao hơn so với bệnh nhân có CEA > 5,00 ng/ml.

**IV. BÀN LUẬN**

**4.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng:** Nghiên cứu trên 121 bệnh nhân được chẩn đoán UTP không tế nhỏ giai đoạn IIIB – IV cho thấy độ tuổi trung bình là 61,2 ± 9,56, độ tuổi thường gặp là 50 – 69 chiếm 70,2%. Bệnh gặp ở nam nhiều hơn ở nữ với tỉ lệ nam/nữ = 2,78/1. Các bệnh nhân chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến chiếm 86,8%, còn ung thư biểu mô vảy chiếm tỉ lệ thấp hơn hẳn là 11,6%. Kết quả trên cũng phù hợp với hầu hết các nghiên cứu hiện nay với tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến chiếm phần lớn [1],[2],[4]. Đột biến gen EGFR ở các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến là 31,4%, ung thư biểu mô vảy là 21,43%. Các bệnh nhân nghiên cứu

của chúng tôi là ở giai đoạn muộn nên giá trị CEA và Cyfra 21-1 khá cao, trong đó tỉ lệ bệnh nhân có CEA trên ngưỡng 5 ng/ml chiếm 69,4%, Cyfra 21-1 trên ngưỡng 3,3 ng/ml chiếm 83,6%.

**4.2. Đặc điểm bậc độ PD-L1 và môi liên quan của PD-L1 với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng.**

+ **Đặc điểm bậc độ PD-L1:** Trong số 121 bệnh nhân nghiên cứu có 77 bệnh nhân có bậc độ PD – L1 dương tính, chiếm 63,6%, cao hơn tỉ lệ âm tính. Trong đó, tỉ lệ bệnh nhân bậc độ PD-L1 mạnh (≥ 50%) chiếm 31,4%, bằng với tỉ lệ bệnh nhân bậc độ PD-L1 từ 5 – 49% (31,4%). Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của D’Incecco là 55,3%, nhưng tương đồng với kết quả của Tang

và cs (2015) trên nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIB – IV cho tỉ lệ dương tính là 65,9% và nghiên cứu của Guo và cs (2017) là 61,7% [4],[5].

+ Mỗi liên quan giữa sự bộc lộ PD-L1 với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng:

*Về giới tính:* PD-L1 dương tính ở nam cao hơn nữ lần lượt là: 69,2% và 46,9% với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,022$ ). Kết quả tương tự như nghiên cứu của Kazuki Takada (2016), có mỗi liên quan giữa giới tính nam và bộc lộ dương tính PD-L1 khi nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến khi PD L1  $\geq 1\%$  ( $p = 0,0002$ )[9]. Kết quả nghiên cứu cho thấy tình trạng PDL1 dương tính và mức độ bộc lộ PD-L1 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm trên và dưới 60 tuổi.

Trong 2 nhóm mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến và vảy thì không có sự khác biệt về bộc lộ PD-L1, PD-L1 dương tính và âm tính.

Đối với các bệnh nhân được làm xét nghiệm EGFR, trong nhóm có PD-L1 dương tính thì PD-L1 dương tính mạnh  $\geq 50\%$  của nhóm có đột biến gen EGFR là 35% và nhóm không có đột biến gen EGFR là 52,5%, như vậy tỉ lệ bộc lộ PD-L1 cao hơn ở nhóm không có đột biến gen EGFR, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

CEA là một marker quan trọng trong theo dõi tiến triển của bệnh UTPKTBN, theo kết quả phân tích của chúng tôi những bệnh nhân được làm xét nghiệm CEA ở thời điểm chẩn đoán, những người có CEA  $\leq 5$  ng/ml thì bộc lộ PD-L1 cao hơn so với nhóm CEA  $> 5$ ng/ml có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,013$ .

Trong khi đó, chúng tôi không thấy có mỗi liên quan giữa Cyfra 21-1 với kết quả bộc lộ PD-L1.

Vị trí lấy bệnh phẩm UTP chủ yếu là từ mô u nguyên phát (75,2%) qua sinh thiết xuyên thành ngực và sinh thiết qua nội soi phế quản. Kết quả cho thấy việc lấy bệnh phẩm từ mô u nguyên phát hay tổ chức u di căn không ảnh hưởng đến kết quả bộc lộ PD-L1, khác với kết quả của tác giả Hira Rizvi (2019) và cs, nghiên cứu trên 1023 bệnh nhân thấy có PD-L1 dương tính cao có liên quan đến tổn thương di căn hơn so với u nguyên phát ( $p < 0,001$ ). Kết quả này có lẽ còn liên quan đến việc PD-L1 dương tính là một yếu tố tiên lượng xấu của bệnh như trong một số nghiên cứu trước đây [7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 8 bệnh nhân đã được điều trị hóa chất hoặc điều trị đích, sau đó có sinh thiết lại lần 2. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ PD-L1 dương tính không có sự khác biệt so với nhóm chưa điều trị. Tuy nhiên do số lượng các bệnh nhân đã điều trị trước đó, sau đó mới lấy bệnh phẩm làm xét

nghiệm PD-L1 trong nghiên cứu của chúng tôi không nhiều nên có thể kết quả chưa đủ để đưa ra kết luận chắc chắn.

