



ISSN: 2815 - 6366



SỐ 1 - TẬP 2  
**2023**

# **TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC PHẠM NGỌC THẠCH**

Pham Ngoc Thach Medical and Pharmaceutical Journal

# TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC PHẠM NGỌC THẠCH

## 1. Ban lãnh đạo Tạp chí

PGS.TS. Phạm Đăng Diệu - Phó Tổng Biên tập Phụ trách  
PGS.TS. Nguyễn Thanh Hiệp - Phó Tổng Biên tập

## 2. Thành viên thường trực - Tổng Thư ký

PGS.TS. Huỳnh Quang Huy

## 3. Ban cố vấn

GS.TS. Nguyễn Tấn Bình  
GS.BS. Văn Tần  
PGS.TS. Ngô Minh Xuân  
PGS.TS. Nguyễn Thị Ngọc Dung  
PGS.TS. Phạm Đăng Diệu  
GS.TS. Nguyễn Công Minh  
GS.TS. Nguyễn Đức Công  
GS.TS. Lê Hoàng Ninh  
GS.TS. Nguyễn Chấn Hùng  
GS.TS. Hoàng Tử Hùng  
GS.TS. Bùi Tùng Hiệp  
PGS.TS. Đỗ Quang Huân

## 4. Hội đồng khoa học Tạp chí

PGS.TS. Nguyễn Thanh Hiệp - Chủ tịch Hội đồng  
TS.BS. Phan Nguyễn Thanh Vân - Phó Chủ tịch Hội đồng  
PGS.TS. Trần Vĩnh Hưng - Phó Chủ tịch Hội đồng  
PGS.TS. Huỳnh Quang Huy - Ủy viên thường trực  
PGS.TS. Trần Thị Khánh Tường - Ủy viên  
PGS.TS. Châu Văn Trờ - Ủy viên  
PGS.TS. Tăng Chí Thượng - Ủy viên  
PGS.TS. Tăng Kim Hồng - Ủy viên  
PGS.TS. Huỳnh Nguyễn Khánh Trang - Ủy viên  
PGS.TS. Lê Đình Thanh - Ủy viên  
PGS.TS. Hoàng Thị Diễm Tuyết - Ủy viên  
PGS.TS. Đỗ Kim Quế - Ủy viên  
PGS.TS. Hồ Thượng Dũng - Ủy viên  
PGS.TS. Nguyễn Phúc Cẩm Hoàng - Ủy viên  
PGS.TS. Phạm Văn Quang - Ủy viên  
PGS.TS. Trần Công Toại - Ủy viên  
PGS.TS. Trần Viết Luân - Ủy viên  
PGS.TS. Phạm Hiếu Liêm - Ủy viên  
TS.DS. Nguyễn Đăng Thoại - Ủy viên  
TS.BS. Cao Hữu Tiến - Ủy viên  
TS.BS. Hồ Đặng Trung Nghĩa - Ủy viên

## 5. Ban Biên tập Tạp chí

PGS.TS. Huỳnh Quang Huy - Trưởng ban  
PGS.TS. Trần Thị Khánh Tường - Phó Trưởng ban  
PGS.TS. Châu Văn Trờ - Phó Trưởng ban  
PGS.TS. Tăng Kim Hồng  
PGS.TS. Huỳnh Nguyễn Khánh Trang  
PGS.TS. Trần Công Toại  
PGS.TS. Lê Đình Thanh  
PGS.TS. Ngô Thị Hoa  
PGS.TS. Trần Viết Luân  
PGS.TS. Phạm Văn Quang  
PGS.TS. Hoàng Thị Diễm Tuyết  
PGS.TS. Hồ Thượng Dũng  
PGS.TS. Lê Tuyết Hoa  
PGS.TS. Trần Đăng Khoa  
PGS.TS. Đỗ Kim Quế  
PGS.TS. Nguyễn Phúc Cẩm Hoàng  
ThS.BSCKII. Nguyễn Văn Việt Thành  
TS.BS. Trương Quang Định  
TS.BS. Hồ Đặng Trung Nghĩa  
TS.BS. Nguyễn Thị Mỹ Hòa  
TS.DS. Nguyễn Đăng Thoại  
TS. Đặng Trần Ngọc Thanh  
TS.BS. Phạm Hữu Văn  
TS.BS. Nguyễn Nam Hà  
ThS.BS. Nguyễn Dũng Tuấn

## 6. Ban thư ký - Trị sự

PGS.TS. Tăng Kim Hồng  
TS.BS. Nguyễn Minh Đức  
TS.BS. Võ Thành Liêm  
ThS.BS. Lâm Diễm Phương  
TS.BS. Lê Đình Hiếu  
ThS.BS. Diệp Thắng  
ThS.BS. Nguyễn Hoàng Liên  
TS.BS. Bùi Đặng Minh Trí  
TS.BS. Đặng Chí Vũ Luân  
ThS. Phan Thị Nam Trân  
CN. Nguyễn Vũ Bằng  
CN. Bùi Thị Thảo Vy

## 7. Tòa soạn và trị sự

Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch  
Địa chỉ: Số 2 Dương Quang Trung, P.12, Q.10, TP.HCM  
Điện thoại: 028.38.652.435  
Website: [www.pnt.edu.vn](http://www.pnt.edu.vn)  
Email: [info@pnt.edu.vn](mailto:info@pnt.edu.vn)

In 500 cuốn, khổ 19 x 28 cm tại Công ty In Văn Hóa Sài Gòn, địa chỉ: D20/532P Nguyễn Văn Linh,  
Xã Phong Phú, Huyện Bình Chánh, Thành phố Hồ Chí Minh.

Giấy phép xuất bản số: 671/GP-BTTTT, cấp ngày 18/10/2021. In xong và nộp lưu chiểu tháng 01 năm 2023.

# MỤC LỤC

1. Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa (MAFLD): bệnh hệ thống ngoài gan - *Đoàn Lê Minh Hạnh, Trần Thị Khánh Tường* 5
2. Dậy thì sớm trung ương ở trẻ thừa cân/béo phì - *Hoàng Thị Diễm Thúy, Nguyễn Khoa Bình Minh* 19
3. Thực trạng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa tại Phòng khám Đa khoa trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch năm 2021 - 2022 - *Nguyễn Trần Minh Thắng, Trương Tiến Sang, Nguyễn Văn Hoàng, Trương Hoàng Sang, Phan Nguyễn Minh Thảo, Trần Xuân Bách, Lê Minh Nhân, Nguyễn Huỳnh Đức Nhã, Trịnh Trung Tiến, Võ Thành Liêm* 26
4. Kết quả ghép thận ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo chu kỳ và thăm phân phúc mạc trước mổ ghép tại Bệnh viện Nhân Dân 115 - *Trương Hoàng Minh, Trần Thanh Phong, Trần Lê Duy Anh* 35
5. Ảnh hưởng của chương trình tư vấn cá thể trên thực hành liên quan đến lối sống và tự chăm sóc ở người bệnh đái tháo đường típ 2 - *Nguyễn Minh Thiện, Tăng Kim Hồng* 40
6. Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng viên nén bao phim chứa hoạt chất Cefditoren pivoxil bằng phương pháp HPLC - *Trần Thị Phương Anh, Nguyễn Đăng Thoại, Nguyễn Thị Xuân Thùy, Trương Quốc Kỳ* 48
7. Đánh giá dòng chảy dịch não tủy ở công não trên người bình thường bằng kỹ thuật cộng hưởng từ tương phản pha - *Nguyễn Đại Hùng Linh, Trần Thị Loan Nhi, Trần Minh Tuấn, Nguyễn Thị Thùy Dương, Dương Quang Anh Thư* 56
8. Khảo sát khoảng cách ngồi đùi, vuông đùi ở người Việt Nam trưởng thành bằng Xquang cắt lớp vi tính - *Nguyễn Đại Hùng Linh, Nghiêm Phương Thảo, Tạ Minh Sơn, Võ Trần Chí* 64
9. Quy trình giải trình tự Sanger chẩn đoán các biến thể đa hình đơn Nucleotide trên gen CLDN-1 liên quan đến bệnh viêm da cơ địa - *Lê Dương Hoàng Huy, Nguyễn Đoàn Huỳnh Anh Phúc, Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn* 71
10. Khảo sát hệ mạch nông võng mạc và độ dày hắc mạc vị trí dưới hoàng điểm trên bệnh nhân bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch sử dụng SD OCT và OCT Angiography - *Đoàn Kim Thành, Trịnh Nguyễn Thúy Vy* 81
11. Phổ vi khuẩn gây nhiễm trùng bàn chân đái tháo đường và tính đề kháng kháng sinh - *Lê Tuyết Hoa, Nguyễn Cao Trí Hiệp, Đỗ Linh Chi, Lê Văn Hoan, Nguyễn Thanh Huyền, Nguyễn Thị Phương Nam* 86
12. Khảo sát điều kiện, năng lực học tập và nhu cầu hỗ trợ của tân sinh viên năm 2022 tại Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch - *Phùng Đức Nhật, Hồ Nguyễn Anh Tuấn, Hoàng Thị Diễm Phương, Dương Thị Minh Tâm, Trần Huy Hùng, Ngô Quốc Cường, Trần Cao Duy, Trương Công Hòa* 95
13. Tối ưu hóa quy trình chiết Triterpenoid và Polyphenol từ nấm Linh Chi đỏ (*ganoderma lucidum*) - *Lê Nhất Linh, Trần Thị Phương Anh, Nguyễn Hà Phúc Tâm, Trương Quốc Kỳ* 106

14. Khảo sát mật độ mạch máu vùng hoàng điểm và vùng quanh gai giữa Glôcôm góc mở nguyên phát và Glôcôm giả tróc bao - *Đoàn Kim Thành, Bùi Lê Đan Thanh* 115
15. Đặc điểm giải phẫu hệ thống tĩnh mạch mu tay, bước đầu sử dụng vật động mạch hóa để tạo hình che phủ khuyết phần mềm gan đốt ngón tay - *Uông Thanh Tùng, Hồ Nguyễn Anh Tuấn, Phạm Thùy Giang, Phạm Hoàng Yến Nhi, Nguyễn Việt Hưng, Nguyễn Lê Bảo Trâm, Phan Thúy Hiền, Nguyễn Vũ Hoàng, Phạm Đăng Diệu, Trần Thiết Sơn* 122
16. Tương quan giữa cắt lớp vi tính đánh giá độ sâu xâm lấn trong ung thư tế bào gai sàn miệng với mô bệnh học - *Cao Minh Trí, Nguyễn Đại Hùng Linh, Nguyễn Tín Trung, Nguyễn Anh Huy* 131
17. Mối liên quan giữa hạ Ma - giê máu và biến chứng võng mạc trên người đái tháo đường típ 2 - *Lê La Kim Khánh, Lê Tuyết Hoa* 138
18. Các yếu tố nguy cơ tử vong ở bệnh nhân xơ gan bị xuất huyết tiêu hóa trên do tăng áp lực tĩnh mạch cửa - *Vũ Quốc Bảo, Huỳnh Tiểu Niệm, Võ Hồng Minh Công* 144
19. Hiệu quả của tiêm triamcinolone nội thương tổn kết hợp laser xung nhuộm màu trong điều trị sẹo lồi - *Trần Vũ Anh Đào, Nguyễn Trọng Hào, Nguyễn Việt Thanh Phúc, Châu Văn Trở* 155
20. Giá trị của cắt lớp vi tính trong chẩn đoán giai đoạn T ở bệnh nhân ung thư nướu răng - *Đặng Kim Phụng, Lê Hồng Đức, Nguyễn Anh Huy, Nguyễn Tín Trung, Huỳnh Quang Huy* 162
21. Mức độ giảm chức năng hô hấp so với kỳ vọng và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính điều trị tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương từ tháng 11/2020 đến tháng 5/2021 - *Nguyễn Thùy Châu, Trần Thị Hoa Vi, Phan Kim Mỹ* 171
22. Nghiên cứu hiệu quả và an toàn của tiêm vi điểm Botulinum toxin so với Acid hyaluronic trong trẻ hóa da - *Dương Thị Lệ Trang, Nguyễn Trọng Hào, Nguyễn Việt Thanh Phúc, Trần Nguyễn Ánh Tú, Nguyễn Trọng Hiền* 181
23. Kết quả sớm trong điều trị xuất huyết tiêu hóa không do tăng áp lực tĩnh mạch cửa bằng can thiệp nội mạch tại Bệnh viện Chợ Rẫy - *Vũ Minh Ngọc, Phạm Thy Thiên, Nguyễn Công Minh, Nguyễn Văn Việt Thành, Trần Phùng Dũng Tiến, Hồ Tấn Phát, Phạm Văn Khiêm, Trương Thế Hiệp, Lê Thị Ngọc Hân, Nguyễn Huỳnh Nhật Tuấn, Lê Văn Khoa, Phạm Đăng Tú, Nguyễn Văn Tiến Bảo* 188
24. Nhân một trường hợp xoắn u lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng tại Bệnh viện Hùng Vương - *Nguyễn Xuân Vũ, Nguyễn Minh Hiền, Phùng Hương Giang* 193
25. Báo cáo trường hợp nhược cơ bẩm sinh do đột biến gen COLQ: đáp ứng tốt thuốc Salbutamol - *Hoàng Ngọc Triệu* 199

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.1

## Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa (MAFLD): bệnh hệ thống ngoài gan

Đoàn Lê Minh Hạnh<sup>1</sup>, Trần Thị Khánh Tường<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Nội Tổng quát - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.

### Tóm tắt

Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa (Metabolic Associated Fatty Liver Disease - MAFLD) là định nghĩa mới được đề xuất bởi hội đồng chuyên gia quốc tế năm 2021 để thay thế cho thuật ngữ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (Non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD) và đã được Hiệp hội nghiên cứu về gan Châu Á - Thái Bình Dương đưa vào hướng dẫn chẩn đoán và điều trị [1]. Đây là một sự thay đổi trong mô hình, nhấn mạnh vai trò nhân quả chính của rối loạn chuyển hóa, thay đổi về dịch tễ học, sinh lý bệnh và quan trọng là MAFLD có thể được chẩn đoán xác định còn NAFLD chỉ là chẩn đoán loại trừ. Do vậy, trong tương lai, MAFLD có thể sẽ ngày càng được sử dụng rộng rãi hơn và được xem như là một tiêu chuẩn để xác định các đối tượng có nguy cơ mắc bệnh gan và ngoài gan tiến triển [1]. MAFLD được xem là nguyên nhân chính gây bệnh gan trên toàn thế giới và ảnh hưởng gần một phần tư (24%) dân số toàn cầu [2]. Đây là nguyên nhân dẫn đến xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) ngày càng gia tăng và tử vong do gan. Lối sống ít vận động và chế độ dinh dưỡng nhiều năng lượng sẽ làm cho MAFLD tiếp tục tăng trong tương lai. Hiểu biết thêm về MAFLD sẽ giúp các bác sĩ lâm sàng phát hiện sớm tình trạng xơ hóa gan và có hành động giúp giảm thiểu tiến triển bệnh và cải thiện tỷ lệ tử vong.

**Từ khóa:** Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa, MAFLD, xơ hóa gan.

### Abstract

#### Metabolic - associated fatty liver disease (MAFLD): a systemic disease beyond the liver

Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) is a new definition proposed by an international panel of experts in 2021 to replace the term Non - Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and has been included in the diagnosis and treatment guidelines by the Asia - Pacific Association for the Study of the Liver [1]. This is a paradigm shift, emphasizing the major causal role of metabolic disorders, changes in epidemiology and pathophysiology, and importantly, that MAFLD can be definitively diagnosed while NAFLD is exclusive diagnosis. Therefore, in the future, MAFLD may be used more and more widely and as a criterion for identifying subjects at risk for advanced liver and extrahepatic disease [1]. MAFLD is considered a major cause of liver disease worldwide and affects nearly a quarter (24%) of the global population [2]. This is the cause of an increasing in cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) and death from liver. A sedentary lifestyle and a high - calorie diet will make MAFLD continue to increase in the future. Understanding more about MAFLD will help clinicians detect liver fibrosis early and take action to reduce disease progression and improve mortality.

**Keywords:** Metabolic - Associated Fatty Liver Disease, MAFLD, liver fibrosis.

**Ngày nhận bài:**

20/11/2022

**Ngày phản biện:**

20/12/2022

**Ngày đăng bài:**

20/01/2023

**Tác giả liên hệ:**

Đoàn Lê Minh Hạnh

**Email:**

hanhdm@pnt.edu.vn

**ĐT:** 0983315127

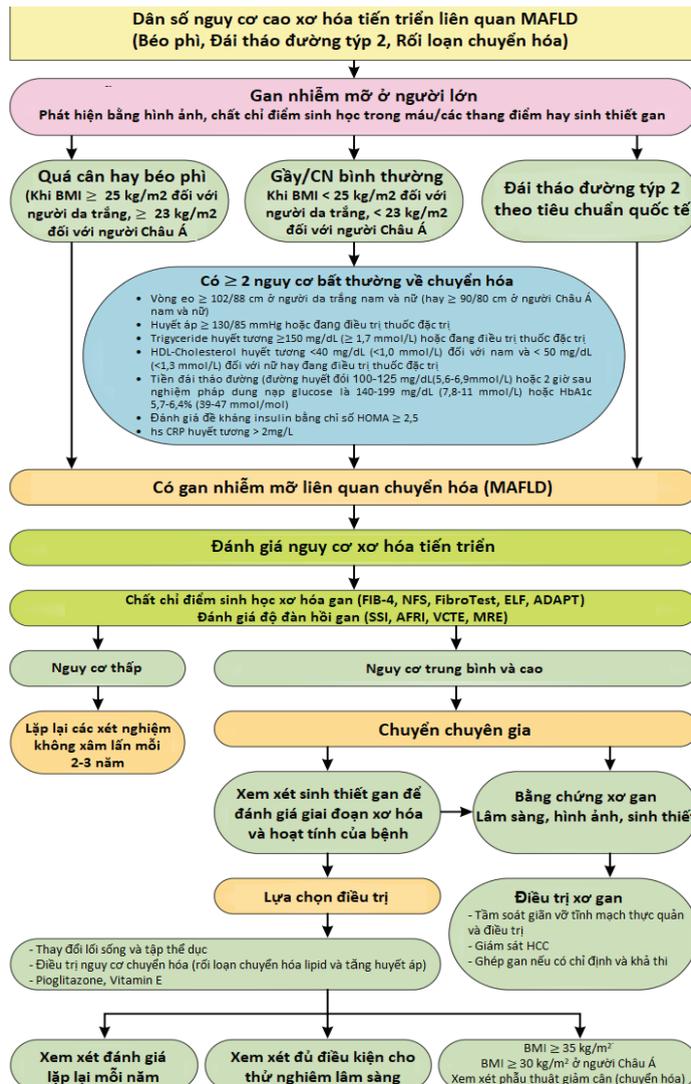
## 1. ĐỊNH NGHĨA

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ngày càng được quan tâm nhiều hơn, một phần do sự gia tăng toàn cầu về tỷ lệ mắc bệnh [3]. Tuy nhiên, bệnh này có tính không đồng nhất và trước đây được gọi là bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD). Khái niệm này ảnh hưởng nhiều đến việc ra quyết định lâm sàng do NAFLD là chẩn đoán loại trừ. Để giải quyết vấn đề này, Hiệp hội Nghiên cứu về Gan Châu Á Thái Bình Dương (Asian Pacific Association For The Study of Liver - APASL) đã đề xuất một danh pháp thích hợp hơn là “Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa” hoặc MAFLD [3].