## V. KẾT LUẬN

- Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng:  
+ Bệnh thường gặp ở nam giới (73,6%) độ tuổi từ 50 – 69 (70,2%).

+ Đa số các bệnh nhân có mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến (86,8%). Đột biến gen EGFR chiếm 38,1%,

+ Phần lớn các bệnh nhân có giá trị CEA, Cyfra 21-1 tăng trên ngưỡng bình thường (69,4% và 83,6%).

- Tỉ lệ bộc lộ PD-L1 dương tính ở các bệnh nhân UTP giai đoạn IIIB-IV là 63,6%, trong đó tỉ lệ PD-L1 dương tính  $\geq 50\%$  là 31,4%. Tỷ lệ PD-L1 dương tính cao ở nhóm bệnh nhân nam giới, đột biến gen EGFR âm tính.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hàn Thị Thanh Bình (2018).** Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV bằng hóa trị phác đồ cisplatin kết hợp paclitaxel hoặc etoposide, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Phạm Văn Thái (2014).** Nghiên cứu hiệu quả điều trị ung thư phổi di căn não bằng hóa xạ trị, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al (2018).** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394-424.
- D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, et al (2015).** PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *British Journal of Cancer*, 112(1), 95-102.
- Guo Q, Sun Y, Yu S, et al (2017).** Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) expression and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) amplification in stage III/IV lung squamous cell carcinoma (SQC). *Thoracic Cancer*, 8(2), 73-79
- Herbst R.S, Baas P, Kim D-W, et al (2016).** Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10027), 1540-1550
- Rizvi H., Bandlamudi C., Schoenfeld A.J. et al.(2019)** Molecular correlates of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 15, 9018.
- Sul J, Blumethal G.M, Jiang X, et al, (2016).** FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the treatment of patients with metastatic non – small cell lung cancer whose tumors express programmed death – ligand 1. *The Oncologist*, 21(5), 643 – 650.
- Takada K., Okamoto T., Shoji F., et al. (2016).** Clinical Significance of PD-L1 Protein Expression in Surgically Resected Primary Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*.11(11), 1879-1890.

# NGHIÊN CỨU PHƯƠNG PHÁP TĂNG NỒNG ĐỘ HbA1c SỬ DỤNG TRONG CHƯƠNG TRÌNH NGOẠI KIỂM TẠI TRUNG TÂM KIỂM CHUẨN CHẤT LƯỢNG XÉT NGHIỆM Y HỌC - ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Vũ Quang Huy<sup>1,2,3</sup>, Hà Mạnh Tuấn<sup>1,2</sup>, Văn Hy Triết<sup>1,2,3</sup>, Nguyễn Tiến Huỳnh<sup>3</sup>, Đinh Đức Triết<sup>1</sup>, Hoàng Quốc Cường<sup>4</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu phương pháp tăng nồng độ HbA1c phục vụ sản xuất mẫu, chương trình ngoại kiểm tại Trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm Y học. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm. Nghiên cứu các điều kiện: thời gian, nhiệt độ, nồng độ Glucose trong môi trường ảnh hưởng tới việc tăng nồng độ HbA1c. **Kết quả:** Hiệu chỉnh được HbA1c ở các nồng độ: Từ tiền tiểu đường (6,1%), đến HbA1c nồng độ cao (9,05%) từ mẫu hồng cầu ban đầu (5,6%). **Kết luận:** lựa chọn phương pháp làm tăng nồng độ HbA1c theo các mức nồng độ. Sản xuất được hai bộ mẫu dùng trong ngoại kiểm với mức nồng độ trung gian (tiền tiểu đường) và nồng độ cao được đánh giá tại các thời điểm, điều kiện môi trường, lưu trữ mẫu đông khô tại nhiệt độ 2-8°C. Mẫu đủ điều kiện để áp dụng trong chương trình ngoại kiểm HbA1c cho các phòng xét nghiệm

**Từ khóa:** Ngoại kiểm chất lượng, nồng độ HbA1c

## SUMMARY

### STUDY METHOD TO INCREASE HbA1c CONCENTRATION USING FOR MATERIAL IN EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT PROGRAM AT QUALITY CONTROL CENTER FOR MEDICAL LABORATORY MINISTRY OF HEALTH- UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY AT HO CHI MINH CITY

**Objective:** Develop a method of increasing concentration to use in EQA samples at the QCC UMP. **Methods:** Experimental research. Research on the conditions of time, temperature, and glucose concentration in the environment affecting the increase in HbA1c concentration. **Results:** Corrected pre-diabetic HbA1c concentration (6.1%), high HbA1c concentration (9.05%) from baseline sample of red blood cells (5.6%). **Conclusion:** Through research results, we have found a method to increase the concentration of HbA1c according to the concentration levels. Two sets of samples used in external control were produced with intermediate concentrations (prediabetes) and high concentrations assessed at

different times, environmental conditions, and stored freeze-dried samples at 2-8°C. Eligible sample for laboratory use in the HbA1c external control program.

**Keywords:** External Quality Assessment, HbA1c concentration

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tốc độ hình thành phụ thuộc vào nồng độ cơ chất glucose, HbA1c được tạo thành liên tục bằng cách gắn glucose vào đầu tận N của chuỗi hemoglobin tạo thành Ketoamin. Do đó nồng độ glucose càng cao, phân tử glycated hemoglobin hình thành càng nhiều và nồng độ HbA1c trong hồng cầu phản ánh nồng độ glucose huyết trung bình tương đương với vòng đời của hồng cầu khoảng 120 ngày. Do đó Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ[2] sử dụng xét nghiệm HbA1c để chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh tiểu đường.

Xét nghiệm HbA1c được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng và là một trong những tiêu chí quan trọng để bác sĩ lâm sàng đánh giá hiệu quả điều trị bệnh đái tháo đường. Do đó việc kiểm soát chất lượng xét nghiệm HbA1c bao gồm nội kiểm và ngoại kiểm đóng vai trò quan trọng. Việc kiểm soát chất lượng xét nghiệm được thực hiện tại các nồng độ khác nhau bao gồm thấp, bình thường và cao. Trong đó ở mức nồng độ HbA1c cao có ý nghĩa quan trọng vì giúp nhà lâm sàng đưa ra quyết định điều trị. Nguồn mẫu làm nguyên liệu sản xuất mẫu ngoại kiểm có nguồn gốc từ người, người khỏe mạnh thì chủ động dễ dàng nhưng người bệnh tiểu đường với các biến chứng như thiếu máu nên nguồn hiến không được chủ động và vi phạm y đức. Hiện nay chương trình ngoại kiểm HbA1c phải nhập khẩu với giá thành đắt và không chủ động, do đó Trung Tâm Kiểm Chuẩn Chất Lượng Xét Nghiệm Y Học Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh triển khai chương trình ngoại kiểm HbA1c tự sản xuất với các khoảng nồng độ bao phủ các điểm quyết định lâm sàng[1]. Một yêu cầu được đặt ra cho chúng tôi là "Nghiên cứu phương pháp tăng nồng độ mẫu HbA1c đông khô dùng trong ngoại kiểm". luôn đảm bảo cung cấp các kết quả chính xác cho khách hàng. **Mục tiêu nghiên cứu:**

- Khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ lên nồng độ HbA1c in vitro trong các khoảng nhiệt độ 2<sup>o</sup> - 8<sup>o</sup> C, 22<sup>o</sup> -24<sup>o</sup>C và 37<sup>o</sup>C.

<sup>1</sup>Đại học Y Dược TP.HCM

<sup>2</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

<sup>3</sup>Trung tâm Kiểm chuẩn chất lượng Y học-Đại học Y Dược TP.HCM

<sup>4</sup>Viện Pasteur TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Quang Huy

Email: drvuquanghuy@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 10.8.2020

Ngày duyệt bài: 18.8.2020

- Khảo sát ảnh hưởng của nồng độ glucose trong dung dịch Ringer lên nồng độ HbA1c in vitro tại các 100 mM, 305 mM, 500 mM

- Xác định khoảng thời gian, nhiệt độ và nồng độ glucose tối ưu tạo thành nồng độ HbA1c trung gian và cao

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Khối hồng cầu thu thập từ Trung Tâm Truyền Máu Huyết Học Bệnh Viện Chợ Rẫy

**Địa điểm:** Trung tâm Kiểm chuẩn Chất lượng Xét nghiệm Y học Đại học Y dược Tp.HCM (**Đạt ISO 9001-2015 do tổ chức AJA (Anh Quốc)**).

**Thời gian nghiên cứu** từ tháng 10/2019 đến tháng 3/2020.

**Tiêu chuẩn chọn mẫu.** Khối hồng cầu đạt tiêu chuẩn chế phẩm bạch máu, được lấy trong vòng 72 giờ. Mẫu máu đã sàng lọc âm tính với kháng thể bất thường, Xét nghiệm âm tính HBsAg, HCV, HIV, Giang mai, Sốt rét.

**Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu thực nghiệm

**Vật tư hoá chất:** dung dịch Ringer, dung dịch Alsever của Sigma, NaCl khan, KCl khan, CaCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, dung dịch natri lactate 60%, glucose khan.

**Hoá chất xét nghiệm:** bộ kit xét nghiệm định lượng HbA1c của hãng Backman Coulter

**Thiết bị:** tủ lạnh, tủ LEEC classic incubator model C157, cân Satorius TE214S, máy xét nghiệm sinh hoá tự động Backman Coulter AU480, máy ly tâm lạnh, máy ly tâm Eppendorf Centrifuge 5702, máy ly tâm Eppendorf Centrifuge 5810 R.

### Tiến trình thực hiện:

**Bước 1:** Xác định nồng độ HbA1c của mẫu.

**Bước 2:** Chuẩn bị dung dịch ủ: cân chính xác khối lượng các chất NaCl 0,6g, KCl 0,04g, CaCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O 0,04g, Na<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 60%: 0,516g, Glucose 18g sau đó hoà tan với dung dịch Ringer[6] vừa đủ 1000mL. Dung dịch sau khi điều chế xong sẽ được bảo quản trong bình miệng rộng 500mL ở nhiệt độ 2-8°C. Chuẩn bị

mẫu: khối hồng cầu sẽ được rửa với dung dịch nước muối sinh lý 0,9% 3 lần.