Lợi ích chính của danh pháp mới này là sự thay đổi về chẩn đoán dựa trên sự hiện diện của rối loạn chuyển hóa là nguyên nhân chính của bệnh. Chẩn đoán MAFLD được phát triển từ

“tiêu chí dương tính” bất kể có uống rượu hoặc có các bệnh gan đồng thời khác (Sơ đồ 1.1) [1]. Ngoài ra, danh pháp mới này giúp xác định một nhóm bệnh nhân đồng nhất và sẽ hướng dẫn phân tầng bệnh nhân MAFLD. Như vậy, chẩn đoán MAFLD dựa trên phát hiện gan nhiễm mỡ (mô học gan, dấu ấn sinh học hoặc hình ảnh không xâm lấn) cùng với sự hiện diện của ít nhất một trong ba tiêu chí bao gồm thừa cân hoặc béo phì, đái tháo đường týp 2 hoặc bằng chứng lâm sàng về rối loạn chuyển hóa, chẳng hạn như vòng eo tăng và mỡ máu hoặc đường huyết bất thường.

Một nghiên cứu đoàn hệ gần đây trên 13.083 bệnh nhân từ cơ sở dữ liệu NHANES III (Khảo sát đánh giá về sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia) cho thấy các tiêu chí MAFLD thực tế hơn và có khả năng xác định bệnh nhân nguy cơ cao hơn các tiêu chí NAFLD trước đây [4].



Sơ đồ 1. Lưu đồ chẩn đoán, đánh giá và theo dõi bệnh nhân MAFLD 2

APRI = AST/số lượng tiểu cầu. FIB - 4: chỉ số xơ hóa - 4. NFS: điểm xơ hóa MAFLD. ELF: xơ hóa gan tiến triển. ADAPTA: Lưu đồ xơ hóa dựa trên PRO-C3 bao gồm tuổi, có sỏi đường, PRO-C3 và số lượng tiểu cầu, SSI: siêu âm đo độ đàn hồi gan; AFRI: tạo hình bằng xung lực bức xạ âm; VCTE: sóng biến dạng tạo ra từ đầu dò; MRE cộng hưởng từ đàn hồi.) [2]

## 2. DỊCH TỄ

Gần đây có nhiều nghiên cứu chứng minh sự gia tăng theo cấp số nhân của MAFLD ở khu vực Châu Á - Thái Bình Dương trong ba thập niên qua [5]. Một phân tích tổng quan về tỷ lệ mắc MAFLD trên 13.044.518 bệnh nhân Châu Á cho thấy tỷ lệ hiện mắc MAFLD trong khu vực này là 29,62% (KTC 95% 28,13 - 31,15) [6]. Tỷ lệ mắc MAFLD thay đổi và có xu hướng tăng giữa các quốc gia tùy thuộc vào đặc điểm khu vực và chủng tộc. Chẳng hạn như, tỷ lệ MAFLD ở Thượng Hải (Đông Trung Quốc) được ước tính đã tăng từ 15% trước năm 2005 lên 38,17% vào năm 2012 [7]. Trong khi đó, tỷ lệ bệnh ở Tân Hương, tỉnh Hà Nam (miền Trung Trung Quốc) là 29,85% vào năm 2017 [8]. Ở Đài Loan, tỷ lệ MAFLD được ước tính là 11,4% trong dân số chung [9]. Tỷ lệ này tăng cao ở nhóm người lớn tuổi (50,1%) và ở những người có lối sống ít vận động như tài xế taxi (66,4%) [10]. Tỷ lệ gan nhiễm mỡ ở người khỏe mạnh khám sức khỏe định kỳ được siêu âm bụng là 27,3% đối với Hàn Quốc [11]. Một nghiên cứu dựa trên siêu âm ở Bangladesh trên 2782 người tham gia cho thấy rằng tỷ lệ chung MAFLD là 33,86%, không có sự khác biệt giữa các nhóm dân cư thành thị và nông thôn, ghi nhận này cho thấy rằng Bangladesh có tỷ lệ MAFLD cao nhất ở Nam Á [12]. Một sự thay đổi đáng kể tương

tự trong tỷ lệ hiện mắc MAFLD (5 - 30%) trong các báo cáo từ Singapore, Malaysia, Sri Lanka, và Indonesia [2]. Trong khi tỷ lệ MAFLD rất khác nhau giữa các nước, có một điểm chung là xu hướng ngày càng tăng theo thời gian. Với mức độ cao viêm gan vi rút trong khu vực và như chẩn đoán trước đây tiêu chí dựa trên việc loại trừ các bệnh gan khác, nó có thể dẫn đến việc báo cáo không đầy đủ về gánh nặng thực sự của MAFLD. Điều này càng làm nổi bật nhu cầu cấp thiết về “tiêu chí dương tính” để chẩn đoán bệnh. Một phân tích tổng hợp gần đây (18 nghiên cứu) cho thấy rằng tỷ lệ mắc MAFLD hàng năm ở các nước Châu Á là 50,9 trường hợp trên 1000 người - năm (KTC 95% 44,8 - 57,4) [13].

## 3. YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA MAFLD

MAFLD là một thách thức về sức khỏe cộng đồng ở nhiều nơi của khu vực Châu Á - Thái Bình Dương do những thay đổi về kinh tế xã hội và sự chuyển đổi nhanh chóng từ suy dinh dưỡng sang dinh dưỡng quá mức. Tình trạng dư thừa năng lượng do chế độ ăn uống mất cân bằng dinh dưỡng và không lành mạnh góp phần tích tụ chất béo trung tính trong mô mỡ và gan. Các yếu tố nguy cơ đối với MAFLD ở người châu Á tương tự như ở người phương Tây (Bảng 1.1). Tuy nhiên, người châu Á có nhiều khả năng lắng đọng chất béo trung tâm mặc dù có chỉ số khối cơ thể thấp hơn (BMI). Trong các nghiên cứu chi tiết về trao đổi chất, người Nam Á ở Hoa Kỳ có tình trạng đề kháng insulin (IR) cao hơn so với người da trắng mặc dù có chỉ số BMI bằng hoặc thấp hơn 14. Tương tự như vậy, đàn ông Ấn Độ gốc Á có hàm lượng mỡ gan và tình trạng đề kháng insulin cao hơn so với người châu Âu cùng tuổi và BMI [15].

**Bảng 1.** Các yếu tố nguy cơ của MAFLD [1]

Yếu tố nguy cơ chính	Yếu tố nguy cơ khác
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thừa cân / béo phì</li> <li>- Béo phì trung tâm</li> <li>- Đái tháo đường típ 2</li> <li>- Rối loạn lipid máu</li> <li>- Tăng huyết áp</li> <li>- Hội chứng chuyển hóa</li> <li>- Đề kháng insulin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hệ vi sinh vật đường ruột</li> <li>- Tăng acid uric máu</li> <li>- Suy giáp</li> <li>- Hội chứng ngưng thở khi ngủ</li> <li>- Hội chứng buồng trứng đa nang</li> <li>- Đa hồng cầu</li> <li>- Suy tuyến yên</li> </ul>

Yếu tố nguy cơ chính	Yếu tố nguy cơ khác
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chế độ ăn uống: chế độ ăn nhiều calo, giàu chất béo bão hòa và cholesterol, nước ngọt có nhiều đường fructose, thực phẩm đã chế biến sẵn</li> <li>- Lối sống thụ động hoặc nghề nghiệp ít vận động, mức độ hoạt động thể lực thấp</li> <li>- Tình trạng thiếu cơ (sarcopenia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Các biến thể di truyền: PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 và HSD17B13</li> <li>- Yếu tố gen: microRNAs (miR), DNA methylation, histone modification, ubiquitination alterations</li> <li>- Tiền căn bản thân hoặc gia đình mắc bệnh đái tháo đường típ 2, bệnh tim mạch sớm, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp (hội chứng chuyển hóa), gan nhiễm mỡ</li> </ul>

Vòng bụng và mô mỡ nội tạng (VAT) có mối tương quan với tình trạng đề kháng insulin và MAFLD hơn chỉ số BMI cao [16]. Tương tự, mỡ bụng và nội tạng nhiều hơn ở người châu Á so với người da trắng và thấp hơn ở người châu Phi cùng chỉ số BMI [1]. Các điểm cắt đã sửa đổi cho BMI và chu vi vòng eo đã được khuyến cáo cho dân số Châu Á [1] (Bảng 1.2).

**Bảng 2.** Định nghĩa thừa cân/béo phì và béo phì trung tâm cho người trưởng thành Châu Á [1]

Chỉ số khối cơ thể	BMI (kg / m <sup>2</sup> )
Bình thường	18,5 - 22,9
Thừa cân	23,0 - 24,9
Béo phì	> 25,0
Béo phì trung tâm	Vòng eo (đo ở đỉnh mào chậu > 90 cm đối với nam và > 80 cm đối với nữ)

Mặc dù thừa cân/béo phì có liên quan với sự xuất hiện và tiến triển của MAFLD, việc tăng cân ít mà không dẫn đến thừa cân cũng là một yếu tố quyết định quan trọng của bệnh chuyển hóa và MAFLD. Trong dân số MAFLD, 19,2% người gầy và 40,8% không béo phì, không có sự khác biệt về mức độ mô học giữa bệnh nhân gầy và béo phì. Khoảng 1/3 số bệnh nhân có MAFLD và BMI bình thường đáp ứng các tiêu chuẩn cho hội chứng chuyển hóa [17].

Hội chứng chuyển hóa và các thành phần của hội chứng chuyển hóa cũng tăng nguy cơ MAFLD. Tỷ lệ mắc bệnh toàn cầu của MAFLD trong số các bệnh nhân đái tháo đường típ 2 là 55,5% và có tới 10 - 20% có xơ hóa tiến triển [18]. Mối quan hệ nhân quả hai chiều của các thành phần trong hội chứng chuyển hóa với MAFLD đã được xác định rõ ràng [19]. Do đó, bệnh nhân MAFLD được hưởng lợi từ can thiệp thay đổi lối sống và giảm cân cũng như điều chỉnh các thành phần khác của hội chứng chuyển hóa.