**Bước 3:** Khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ, nồng độ lên quá trình glycated hoá hemoglobin in vitro.

**Bước 4:** Xác định khoảng thời gian, nhiệt độ và nồng độ glucose tối ưu sản xuất mẫu HbA1c có nồng độ trung gian và nồng độ cao

**Phân tích dữ liệu** bằng phần mềm Microsoft Excel 2016

**Y Đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu này đã được thông qua bởi Hội đồng Y Đức theo quyết định số 650/ĐHYD- HĐĐĐ ngày 15 tháng 11 năm 2019

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**1. Xác định nồng độ mẫu ban đầu.** Túi mẫu từ Trung tâm truyền máu huyết học Chợ Rẫy, sau khi về tới Trung tâm Kiểm chuẩn sẽ được xác định nồng độ HbA1c trên máy Backman Coulter AU 480.

**Bảng 1: Đặc tính túi máu dùng trong nghiên cứu**

Ngày sản xuất	Hạn sử dụng	Ngày thực hiện xét nghiệm	Nồng độ HbA1c (%)
6/1/2020	17/2/2020	7/1/2020	5,7

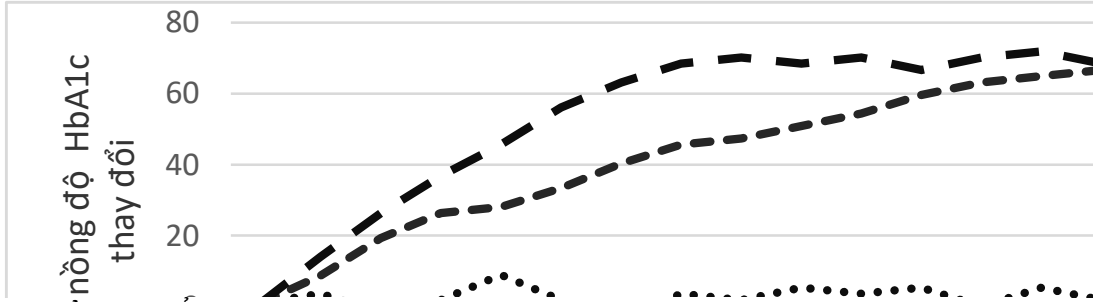
Thời gian từ lúc lấy máu từ người hiến đến lúc thực hiện nghiên cứu trong vòng 1 ngày đáp ứng được yêu cầu.

**2. Khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ lên nồng độ HbA1c trong khoảng thời gian 15 ngày.** Sau khi định lượng nồng độ HbA1c trong mẫu, bước 2 của nghiên cứu được tiến hành với dung dịch tăng nồng độ Ringer có nồng độ Glucose 100 mM. Khối hồng cầu sau khi rửa 3 lần với nước muối sinh lý, sẽ trộn với dung dịch Ringer[6] có nồng độ Glucose 100 mM, phân phối 1ml dung dịch ra các ống thể tích bảo quản ở 3 điều kiện 2°C – 8°C, 22°C - 24°C và 37°C. Mỗi ngày từ ngày 0 đến ngày thứ 15 sẽ lấy 1 ống ra xét nghiệm HbA1c, mỗi ống xét nghiệm HbA1c lặp lại 2 lần.

**Bảng 2: Ảnh hưởng của nhiệt độ lên nồng độ HbA1c trong khoảng thời gian 15 ngày tại nồng độ Glucose 100 mM**

Nhiệt độ	Ngày	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
2°C – 8°C	Nồng độ TB	5,6	5,8	5,5	5,7	6,1	5,7	5,4	5,8	5,7	5,9	5,8	5,9	5,6	5,9	5,7	5,9
	% thay đổi	0	3,6	-1,8	1,8	8,9	1,8	-3,6	3,6	1,8	5,4	3,6	5,4	0,0	5,4	1,8	5,4
22°C – 24°C	Nồng độ TB	5,7	6,2	6,8	7,2	7,3	7,6	8,0	8,3	8,4	8,6	8,8	9,1	9,3	9,4	9,5	9,7
	% thay đổi	0	8,8	19,3	26,3	28,1	33,3	40,4	45,6	47,4	50,9	54,4	59,6	63,2	64,9	66,7	70,2

37°C	Nồng độ TB	5,7	6,5	7,2	7,8	8,3	8,9	9,3	9,6	9,7	9,6	9,7	9,5	9,7	9,8	9,6	9,7
	% thay đổi	0	14,0	26,3	36,8	45,6	56,1	63,2	68,4	70,2	68,4	70,2	66,7	70,2	71,9	68,4	70,2



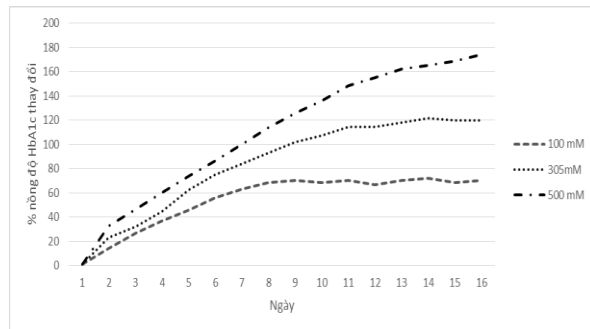
**Biểu đồ 1:** Ảnh hưởng của nhiệt độ lên nồng độ HbA1c trong khoảng thời gian 15 ngày tại nồng độ Glucose 100 mM

Hỗn hợp hồng cầu khối và dung dịch Ringer[6] tại nồng độ glucose 100 mM tại 2°C – 8°C, nồng độ HbA1c thay đổi ít, có hình răng cưa cho đến ngày thứ 15 (5,4%). Tại nhiệt độ 22°C - 24°C, nồng độ HbA1c tăng nhanh và tuyến tính theo ngày đến ngày thứ 15 là 70,2%. Tại nhiệt độ 37°C, nồng độ HbA1c tăng nhanh đạt đỉnh vào ngày thứ 8 và dao động từ 66,7% đến 71,9% từ ngày 8 đến ngày thứ 15.

**3. Khảo sát ảnh hưởng nồng độ glucose lên nồng độ HbA1c trong khoảng thời gian 15 ngày.** Sau khi xác định được nhiệt độ tối ưu dùng để tăng nồng độ HbA1c là 37°C, khối hồng cầu sau khi rửa với dung dịch nước muối sinh lý 3 lần, sẽ trộn với dung dịch Ringer có nồng độ glucose lần lượt 100 mM, 305 mM và 500 mM theo tỷ lệ 1:1. Mỗi ngày từ ngày 0 đến ngày thứ 15 sẽ lấy 1 ống ra xét nghiệm HbA1c, mỗi ống xét nghiệm HbA1c lặp lại 2 lần.

**Bảng 3:** Ảnh hưởng của nồng độ glucose lên nồng độ HbA1c trong khoảng thời gian 15 ngày tại nhiệt độ 37 °C

Nồng độ Glucose	Ngày	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
100 mM	Nồng độ TB	5,7	6,5	7,2	7,8	8,3	8,9	9,3	9,6	9,7	9,6	9,7	9,5	9,7	9,8	9,6	9,7
	% thay đổi	0	14,0	26,3	36,8	45,6	56,1	63,2	68,4	70,2	68,4	70,2	66,7	70,2	71,9	68,4	70,2
305 mM	Nồng độ TB	5,6	6,9	7,4	8,1	9,1	9,8	10,3	10,8	11,3	11,6	12,0	12,0	12,2	12,4	12,3	12,3
	% thay đổi	0	23,2	32,1	44,6	62,5	75,0	83,9	92,9	101,8	107,1	114,3	114,3	117,9	121,4	119,6	119,6
500 mM	Nồng độ TB	5,8	7,7	8,5	9,3	10,1	10,8	11,6	12,4	13,1	13,7	14,4	14,8	15,2	15,4	15,6	15,9
	% thay đổi	0	32,8	46,6	60,3	74,1	86,2	100,0	113,8	125,9	136,2	148,3	155,2	162,1	165,5	169,0	174,1



**Biểu đồ 2:** Ảnh hưởng của nồng độ glucose lên

nồng độ HbA1c trong khoảng thời gian 15 ngày tại nhiệt độ 37°C

Cùng nhiệt độ 37°C, tại các nồng độ glucose khác nhau trong dung dịch Ringer, nồng độ HbA1c tăng theo thời gian và đến 15 ngày. Ở nồng độ glucose 100 mM, nồng độ HbA1c đạt đỉnh 68,4% vào ngày thứ 7 và dao động từ 66,7% đến 71,9% từ ngày 7 cho đến ngày thứ 15. Trong khi đó tại nồng độ glucose 305 mM, nồng độ HbA1c đạt đỉnh 121,4% vào ngày thứ 13 và dao động từ 119,6% đến 121,4% từ ngày 13 đến ngày 15. Tại nồng độ glucose 500 mM,

nồng độ HbA1c tăng liên tục và đạt đỉnh vào ngày thứ 15 tăng 174,1%.

#### 4. Xác định khoảng thời gian, nhiệt độ và nồng độ glucose tối ưu sản xuất mẫu HbA1c có nồng độ trung gian và nồng độ cao

Nồng độ HbA1c lớn hơn 5.7% đến 6.5% được xem là tiền đái tháo đường theo tiêu chuẩn của Hiệp Hội Đái Tháo Đường Hoa Kỳ năm 2018. Để đạt được nồng độ này, hỗn hợp khối hồng cầu ban đầu và dung dịch Ringer được pha theo tỷ lệ 1:1 được để ở phòng xét nghiệm (nhiệt độ 22°C - 24°C) trong 24 giờ trong 2 bình khác nhau ký hiệu là lô ĐK.NĐTTĐ.L1 và lô ĐK.NĐTTĐ.L2. Đối với mẫu nồng độ HbA1c cao

từ 9% đến 12%, hỗn hợp khối hồng cầu ban đầu và dung dịch Ringer được pha theo tỷ lệ 1:1 được để trong tủ LEEC classic incubator chỉnh nhiệt độ 37°C trong 6 ngày đựng trong 2 bình khác nhau ký hiệu là ĐK.NĐC.L1 và lô ĐK.NĐC.L2. Sau đó rửa lọc hồng cầu bằng nước muối sinh lý, bảo quản khối hồng cầu với dung dịch bảo quản Alserve theo tỷ lệ 1:1, phân phối ra các ống đựng mẫu mỗi ống 1mL và bảo quản ở nhiệt độ 2°C-8°C. Lựa chọn ngẫu nhiên bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 để chọn ngẫu nhiên 10 mẫu trong 1 lô đo lặp lại hai lần mỗi mẫu để xác định độ đồng nhất sau khi hiệu chỉnh.