Vai trò của các vi sinh vật trong cơ chế bệnh sinh MAFLD ngày càng được quan tâm hơn

[8]. Điều này được minh họa rõ nhất bởi ảnh hưởng của vi khuẩn đường ruột ở người béo phì và gây về nguy cơ tích tụ chất béo ở chuột. Cây vi khuẩn trong phân từ người trưởng thành béo phì dẫn đến tỷ lệ phần trăm chất béo cơ thể ở những con chuột cao hơn so với lấy từ người lớn gầy [20]. Tuy nhiên, dữ liệu của trên con người về vai trò của hệ vi sinh vật đường ruột trong MAFLD còn trong giai đoạn đầu nghiên cứu. Ngoài ra, vai trò của các yếu tố như di truyền, yếu tố nội sinh và tình trạng thiếu cơ cũng đã được công nhận và là chủ đề của các nghiên cứu gần đây [21].

#### 4. CƠ CHẾ CỦA MAFLD

MAFLD bao gồm một loạt các bất thường về mô học, từ nhiễm mỡ nhẹ đến viêm gan nhiễm mỡ, xơ hóa gan và xơ gan. Trong khoảng 25% bệnh nhân, MAFLD tiến triển thành viêm gan nhiễm mỡ (MASH), làm tăng nguy cơ mắc bệnh gan giai đoạn cuối [22].

##### 4.1. Gene nhạy cảm với MAFLD

Yếu tố di truyền có vai trò quan trọng trong sự phát triển và tiến triển của MAFLD.

Hầu hết các biến thể di truyền ảnh hưởng đến MAFLD là do các gen liên quan đến sinh học giọt lipid (lipid droplet), PNPLA3 (patatin - like phospholipase domain - containing 3), TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member), HSD17B13 (17b - Hydroxysteroid dehydrogenase type 13), MBOAT7 (membrane bound O - acyltransferase domain - containing 7) và GCKR (glucokinase regulator). Biến thể di truyền liên quan chặt chẽ nhất với MASH là điểm đa hình đơn (SNP, biến thể I148M) trong gen PNPLA3. Gen này mã hóa cho protein giọt lipid có liên quan ở bước phân giải mỡ. Biến thể I148M PNPLA3 có khả năng chống lại thoái giáng và tích tụ trên các giọt lipid và làm suy giảm sự huy động triglycerid từ các giọt lipid. Biến thể I148M PNPLA3 làm tăng nguy cơ cho tất cả các giai đoạn của MAFLD, từ gan nhiễm mỡ đơn giản đến xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan [22].

#### **4.2. Quá tải cơ chất và sự tạo thành các loại lipid độc hại**

Đặc điểm nổi bật của MAFLD là sự tích tụ axit béo tự do (FFAs) trong gan. Gan nhận được axit béo tự do chủ yếu từ ba nguồn: (A) Sự hấp thu axit béo tự do từ máu. Huy động quá mức axit béo tự do có nguồn gốc từ sự phân giải lipid của các mô mỡ, được thúc đẩy bởi đề kháng insulin, là nguồn chính của triglycerid từ gan (khoảng 60%). (B) de novo lipogenesis (DNL) chiếm khoảng 26% triglycerid dự trữ ở gan. Carbohydrate dư thừa được chuyển đổi thành axit béo tự do trong gan bởi quá trình DNL. Quá trình này được điều chỉnh chặt chẽ bởi một số yếu tố phiên mã nhân (TF), quan trọng nhất là protein liên kết yếu tố điều hòa sterol-1c (SREBP-1c). TF này thúc đẩy DNL bằng cách tăng phiên mã của gen enzyme lipogenic, chẳng hạn như acetyl Co-A carboxylase (ACC), fatty acyl synthase (FAS) và steroyl carboxy desaturase (SCDs). Tăng insulin máu gây ra điều hòa SREBP-1c, do đó, gây ra DNL không kiểm chế được. (C) Chất béo trong chế độ ăn uống chiếm khoảng 15% triglycerid trong gan. Hơn nữa, bằng chứng cho thấy rằng axit béo bão hòa độc với gan hơn axit béo không bão hòa. Palmitate (16-C) và stearat (18-C) là những chất béo bão hòa chính tích tụ và có liên quan đến sự tiến triển của bệnh [22].

#### **4.3. Hoạt hóa các cơ chế gây stress gan**

Stress oxy hóa, stress hệ thống nội bào và sự hình thành các thể viêm là các quá trình chính góp phần vào sự phát triển và tiến triển bệnh. Các quá trình này được bắt đầu bởi quá tải axit béo tự do và sau đó duy trì bằng các vòng phản hồi từ một số tế bào tiền viêm [22].

#### **4.4. Stress oxy hóa và rối loạn chức năng ty thể**

Các thể oxy phản ứng (ROS) tương tác với các hợp chất sinh học (protein, lipid, DNA) làm thay đổi cấu trúc và chức năng. Các nguồn nội bào chính của thể oxy phản ứng là ty thể, lưới nội chất (ER), peroxisomes, xanthine oxidase (XO) và chuyển hóa cytochrome P450. Trong điều kiện sinh lý, những thể oxy phản ứng này được trung hòa bởi các cơ chế chống oxy hóa, chẳng hạn như superoxide dismutases (Cu/Zn SOD và Mn SOD) và glutathione peroxidase (GPx). Stress oxy hóa xảy ra do hoặc sản xuất quá nhiều thể oxy phản ứng hoặc giảm chất chống oxy hóa. Trong MASH, stress oxy hóa là kết quả của cả việc gia tăng sự dẫn xuất của các thể oxy hóa cũng như sự phân hủy chất chống oxy hóa [22].

Sự gia tăng đáng kể quá trình oxy hóa  $\beta$  (thứ phát khi axit béo tự do quá tải) là nguồn chính của thể oxy phản ứng trong MAFLD. Biểu hiện quá mức của CYP2E1 cũng góp phần tích tụ thể oxy phản ứng trong MAFLD. Khi sự hình thành thể oxy phản ứng của ty thể tăng lên trong MASH, nó kích hoạt vòng luẩn quẩn, thể oxy phản ứng làm tổn thương trực tiếp các polypeptit của chuỗi hô hấp và do đó ngăn chặn dòng điện tử trong chuỗi hô hấp. Thể oxy phản ứng oxy hóa lipid không bão hòa và giải phóng các sản phẩm peroxy hóa lipid, làm bất hoạt cytochrome oxidase. Cả hai sản phẩm của quá trình peroxy hóa đều làm tổn thương DNA ty thể (mtDNA) và hơn thế nữa làm suy giảm quá trình tổng hợp polypeptit chuỗi hô hấp. Thể oxy phản ứng cũng tương tác với các axit béo không bão hòa đa (PUFA) dẫn đến peroxy hóa lipid, hình thành 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) và malondialdehyde (MDA). Các hợp chất này có thể tự do khuếch tán vào ngoại bào để tác động đến các tế bào ở xa, do đó khuếch đại các tác động của stress oxy hóa. Hầu hết tất cả nguồn thể oxy phản ứng nội sinh nội bào góp phần

vào sự tiến triển của bệnh trong MAFLD [22] (Hình 1.1).

#### 4.5. Stress lưới nội bào

Trong điều kiện stress, để thiết lập lại cân bằng nội môi, một con đường tín hiệu cụ thể được gọi là phản ứng mở gấp protein (UPR) được kích hoạt. Trong bối cảnh stress lưới nội bào, ba cảm biến sinh học xuyên màng là proteinkinase RNA-like ER kinase (PERK), yếu tố phiên mã 6 (ATF6) inositol - requiring signalling protein 1 (IRE1) được hoạt hóa. Hoạt hóa PERK tạo ra sự biểu hiện của protein tiền chết theo chương trình CCAAT / protein tương đồng liên kết chất tăng cường (CHOP), do đó, làm trung gian cho quá trình chết theo chương trình thông qua một số cơ chế bao gồm cả thể chuỗi thể oxy phản ứng. IRE-1a hoạt hóa C-Jun N-terminalkinase-1 (JNK), thúc đẩy quá trình chết theo chương trình. IRE-1a cũng tạo ra một dạng nối của XBP (s-XBP) thúc đẩy sự thoái hóa của các protein gấp nếp sai. ATF6 góp phần vào việc cảm ứng CHOP và dị phân hóa với XBP, tăng cường sự phân hủy protein. Các phản ứng tích lũy của ba con đường tín hiệu này là để ngăn chặn sự bắt đầu dịch mã, để giảm tải cho lưới nội bào, sửa các protein bị gấp sai và khi thiệt hại vượt quá sửa chữa, gây ra chết tế bào theo chương trình. Việc ức chế JNK1 có thể làm giảm sự phát triển của bệnh viêm gan nhiễm mỡ ở mô hình chuột MASH, giải thích tầm quan trọng của tín hiệu JNK trong cơ chế bệnh sinh của bệnh này [22].

#### 4.6. Hoạt hóa các thể viêm

Đây là các thụ thể (PRR) chịu trách nhiệm sản xuất cytokine tiền viêm, như IL-1 $\beta$  và IL-18. Sự bài tiết IL-1 $\beta$  qua trung gian yếu tố viêm được bắt đầu bằng cách kích hoạt TLR như một tín hiệu môi và được kích thích bởi tín hiệu thứ hai khác bao gồm cả mầm bệnh liên quan các mô hình phân tử (PAMP), tổn thương liên quan mô tế bào (DAMP) và lipid độc hại (axit palmitic, cholesterol tự do) [23]. Sự biểu hiện của các thành phần viêm NLRP3 rất thấp trong các tế bào gan khỏe mạnh. Tuy nhiên, sự biểu hiện các thành phần viêm NLRP3 được quan sát thấy tăng rõ rệt cả ở chuột và ở người mắc MASH. Hơn nữa, sự ức chế về mặt dược lý đối với những gen này dẫn đến hậu quả là nhiễm mỡ, viêm và xơ hóa [22]. Những kết quả này

gợi ý rằng thể viêm NLRP3 đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của MASH.