**Bảng 4: Giá trị lô ĐK.NĐTTĐ.L1 và ĐK.NĐTTĐ.L2 đo được**

Mẫu	Giá trị ban đầu %	Giá trị sau khi hiệu chỉnh (%)							
		ĐK.NĐTTĐ.L1		ĐK.NĐTTĐ.L2		ĐK.NĐC.L1		ĐK.NĐC.L2	
		Lần 1	Lần 2	Lần 1	Lần 2	Lần 1	Lần 2	Lần 1	Lần 2
TB	5.6	6.12	6.1	6.11	6.09	9.05	9.01	9.05	9.05
SD	0.16	0.19	0.20	0.18	0.19	0.21	0.20	0.19	0.21
CV (%)	2.8	3.17	3.28	2.88	3.15	2.28	2.24	2.05	2.33
S <sub>s</sub>		0.17		0.16		0.19		0.18	
0.3Đ <sub>PT</sub>		0.18				0.27			

Sau 24 giờ để ở nhiệt độ phòng thí nghiệm 22°C - 24°C, mẫu hồng cầu từ nồng độ HbA1c 5,6% đã tăng lên 6,1% nằm trong khoảng giá trị tiền tiểu đường. Sau 6 ngày ở 37°C, mẫu hồng cầu từ nồng độ HbA1c 5,6% đã tăng lên 9,05% phù hợp với mục tiêu ban đầu.

#### IV. BÀN LUẬN

Glycated hemoglobin có bản chất là 1 protein nên khi được bảo quản trong điều kiện nhiệt độ thấp sẽ giữ được cấu trúc bền vững trong thời gian dài[8]. Kết quả trong nghiên cứu này là minh chứng cho phương pháp tăng nồng độ HbA1c. Dựa vào kết quả khảo sát %HbA1c thay đổi khi ủ trong dung dịch Ringer với các điều kiện nhiệt độ khác nhau cho thấy với 37°C thì tốc độ tăng nồng độ HbA1c là thích hợp nhất, trong khi đó nhiệt độ 2-8°C nồng độ HbA1c tăng rất ít, kết quả này cũng tương tự với nhiều nghiên cứu khác khi 37°C là mức nhiệt độ được nghiên cứu nhiều nhất[4], [6], [7]. Đồng thời kết quả cũng cho thấy nồng độ HbA1c trong mẫu hồng cầu được ủ trong dung dịch Ringer với 3 mức nồng độ glucose khác nhau cũng cho thấy sự gia tăng nồng độ HbA1c tối đa phụ thuộc vào mức nồng độ glucose trong dung dịch, kết quả này tương tự với nghiên cứu của Yuliya V. Kucherenko[6]. Từ kết quả nghiên cứu trên chúng tôi đã áp dụng vào việc tăng nồng độ HbA1c trong mẫu hồng cầu với dung dịch Ringer chứa 100mM glucose, với mức nồng độ HbA1c trung gian tương ứng với mức tiền đái tháo đường[2] chúng tôi ủ trong môi trường có nhiệt độ 22°C - 24°C trong thời gian 24 giờ, với mức %HbA1c thu được là 6,1%, kết quả tương đồng với nghiên cứu của

Haney[3]; đối với mức nồng độ HbA1c cao tương ứng với mức đái tháo đường [2] chúng tôi ủ trong môi trường có nhiệt độ là 37°C trong thời gian 6 ngày, với mức %HbA1c thu được là 9,1%, kết quả này phù hợp trong nghiên cứu của Yuliya V. Kucherenko [6]. Nghiên cứu này cho thấy quá trình tăng %HbA1c trong mẫu hồng cầu hoàn toàn tương đồng với các nghiên cứu trước.

#### V. KẾT LUẬN

1. Tại nhiệt độ 2°C - 8°C trong dung dịch Ringer với nồng độ glucose 100mM, nồng độ HbA1c dao động ít (tăng 5,4%) cho đến ngày thứ 15. Tại nhiệt độ 22°C - 24°C và 37°C, nồng độ HbA1c tăng 70,2% vào ngày thứ 15.

2. Tại nhiệt độ 37°C, trong dung dịch Ringer với nồng độ glucose 100mM nồng độ HbA1c tăng tối đa 67% vào ngày thứ 7, nồng độ glucose 305mM nồng độ HbA1c tăng tối đa vào ngày thứ 13, nồng độ glucose 500 mM nồng độ HbA1c tăng cho đến ngày thứ 15 và đạt 174,1%.

3. Tại nhiệt độ 22°C - 24°C, trong 24 giờ với nồng độ HbA1c của mẫu hồng cầu ban đầu tăng lên 6,1% từ 5,6%. Tại nhiệt độ 37°C, trong 6 ngày nồng độ HbA1c của mẫu hồng cầu ban đầu tăng lên 9,1% từ 5,6%.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Quang Huy, Bùi Minh Đức, Nguyễn Tiến

- Huỳnh, Lê Ngọc Minh Trân, et al, (2019), "Xây dựng quy trình sản xuất máu toàn phần chứa HbA1c dùng trong ngoại kiểm tại Việt Nam", Tạp chí Y Dược Học Quân Sự, (5).
- American Diabetes Association, (201)**, "Standards of medical care in diabetes-2018 abridged for primary care providers", Clin Diabetes Endocrinol, 33 (2), pp. 97-111.
  - Haney D N, Bunn H F, (1976)**, "Glycosylation of hemoglobin in vitro: affinity labeling of hemoglobin by glucose-6-phosphate", Proc Natl Acad Sci U S A, 73 (10), pp. 3534-3538.
  - Higgins P J, Bunn H F, (1981)**, "Kinetic analysis of the nonenzymatic glycosylation of hemoglobin", J Biol Chem, 256 (10), pp. 5204-5208.
  - ISO 13528, (2015)**, "Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons", International Organization for Standardization, (2).
  - Kucherenko Y V, Bhavsar S K, Grischenko V I, Fischer U R, et al, (2010)**, "Increased cation conductance in human erythrocytes artificially aged by glycation", J Membr Biol, 235 (3), pp. 177-189.
  - Mortensen H B, Christophersen C, (1983)**, "Glucosylation of human haemoglobin a in red blood cells studied in vitro. Kinetics of the formation and dissociation of haemoglobin A1c", Clin Chim Acta, 134 (3), pp. 317-326.
  - Simpson R J, (2010)**, "Stabilization of proteins for storage", Cold Spring Harb Protoc, 2010 (5).
  - DeVenuto F, (1978)**, "Storagetability of hemoglobin solution during extended ", J Lab Clin Med, 92 (6), pp. 946-952.

## THUỐC LÁ VÀ BỆNH UNG THƯ

Nguyễn Tiên Quang\*

\*Phó Giám đốc BV K

Hút thuốc lá là nguyên nhân của khoảng 30% tổng số các loại ung thư ở người, bao gồm ung thư phổi, thanh quản, thực quản, dạ dày, khoang miệng, vòm họng, thận, bàng quang, tụy, gan, đại trực tràng, dạ dày và cổ tử cung.

Riêng đối với ung thư phổi, hút thuốc lá là nguyên nhân của trên 90% các trường hợp mắc. Nam giới từng hút thuốc lá có nguy cơ ung thư phổi cao gấp 25 lần và có nguy cơ ung thư thanh quản gấp 13 lần so với người không hút thuốc lá.

### Nguy cơ mắc các loại ung thư do hút thuốc lá

Loại Ung thư	Năm xếp loại theo Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC)	Nguy cơ đối với nam giới hiện tại có hút thuốc so với nam giới không hút thuốc	Nguy cơ đối với nữ giới hiện tại có hút thuốc so với không hút thuốc
Môi, khoang miệng, hạ họng	1986	5,7	5,6
Thực quản	1986	3,9	5,1
Dạ dày	2004	1,9	1,7
Đại trực tràng	2012	1,4	1,6
Gan	2004	2,3	1,8
Tụy	1986	1,6	1,9
Thanh quản	1986	13,9	103,8
Phế quản, phổi	1986	25,3	22,9
Cổ tử cung	2004	-	3,5
Bàng quang	1986	3,9	3,9
Thận, đường tiết niệu	2004	1,8	1,2
Lơ xê mi cấp dòng tụy	2004	1,9	1,1

Nguồn: Báo cáo Ung thư Thế giới (WHO, 2020)

Theo Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (IARC), trong khói thuốc lá có khoảng 4.800 chất hóa học, trong đó có 69 chất gây ung thư gồm 11 chất hóa học xếp vào nhóm 1 (là nhóm các chất đã được chứng minh chắc chắn gây ung thư ở người); 7 chất hóa học xếp nhóm 2A (là nhóm các chất có thể gây ung thư ở người và 49 chất

hóa học xếp nhóm 2B – (Gây ung thư ở động vật và có thể gây ung thư ở người). Mười một chất độc nhóm 1 bao gồm: Benzen, Etylen Oxit, Vinyl Chloride, Asenic, Beryllium, Nickel, Chrominum, Cadmium, Polonium-210, 2-Naphthylamine, 4-Aminobiphenyl.

Các chất độc này và sản phẩm chuyển hóa

của nó trong cơ thể người có thể gây ung thư theo nhiều cơ chế khác nhau như: gắn vào bộ gen và gây ra các đột biến gen ung thư; gắn lên màng tế bào và gây rối loạn quá trình phát triển của tế bào; hoặc gây viêm mạn tính dẫn đến quá trình tăng sinh mạch máu bất thường và phát triển thành ung thư.

Theo số liệu của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2015, 11,5% các trường hợp tử vong trên thế giới có liên quan đến thuốc lá, trong đó nam giới chiếm 75%. Tỷ lệ hút thuốc lá trên thế giới là 25% ở nam giới và 5,4% ở nữ giới. Tại Việt Nam, tỷ lệ hút thuốc lá chung ở cả 2 giới là 22,5%, trong đó ở nam giới là 45,3% và nữ giới là 1,1%.