#### 4.7. Hóa ứng động các tế bào tiền viêm

Rối loạn điều hòa miễn dịch đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của MASH. Các tế bào miễn dịch chính góp phần tạo nên MASH là tế bào Kupffer, bạch cầu đơn nhân Ly6C<sup>hi</sup>, bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào T giúp đỡ (Th), và tế bào T CD8 gây độc. Tế bào T giúp đỡ (Th) là nhân tố chính của đáp ứng miễn dịch. Sau khi kích hoạt miễn dịch, tế bào Th biệt hóa thành Th1, tế bào hiệu ứng Th2 và Th17, tùy thuộc vào các cytokine. Trong MASH, có quá nhiều interferon  $\gamma$  dẫn xuất từ Th1 và IL-17 có nguồn gốc từ Th17 và thiếu hụt IL-4, IL-5, và IL 13 có nguồn gốc từ Th2. Tế bào Th17 sản xuất IL-17 tích tụ trong gan của người bị MASH và đã được chứng minh là làm nặng thêm tình trạng viêm nhiễm và xơ hóa thông qua các tác động lên đại thực bào và tế bào sao trong gan tương ứng [22].

Tế bào T CD8 gây độc tích tụ tại gan trong MAFLD và sự ức chế của chúng dẫn đến giảm nhiễm mỡ, đề kháng insulin, viêm và hoạt hóa tế bào sao [24]. Kích hoạt các tế bào T CD8 gây độc được hỗ trợ bởi các interferon loại I và dẫn đến việc sản xuất các cytokine tiền viêm, interferon  $\gamma$  và TNF- $\alpha$ . Tế bào T CD8 gây độc cũng đã được chứng minh là thúc đẩy sự phát triển MASH và chuyển tiếp sang ung thư gan trong sự tương tác với các tế bào T giết tự nhiên [22].

#### 4.8. Trục mỡ - gan

Rối loạn chức năng mô mỡ có liên quan chặt chẽ với MAFLD. Rối loạn chức năng mô mỡ liên quan đến việc không cân bằng năng lượng sử dụng và dự trữ năng lượng dư thừa. Điều này dẫn đến tăng cường phân giải lipid và bài tiết axit béo tự do. Sự phân giải lipid của mô mỡ là nguồn chính của axit béo tự do đối với bệnh gan nhiễm mỡ. Mô mỡ như cơ quan nội tiết tiết ra một số adipokine, chẳng hạn như leptin và adiponectin. Leptin và adiponectin ảnh hưởng đến MAFLD thông qua việc điều hòa lượng thức ăn, nhạy cảm insulin và viêm. Trong những người bị MASH, có mức adiponectin giảm và tăng mức leptin. Ngoài ra, việc sản xuất quá mức các cytokine tiền viêm bởi các đại thực bào mô mỡ là rất quan trọng trong phát triển của viêm cấp độ thấp liên quan đến béo

phì. Các đại thực bào mô mỡ được kích hoạt tiết ra các cytokine, bao gồm TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 và CCL2, gây ra đề kháng insulin dẫn đến rối loạn điều hòa chuyển hóa lipid và cũng có thể dẫn đến đề kháng insulin hệ thống [22].

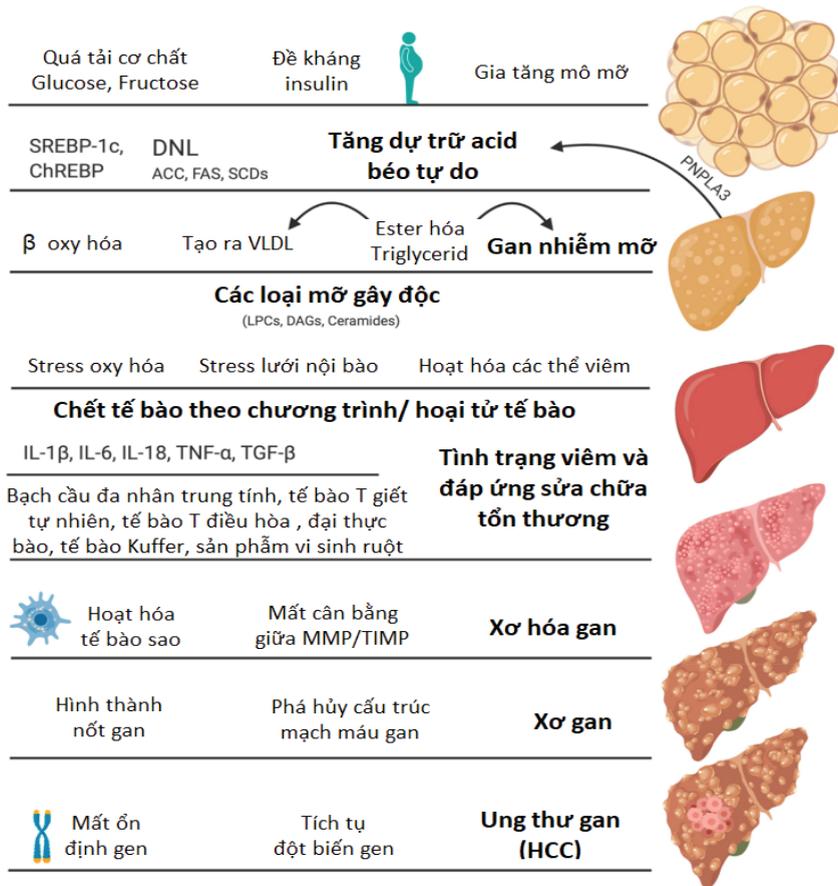
#### 4.9. Hoạt hóa tế bào sao ở gan

Tế bào hình sao ở gan (HSC) đóng một vai trò quan trọng trong quá trình ức chế MASH. Hoạt hóa tế bào sao ở gan liên quan đến quá trình chuyển đổi từ trạng thái tĩnh tế bào dự trữ vitamin A sang kiểu hình di cư tăng sinh và tạo sợi, đặc trưng cho quá trình tạo xơ gan. Hoạt động của tế bào sao ở gan liên quan đến việc điều hòa các gen khác nhau, bao gồm actin cơ trơn ( $\alpha$ -SMA), collagen-1 $\alpha$ 1, chất ức chế mô của metalloproteinase (TIMP-1 và 2), và biến đổi sinh trưởng tor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Vô số các con đường trao đổi chất và các tín hiệu phân tử góp phần kích hoạt tế bào sao ở gan đã được xác định. Thêm vào đó, các tín hiệu ngoại bào/nội tiết từ các tế bào viêm khác nhau bao gồm tế bào gan bị stress, bạch cầu đơn nhân Ly6C<sup>+</sup>, tế bào Kupffer, tế bào Th17 và tế bào T CD8 gây độc tiếp tục thúc đẩy hoạt hóa tế bào sao ở gan

và kích hoạt quá trình hình thành sợi [22].

#### 4.10. Những thay đổi trong quá trình chuyển hóa tế bào sao ở gan

Việc lập trình các tế bào sao ở gan trạng thái tĩnh thành tế bào sao hoạt động phụ thuộc quá trình đường phân hiếu khí. Điều này được hoàn thành thông qua việc kích hoạt con đường hedgehog (Hh), con đường này làm tăng tạo ra yếu tố phiên mã gây thiếu oxy-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), chìa khóa điều biến hoạt động của các enzym đường phân. Ngược lại, ức chế tín hiệu Hh, biểu hiện HIF-1 $\alpha$ , sự tích tụ đường phân hoặc lactate dẫn đến sự đảo ngược của các tế bào sao đang hoạt động trở thành trạng thái tĩnh lặng. Những phát hiện này chỉ ra rằng sự trao đổi chất của tế bào đóng một vai trò quan trọng trong phản ứng tạo sợi. Một thay đổi khác trong quá trình trao đổi chất tế bào xảy ra trong tế bào sao hoạt động là quá trình phân giải glutamine (chuyển đổi glutamine thành  $\alpha$ -ketoglutarate), sau đó cung cấp năng lượng cho chu trình Krebs để đáp ứng nâng cao nhu cầu của các con đường sinh tổng hợp và năng lượng sinh học cần thiết để duy trì kiểu hình tế bào sao hoạt động [22].



Hình 1. Cơ chế bệnh sinh và các giai đoạn của MAFLD [22]

#### **4.11. Cholesterol tự do làm trung gian cho việc hoạt hóa tế bào sao ở gan**

Sự tích lũy cholesterol tự do làm tăng mức TLR4 trong tế bào sao ở gan và do đó kích hoạt TGF- $\beta$ . Cùng với hoạt hóa tế bào sao, điều chỉnh tiếp theo của cả SREBP2 và MiR-33a dẫn đến tích tụ cholesterol tự do nhiều hơn và làm tăng quá trình xơ hóa gan trong một vòng lặp chuyển tiếp tích cực [22].

#### **4.12. Tế bào gan làm trung gian hoạt hóa tế bào sao**

Tổn thương tế bào gan do MASH gây ra chết tế bào là các cơ chế nổi bật của xơ hóa trong MASH [25]. Tế bào gan góp phần kích hoạt tế bào sao thông qua ít nhất bốn cơ chế: (1) stress và chết tế bào gan thúc đẩy quá trình viêm, dẫn đến việc thu hút các đại thực bào. Đến lượt các đại thực bào tiết ra các chất trung gian tạo sợi như TGF $\beta$ , do đó trực tiếp tế bào gan - đại thực bào - tế bào sao ở trung tâm của đáp ứng tạo xơ trong MASH; (2) tế bào gan bị stress và chết tương tác trực tiếp với tế bào sao và kích hoạt chúng mà không cần trung gian đại thực bào. Điều này có thể thông qua việc giải phóng các mẫu phân tử liên quan đến tổn thương tiền xơ (DAMP) hoặc các chất trung gian như phối tử Hh và osteopontin; (3) các thể chết theo chương trình của tế bào gan có thể trực tiếp hoạt động trên tế bào sao và dẫn đến sự hoạt hóa và tạo sợi. Thứ tư, tế bào gan bị tổn thương nhưng còn sống (tế bào gan bong bóng) tiết ra hedgehog thúc đẩy hoạt hóa tế bào sao và tạo xơ [22].

### **5. CÁC XÉT NGHIỆM KHÔNG XÂM LẤN GIÚP CHẨN ĐOÁN MAFLD**

Mục đích của các xét nghiệm không xâm lấn (NIT) là giúp thiết lập chẩn đoán MAFLD, đánh giá mức độ nặng của bệnh, theo dõi sự tiến triển của bệnh và đáp ứng điều trị. Phát hiện gan nhiễm mỡ bằng mô học hoặc hình ảnh là chìa khóa để chẩn đoán MAFLD. Trong thực hành lâm sàng, hình ảnh thường quy như siêu âm bụng là thường được chỉ định để phát hiện gan nhiễm mỡ. Đo thông số giảm âm có kiểm soát (CAP) bằng cách đo độ đàn hồi thoáng qua kiểm soát rung (VCTE) thì nhạy hơn siêu âm [2]. Vì đây là biến số liên tục nên có thể được sử dụng để theo dõi những thay đổi nhiễm mỡ gan theo thời gian, mặc dù điều này cần được khẳng

định bằng các nghiên cứu sử dụng sinh thiết gan hoặc các phương pháp định lượng nhiễm mỡ gan khác như MRS hoặc MRI đánh giá độ nhiễm mỡ bằng phương pháp proton (MRI-PDFF) [2].

Các kỹ thuật dựa trên MRI như MRI-PDFF và proton MRS được coi là tiêu chuẩn vàng để định lượng mỡ gan. Trong một vài thử nghiệm lâm sàng, giảm tỷ lệ mỡ gan tương đối > 30% tương quan với cải thiện mô học về điểm số hoạt động hoặc độ phân giải của viêm gan nhiễm mỡ, có thể là do thuốc. Hiện nay, xác định tỷ lệ mỡ gan bằng MRI thường được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn đầu để xác định lợi ích tiềm năng của việc điều trị bằng thuốc [2].

Chỉ số gan nhiễm mỡ (FLI) là một thuật toán đơn giản dựa trên BMI, vòng eo, triglycerid và GGT để phát hiện gan nhiễm mỡ và có thể được sử dụng như một phương pháp thay thế cho chẩn đoán gan nhiễm mỡ, đặc biệt là trong các nghiên cứu cỡ mẫu lớn. Chỉ số gan nhiễm mỡ bằng siêu âm (US - FLI) là một hệ thống tính điểm khác được sử dụng để loại trừ viêm gan nhiễm mỡ. Các điểm số dao động từ 2 đến 8 dựa trên các đặc điểm siêu âm, bao gồm cả cường độ cản quang gan/thận [2].

Trong số các đặc điểm mô học khác nhau của MAFLD, mức độ xơ hóa gan có mối tương quan mạnh nhất với tỷ lệ mắc và tử vong liên quan đến gan trong tương lai. Xét nghiệm không xâm lấn có thể được phân loại thành điểm số xơ đơn giản, chất chỉ điểm sinh học xơ hóa chuyên biệt và hình ảnh học. Thang điểm đánh giá xơ hóa đơn giản như chỉ số APRI là tỷ lệ AST/tiêu cầu, chỉ số xơ hóa - 4 (FIB-4) và chỉ số xơ hóa NAFLD (NFS) liên quan đến các xét nghiệm thường quy và ít tốn kém. Mặc dù độ chính xác còn khiêm tốn nhưng những thang điểm này có giá trị tiên đoán âm tốt để loại trừ tình trạng xơ hóa tiến triển và là lợi ích lâm sàng chính của những thang điểm này. Điều này đặc biệt quan trọng trong chăm sóc ban đầu hoặc nơi có nguồn lực còn thiếu nên tỷ lệ chẩn đoán xơ hóa gan tiến triển còn thấp. Có thể phân loại nguy cơ xơ hóa gan tiến triển ở mức thấp, trung bình, cao tùy thuộc vào điểm cắt sau: APRI (0,5 và 1,5), FIB-4 (1,30 và 2,67), NFS (-1,455 và 0,67611). Những người có điểm xơ hóa thấp

cũng có nguy cơ tiến triển các biến chứng gan thấp. Đó là lý do sử dụng thang điểm xơ hóa đơn giản như một đánh giá đầu tiên trong chăm sóc ban đầu. Hạn chế của những thang điểm này là chúng kết hợp men gan vào trong các mô hình. Vì thế bệnh nhân có men gan trong giới hạn bình thường có thể gặp trong tất cả các giai đoạn xơ hóa gan, đây là hạn chế của chỉ số này. Hơn nữa, men gan nhạy cảm với tuổi tác, có thể dẫn đến kết quả dương tính giả [2].

Như vậy, cần nhiều chất chỉ điểm xơ hóa chuyên biệt hơn để hướng dẫn chẩn đoán. Trong số đó, bộ xét nghiệm xơ hóa gan tăng cường đã được thử nghiệm trong nhiều nghiên cứu quan sát và thử nghiệm lâm sàng với độ chính xác khá tốt. Một dấu ấn sinh học khác, được gọi là Pro C3, phản ánh sự hình thành collagen loại III trong tế bào gan. Sơ đồ ADAPT bao gồm tuổi, đại tháo đường típ 2, Pro-C3 và số lượng tiểu cầu và có diện tích dưới đường cong ROC là 0,87 trong chẩn đoán xơ hóa tiến triển [2].

Đo độ cứng gan (LSM) bằng VCTE được sử dụng rộng rãi ở khu vực Châu Á - Thái Bình Dương, một phần vì bệnh nhân không đồng ý sinh thiết gan. Mặc dù tỷ lệ thành công của VCTE thấp ở những người béo phì, phần lớn bệnh nhân MAFLD có thể đo độ cứng gan tốt với đầu dò XL, các điểm cắt giống nhau có thể được sử dụng cho cả đầu dò M và XL nếu đầu dò được sử dụng theo thể trạng của cơ thể hoặc được hướng dẫn bởi công cụ lựa chọn đầu dò tự động. Khả năng chẩn đoán của xơ hóa gan tiến triển của phương pháp đàn hồi sóng biến dạng tương tự như của VCTE. Mặc dù tiêu chí chất lượng cho đánh giá xơ hóa còn hạn chế, đo độ đàn hồi sóng biến dạng là một lựa chọn để đo độ cứng của gan [2].

MAFLD ở người không béo phì thường được mô tả nhiều hơn ở Châu Á; các xét nghiệm xơ hóa thường được sử dụng dường như không bị ảnh hưởng trong nhóm đặc biệt này. Sự kết hợp giữa đo độ cứng gan và thang điểm xơ hóa đơn giản có ưu điểm trong cải thiện giá trị tiên đoán dương và giảm tỷ lệ bệnh nhân với kết quả không xác định được. Trong những so sánh đối đầu, đo độ đàn hồi bằng cộng hưởng từ có tỷ lệ thành công và độ chính xác cao hơn VCTE, nhưng tính ứng dụng bị giới hạn bởi chi phí và sự sẵn có [2].

Mặt khác, chưa có bất kỳ chất chỉ điểm sinh học nào để đánh giá viêm gan nhiễm mỡ. Sự phát triển của chúng một phần bị hạn chế bởi sự khác biệt đáng kể giữa các bên quan sát và bên đánh giá về tình trạng viêm tiểu thùy trên mô học và bong bóng tế bào gan. Thực tế là tình trạng viêm nhiễm có thể giải quyết ngay cả trong thời gian tương đối ngắn. Đoạn Keratin - 18 huyết thanh (còn được gọi là mảnh cytokeratin - 18) phản ánh sự chết tế bào theo chương trình của tế bào gan và được đề xuất như một dấu ấn sinh học của bệnh viêm gan nhiễm mỡ. Tuy nhiên, các nghiên cứu sau đó cho thấy rằng độ chính xác của xét nghiệm này còn khiêm tốn. Trong một nghiên cứu đa trung tâm gần đây, sự kết hợp của AST với CAP và độ cứng gan đo bằng VCTE (điểm FAST) đạt được chỉ số thống kê c là 0,74 - 0,95 để phát hiện viêm gan nhiễm mỡ xơ hóa (Điểm NAS  $\geq 4$  và điểm xơ hóa  $\geq 2$ ) [2]

## 6. SINH THIẾT GAN

Với sự phát triển của các phương pháp không xâm lấn trong chẩn đoán nhiễm mỡ gan và xơ hóa, sinh thiết gan thường quy để đánh giá mức độ nặng của MAFLD thường không được thực hiện. Tuy nhiên, sinh thiết gan vẫn là một xét nghiệm chẩn đoán quan trọng để loại trừ các bệnh gan khác [26], đặc biệt là những trường hợp lâm sàng không điển hình như mức AST rất cao và nhiễm mỡ gan nặng ở những bệnh nhân không có hay ít có tình trạng chuyển hóa. Mặc dù các xét nghiệm không xâm lấn là hợp lý để hướng dẫn xử trí trên lâm sàng, một số các trường hợp có thể rơi vào vùng xám khi 2 điểm cắt được sử dụng (nghĩa là mức giới hạn thấp để loại trừ và mức giới hạn cao để đưa vào giai đoạn xơ hóa) và những trường hợp có thể kết quả không đáng tin cậy. Ở một số bệnh nhân, kết quả có thể không phù hợp với lâm sàng (ví dụ: tình trạng xơ hóa bình thường ở những bệnh nhân có lâm sàng của xơ gan và / hoặc giảm tiểu cầu), sinh thiết gan có thể được thực hiện trong những trường hợp như vậy để chẩn đoán xác định [2].

Khuyến cáo của hội nghiên cứu gan Châu Á - Thái Bình Dương về chỉ định sinh thiết gan ở bệnh nhân nghi ngờ MAFLD (A1):

a) Chẩn đoán chưa chắc chắn và cần tìm thêm nguyên nhân khác;

- b) Các xét nghiệm không xâm lấn cho kết quả không xác định hoặc không phù hợp;
- c) Trong phẫu thuật cắt túi mật và cắt dạ dày;
- d) Nghiên cứu đã được phê duyệt.