Hút thuốc lá ở người tuổi càng trẻ, thời gian hút càng dài và số lượng thuốc lá hút trong một ngày càng nhiều thì càng có nguy cơ mắc ung thư cao. Khoảng 50% những người hiện đang hút thuốc lá sẽ tử vong vì các bệnh có liên quan đến thuốc lá. Trung bình, những người hút thuốc lá sẽ làm giảm 10 năm tuổi thọ so với người không hút thuốc. Đối với những người hút thuốc lá ở độ tuổi trung niên (từ 35-69 tuổi), sẽ bị giảm khoảng 20 năm tuổi thọ.

Ngoài ra, có khoảng 67% những người sử dụng rượu có hút thuốc lá. Uống rượu gây tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa, khiến tế bào nhạy cảm hơn với các chất gây ung thư. Do vậy, hút thuốc lá và uống rượu sẽ gây nguy cơ cộng hưởng, gây ung thư đường tiêu hóa trên (khu vực miệng, hạ họng, thực quản) và ung thư gan. Đối với người nhiễm các loại virus viêm gan có hút thuốc lá, tỷ lệ mắc ung thư gan cũng cao hơn nhóm người không hút thuốc ít nhất 1,5 lần.

Bỏ hút thuốc lá càng sớm, nguy cơ ung thư sẽ càng giảm, đặc biệt là bỏ thuốc trước 35 tuổi. Sau 5 năm ngừng hút thuốc thì nguy cơ bị ung thư phổi giảm 50%, sau 10 năm ngừng hút thuốc thì nguy cơ còn không đáng kể và gần như người không hút. Ngược lại, nếu tiếp tục hút thuốc sau khi chẩn đoán sẽ làm tăng tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị, tăng khả năng tái phát và nguy cơ xuất hiện ung thư thứ phát. Tương tự, tuổi thọ của những người bỏ thuốc lá sớm cũng sẽ tăng so với người tiếp tục hút thuốc, cụ thể nếu bỏ thuốc ở tuổi 30, 40, 50, 69 sẽ tăng lần lượt 10, 9, 6, 3 năm tuổi thọ.

Ở Việt Nam, hút thuốc lá cũng là yếu tố nguy cơ cao gây ung thư phổi và ăn trầu thuốc là yếu tố nguy cơ cao gây ung thư khoang miệng. Hút xì gà cũng làm tăng nguy cơ mắc các bệnh ung thư khoang miệng. Đối với thuốc lá điện tử, mặc dù chưa có các bằng chứng về việc gây ung thư, tuy nhiên đã có nghiên cứu chứng

minh hút thuốc lá điện tử có thể gây ra những tổn thương trên bộ gen của người.

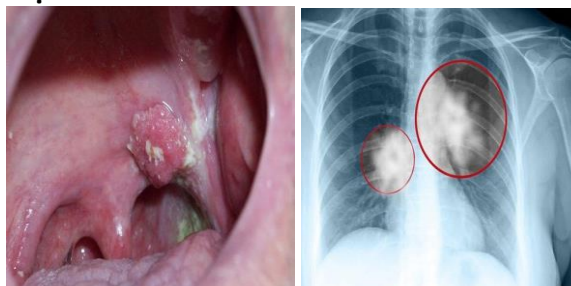


Sử dụng thuốc lá điện tử đang có xu hướng gia tăng ở nhóm trẻ tuổi

Những người không hút thuốc nhưng sống cùng với người hút thuốc và hít phải khói thuốc lá thì cũng có nguy cơ mắc các loại bệnh liên quan đến hút thuốc lá như chính người hút, nhất là đối với phụ nữ và trẻ em. Đây được gọi là hút thuốc thụ động. Hút thuốc lá thụ động và thuốc lá không khói cũng đã được chứng minh là nguyên nhân gây ung thư. Dòng khói phụ từ đầu điều thuốc lá cháy có chứa các chất độc gây ung thư còn nhiều hơn dòng khói chính do người hút hít vào trong phổi của mình. Phụ nữ và trẻ em là những đối tượng nhạy cảm đặc biệt với thuốc lá. Người mẹ hít phải nhiều khói thuốc lá trong thời kỳ mang thai dễ bị sẩy thai, con sinh ra thường thiếu cân, kém thông minh. Trẻ em hít phải khói thuốc theo cách này cũng dễ mắc các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp dưới, hen phế quản, viêm tai giữa, ảnh hưởng tới cơ tim và một số bệnh đường ruột, thậm chí là Hội chứng đột tử ở trẻ sơ sinh (SIDS). Mặt khác, sống cùng với người hút thuốc, trẻ em thường bắt chước và dễ trở thành người nghiện thuốc lá sau này.

Vì vậy bỏ thuốc lá không những tốt cho sức khỏe của chính người hút mà còn là biện pháp hữu hiệu bảo vệ người thân, gia đình và cộng đồng.

### MỘT VÀI HÌNH ẢNH VỀ UNG THƯ



**Ung thư họng**

**UNG thư phổi**