## 7. ĐIỀU TRỊ

Lý tưởng nhất, việc điều trị hiệu quả là không chỉ làm giảm tình trạng nhiễm mỡ và tổn thương gan, đồng thời cũng cải thiện các biến chứng chuyển hóa và nguy cơ tim mạch có liên quan mật thiết đến MAFLD. Vì thế, thay đổi lối sống bao gồm thay đổi chế độ ăn uống, giảm cân và can thiệp tập thể dục có hướng dẫn là liệu pháp đầu tiên và nền tảng cho tình trạng này.

### 7.1. Thay đổi chế độ ăn và lối sống

Các chương trình can thiệp vào lối sống và giảm cân có thể giúp giảm lượng chất béo trong gan, giảm viêm gan nhiễm mỡ và xơ hóa gan, cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Một nghiên cứu gần đây (n = 293) cho thấy sự cải thiện trong mô học gan (viêm gan nhiễm mỡ) ở 58% những người giảm cân > 5% và 90% trong số những người đạt được mức giảm cân > 10% [27]. Tương tự, các nghiên cứu ở dân số châu Á, hiệu quả đáp ứng liều (dose - response effect) của giảm cân với 7 - 10% mục tiêu giảm cân; khoảng 40% người MAFLD có một số cải thiện ngay cả khi giảm 3 - 5% trọng lượng [2].

Mục đích chung của can thiệp lối sống phải nhằm giảm cân từ từ (lên đến 1 kg/tuần) với chế độ ăn giảm calori (giảm 500 - 1000 kcal). Không có bằng chứng chắc chắn ủng hộ một cách tiếp cận chế độ ăn cụ thể để điều trị MAFLD. Một phân tích tổng hợp gần đây về việc cho ăn đồng năng lượng có kiểm soát với protein trong khẩu phần ăn không đổi và khác nhau về tỷ lệ carbohydrate/chất béo cho thấy rằng sự khác biệt quá nhỏ [2].

Bệnh nhân MAFLD có xu hướng ăn thực phẩm giàu năng lượng như đồ uống có nhiều đường, chất béo bão hòa và cholesterol, nhưng thiếu các vi chất dinh dưỡng trong trái cây tươi, chất xơ, rau xanh và axit béo không bão hòa omega - 3 (n - 3 PUFA). Do đó, kế hoạch ăn uống bao gồm các chế độ ăn ít carbohydrate, ít chất béo và chế độ ăn kiểu Địa Trung Hải. Đặc biệt, việc áp dụng chế độ ăn kiểu Địa Trung Hải đã được chứng minh là làm giảm bệnh tim

mạch như là biện pháp phòng ngừa chính và nó hỗ trợ trong việc huy động chất béo từ các nơi dự trữ chất béo như gan, tim và tụy. Chế độ ăn đồng năng lượng đậm đặc vật hoặc thực vật cao gần đây có cho thấy giảm gan nhiễm mỡ và viêm gan ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các chế độ ăn này về lâu dài vẫn còn là câu hỏi [2].

Một bài tổng quan và phân tích tổng hợp cho thấy giảm nguy cơ MAFLD và xơ hóa gan có ý nghĩa ở những người uống café thường xuyên. Giảm cân và quan trọng hơn là duy trì sự giảm cân này là một thách thức. Một cách tiếp cận đa chuyên khoa để quản lý là chia khóa để đảm bảo động lực và tiếp tục tham gia vào các chương trình can thiệp. Tăng tần suất khám bệnh và sử dụng cách tiếp cận dựa trên internet để thay đổi lối sống sẽ tối ưu hiệu quả giảm cân ở bệnh nhân MAFLD. Do đó, việc hợp tác giữa các bên liên quan khác nhau, bao gồm cả chính phủ/các nhà hoạch định chính sách, bác sĩ, hiệp hội bệnh nhân và các nhà nghiên cứu có thể thúc đẩy một cách hiệu quả lối sống lành mạnh và mang lại lợi ích cho bệnh nhân MAFLD [2].

### 7.2. Tập luyện thể lực

Việc tập thể dục tối ưu để có lợi cho gan, bao gồm kiểu tập, cường độ tập, khối lượng tập mà không giảm cân vẫn là chủ đề còn tranh luận. Đối với dân số trưởng thành nói chung, khuyến cáo hoạt động thể lực 30 phút/ngày với cường độ gắng sức trung bình trong  $\geq 5$  ngày/tuần hoặc tổng số  $\geq 150$  phút/tuần hoặc hoạt động thể lực cường độ cao trong khoảng 20 phút/ngày trên  $\geq 3$  ngày/tuần ( $\geq 75$  phút /tuần). Tập với kháng lực vào 2 - 3 ngày/tuần và tập gấp đôi > 2 ngày/tuần cũng được khuyến khích [2]. Dữ liệu cụ thể ở bệnh nhân MAFLD tương đối hạn chế, trong khi can thiệp tập thể lực để cải thiện mô học theo thời gian như là kết cục chính thì khó thực hiện được. Một bài tổng quan gần đây và phân tích tổng hợp cho thấy tập luyện có thể giảm mỡ gan độc lập với sự thay đổi chế độ ăn. Luyện tập và can thiệp thay đổi lối sống cũng cho thấy có thể làm giảm độ cứng gan, ung thư tế bào gan và tăng áp tĩnh mạch cửa ở bệnh nhân xơ gan và béo phì. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên bao gồm 220 bệnh nhân cho thấy cả tập luyện với cường độ mạnh và trung bình đều có hiệu quả như nhau trong

việc giảm triglycerid trong gan và hiệu quả chủ yếu là do giảm cân. Trong một nghiên cứu khác về chương trình tầm soát sức khỏe nghề nghiệp bao gồm 233.676 người từ năm 2002 đến 2014, tập luyện ở mức trung bình - cao đã được chứng minh là có lợi trong việc giảm nguy cơ tiến triển gan nhiễm mỡ mới hoặc cải thiện sự hồi phục gan nhiễm mỡ đã có trong thời gian theo dõi 5 năm. Trong một nghiên cứu khác, mối liên quan đáp ứng liều giữa khối lượng tập luyện và giảm nhiễm mỡ gan đã được chứng minh là đáp ứng cao hơn được quan sát thấy ở những người tập luyện hơn 250 phút/tuần so với những người tập thể dục ít hơn 150 phút/tuần. Một bài tổng quan gần đây đã gợi ý rằng cả tập aerobic và tập có kháng trở làm giảm nhiễm mỡ gan như nhau trong MAFLD, trong khi tập có kháng trở ít tiêu thụ năng lượng hơn. Vì vậy, luyện tập có kháng trở có thể khả thi hơn so với tập aerobic cho bệnh nhân MAFLD không có thể lực tốt hoặc cho những người không thể dung nạp hoặc tham gia vào môn aerobic. Tóm lại, việc lựa chọn loại và thời lượng tập luyện phải dựa trên sở thích của bệnh nhân và khả năng tuân thủ lâu dài. Đáng chú ý là chiến lược kết hợp chế độ ăn và tập luyện thể lực hiệu quả hơn trong việc bình thường hóa men gan, giảm nhiễm mỡ gan và cải thiện mô học hơn một trong hai phương thức đơn độc [2].

### 7.3. **Phẫu thuật giảm thể tích dạ dày**

Các khuyến cáo của hội nghiên cứu gan Châu Á - Thái Bình Dương về phẫu thuật giảm thể tích dạ dày trong MAFLD [2]

- Phẫu thuật giảm thể tích dạ dày (phẫu thuật giảm cân) làm giảm mỡ gan và cải thiện các tổn thương mô học của MAFLD, bao gồm cả tình trạng xơ hóa (B1).

- Do nguy cơ biến chứng sau phẫu thuật giảm thể tích dạ dày ở những bệnh nhân bị xơ gan, quyết định nên được cá nhân hóa (C1).

## 8. CÁC BẢNG CHỨNG HIỆN TẠI TRONG ĐIỀU TRỊ

Một số loại thuốc điều trị đái tháo đường được báo cáo là có lợi cho bệnh nhân mắc MAFLD. Một thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng điều trị 6 tháng với pioglitazone đã cải thiện tình trạng viêm gan, hoại tử bóng nước và viêm nhiễm ở những bệnh nhân gan nhiễm

mỡ kèm tiền đái tháo đường hoặc đái tháo đường típ 2. Hơn nữa, điều trị 18 tháng với pioglitazone được cải thiện đáng kể xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan nhiễm mỡ có tiền đái tháo đường hoặc bệnh đái tháo đường típ 2. Tăng cân, phù, ung thư bàng quang và giảm mật độ khoáng của xương là vấn đề có thể xảy ra khi dùng pioglitazone và liệu pháp này không được sử dụng rộng rãi [2].

GLP-1a đã được báo cáo là cải thiện mô học gan bao gồm tình trạng xơ hóa trong một thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng và phân tích tổng hợp. GLP-1a cũng làm giảm trọng lượng cơ thể. Tuy nhiên, GLP-1a gây ra tác dụng phụ đường tiêu hóa như chán ăn. SGLT2i đã được báo cáo là làm giảm hàm lượng chất béo trong gan. Một nghiên cứu trên bệnh nhân viêm gan nhiễm mỡ đã được chứng minh bằng sinh thiết cho thấy cải thiện đáng kể trong tình trạng nhiễm mỡ, bóng nước và xơ hóa, khác biệt có ý nghĩa khi so sánh với giả dược [28]. Sự phát triển của SGLT2i trên bệnh xơ hóa gan đòi hỏi nghiên cứu thêm. Metformin không cải thiện mô học gan trong bệnh nhân MAFLD. Tuy nhiên, metformin cải thiện tình trạng đề kháng insulin và giảm nguy cơ ung thư gan ở những bệnh nhân bị MAFLD. Điều quan trọng là cả GLP-1a và SGLT2i đều được chứng minh là có lợi về kết cục tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 [22].

Vitamin E đã được báo cáo là có hiệu quả trong mô học gan ở bệnh nhân viêm gan nhiễm mỡ. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã không cho thấy lợi ích của nó và do đó thiếu bằng chứng cấp 1. Gần đây, một phân tích đối sánh đã chứng minh rằng vitamin E làm giảm nguy cơ tử vong và xơ gan mất bù ở những bệnh nhân bị viêm gan nhiễm mỡ chuyển hóa có cầu xơ hoặc xơ gan [29].

Statin không cho thấy bất kỳ lợi ích nào trên mô học gan. Tuy nhiên, statin làm giảm biến cố tim mạch ở bệnh nhân MAFLD. Vì vậy, statin nên được xem xét ở tất cả bệnh nhân MAFLD có tăng lipid máu. Tuy nhiên, việc điều trị tăng lipid máu ở bệnh nhân MAFLD có vẻ chưa tối ưu. Trong một nghiên cứu đa trung tâm, 58,9% bệnh nhân đang dùng statin không đạt được mục tiêu điều trị trong khi 74,1% bệnh nhân không dùng statin mà lẽ ra phải được điều trị [2].

Pentoxifylline, một chất ức chế phosphodiesterase có tác dụng chống viêm đã được chứng minh cải thiện tình trạng viêm gan nhiễm mỡ mà không ảnh hưởng đến các cấu trúc lipid. Tuy nhiên, không có sự cải thiện đáng kể về các đặc điểm mô học gan nhiễm mỡ, bong bóng hoặc bệnh xơ hóa gan. Bệnh nhân mắc MAFLD có nguy cơ cao mắc bệnh xơ hóa gan, ung thư biểu mô tế bào gan, biến cố tim mạch và ung thư. Do đó, điều chỉnh yếu tố nguy cơ chuyển hóa để cải thiện kết quả lâu dài là một phần thiết yếu của quản lý toàn diện [2].

## 9. KẾT LUẬN

Bệnh gan nhiễm mỡ liên quan chuyển hóa (MAFLD) phải được đánh giá là một bệnh hệ thống ảnh hưởng đến nhiều cơ quan. Gánh nặng bệnh tật vượt ra ngoài các biến chứng liên quan đến gan, do vậy cần có sự phối hợp chẩn đoán và điều trị đa ngành. Nên sàng lọc MAFLD định kỳ ở những bệnh nhân béo phì/thừa cân, đái tháo đường típ 2 hoặc hội chứng chuyển hóa. Hơn nữa, bệnh nhân mắc MAFLD cũng nên được kiểm tra các bệnh tim mạch và nguy cơ tim mạch. Các thuốc Pioglitazone, SGLT2i, GLP-1a giúp cải thiện tình trạng xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan nhiễm mỡ có tiền đái tháo đường hoặc đái tháo đường típ [2].

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Uncategorized References

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero - Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2020;73(1):202-209. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039
2. Eslam M, Sarin SK, Wong VW-S, Fan J-G, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatology International*. 2020/12/01 2020;14(6):889-919. doi:10.1007/s12072-020-10094-2
3. Eslam M, Sanyal AJ, George J. Toward More Accurate Nomenclature for Fatty Liver Diseases. *Gastroenterology*. 2019; 157(3):590-593. doi:10.1053/j.gastro. 2019. 05.064
4. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int*. Sep 2020;40(9):2082-2089. doi: 10.1111/liv.14548
5. Sarin SK, Kumar M, Eslam M, George J, Al Mahtab M, Akbar SMF, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Feb 2020;5(2):167-228. doi:10.1016/s2468-1253(19)30342-5
6. Ding L, Oligschlaeger Y, Shiri - Sverdlov R, Houben T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Handbook of experimental pharmacology*. 2022;270:233-269.
7. Hu X, Huang Y, Bao Z, Wang Y, Shi D, Liu F, et al. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units. *BMC Gastroenterol*. Sep 14 2012;12:123. doi:10.1186/1471-230x-12-123
8. Li H, Guo M, An Z, Meng J, Jiang J, Song J, et al. Prevalence and Risk Factors of Metabolic Associated Fatty Liver Disease in Xinxiang, China. *Int J Environ Res Public Health*. Mar 11 2020;17(6)doi:10.3390/ijerph17061818
9. Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Yang CC, Yeh YH, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol*. Sep 2006;40(8):745-52. doi:10.1097/00004836-200609000-00016
10. Tung TH, Chang TH, Chiu WH, Lin TH, Shih HC, Chang MH, et al. Clinical correlation of nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese taxi drivers population in Taiwan: Experience at a teaching hospital. *BMC Res Notes*. Aug 31 2011;4:315. doi:10.1186/1756-0500-4-315
11. Jeong EH, Jun DW, Cho YK, Choe YG, Ryu S, Lee SM, et al. Regional prevalence of non - alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi - do, Korea. *Clin Mol Hepatol*.

- Sep 2013;19(3):266-72. doi:10.3350/cmh.2013.19.3.266
12. Alam S, Fahim SM, Chowdhury MAB, Hassan MZ, Azam G, Mustafa G, et al. Prevalence and risk factors of non - alcoholic fatty liver disease in Bangladesh. *JGH Open*. Apr 2018;2(2):39-46. doi:10.1002/jgh3.12044
  13. Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. May 2019;4(5):389-398. doi:10.1016/s2468-1253(19)30039-1
  14. Chandalia M, Lin P, Seenivasan T, Livingston EH, Snell PG, Grundy SM, et al. Insulin resistance and body fat distribution in South Asian men compared to Caucasian men. *PLoS One*. Aug 29 2007;2(8):e812. doi:10.1371/journal.pone.0000812
  15. Gujral UP, Pradeepa R, Weber MB, Narayan KM, Mohan V. Type 2 diabetes in South Asians: similarities and differences with white Caucasian and other populations. *Ann NY Acad Sci*. Apr 2013;1281(1):51-63. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06838.x
  16. Kuk JL, Church TS, Blair SN, Ross R. Measurement site and the association between visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with metabolic risk in women. *Obesity (Silver Spring)*. Jul 2010;18(7):1336-40. doi:10.1038/oby.2009.414
  17. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta - analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Aug 2020;5(8):739-752. doi:10.1016/s2468-1253(20)30077-7
  18. Dai W, Ye L, Liu A, Wen SW, Deng J, Wu X, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta - analysis. *Medicine (Baltimore)*. Sep 2017;96(39):e8179. doi:10.1097/md.00000000000008179
  19. Ampuero J, Aller R, Gallego - Durán R, Banales JM, Crespo J, García - Monzón C, et al. The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity. *Aliment Pharmacol Ther*. Dec 2018;48(11-12):1260-1270. doi:10.1111/apt.15015
  20. Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez - Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. May 9 2012;486(7402):222-7. doi:10.1038/nature 11053
  21. Bayoumi A, Grønbaek H, George J, Eslam M. The Epigenetic Drug Discovery Landscape for Metabolic-associated Fatty Liver Disease. *Trends Genet*. Jun 2020;36(6):429-441. doi:10.1016/j.tig.2020.03.003
  22. Kuchay MS, Choudhary NS, Mishra SK. Pathophysiological mechanisms underlying MAFLD. *Diabetes Metab Syndr*. Nov-Dec 2020;14(6):1875-1887. doi:10.1016/j.dsx.2020.09.026
  23. Wree A, McGeough MD, Peña CA, Schlattjan M, Li H, Inzaugarat ME, et al. NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD. *Journal of Molecular Medicine*. 2014;92(10):1069-1082. doi:10.1007/s00109-014-1170-1
  24. Bhattacharjee J, Kirby M, Softic S, Miles L, Salazar-Gonzalez R-M, Shivakumar P, et al. Hepatic natural killer T-cell and CD8+ T-cell signatures in mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology Communications*. 2017;1(4):299-310. doi:https://doi.org/10.1002/hep4.1041
  25. Schwabe RF, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018/12/01 2018;15(12):738-752. doi:10.1038/s41575-018-0065-y
  26. Trần TKT. Nghiên cứu giá trị chẩn đoán xơ hóa gan bằng phối hợp kỹ thuật ARFI với APRI ở các bệnh nhân viêm gan mạn. Nội tiêu hóa. 2015; Luận án tiến sĩ
  27. Vilar - Gomez E, Martinez - Perez Y, Calzadilla - Bertot L, Torres - Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez - Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. Aug 2015;149(2):367-

- 78.e5; quiz e14-5. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.005
- 28.Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci.* Feb 2020;65(2):623-631. doi:10.1007/s10620-019-5477-1
- 29.Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, Ghabril M, Saxena R, Cummings OW, et al. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology.* Feb 2020;71(2):495-509. doi:10.1002/hep.30368

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.2

## **Dậy thì sớm trung ương ở trẻ thừa cân/béo phì**

Hoàng Thị Diễm Thúy<sup>1</sup>, Nguyễn Khoa Bình Minh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bộ Môn Nhi, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Khoa Thận Nội Tiết, Bệnh viện Nhi Đồng 2, Thành phố Hồ Chí Minh

### **Tóm tắt**

Tần suất trẻ dậy thì sớm liên quan thừa cân/béo phì ngày càng tăng. Cơ chế bệnh sinh liên kết hai vấn đề này vẫn còn chưa được biết rõ. Không phải tất cả trẻ béo phì đều có sự kích hoạt toàn phần của trục hạ đồi - tuyến yên - sinh dục, nên nghiệm pháp kích thích bằng GnRH vẫn là bước đầu tiên quan trọng khi thực hiện chẩn đoán. Tuổi xương có ít giá trị hơn so với trẻ có cân nặng bình thường, nhưng vẫn cần thiết trong việc dự đoán chiều cao cuối cùng và tư vấn điều trị. GnRHa có hiệu quả làm chậm tiến triển tuổi xương, cho phép đạt được chiều cao cuối cùng phù hợp với chiều cao trung bình theo bố mẹ.

**Từ khóa:** Thừa cân, béo phì, dậy thì sớm.

### **Abstract**

#### **Central precocious puberty in overweight/obese children**

**Ngày nhận bài:**

20/11/2022

**Ngày phản biện:**

20/12/2022

**Ngày đăng bài:**

20/01/2023

**Tác giả liên hệ:**

Nguyễn Khoa Bình Minh

**Email:** bsbinhminh.

nd2@gmail.com

**ĐT:** 0903854302

Obese children presenting with early signs of puberty are becoming increasingly common. The mechanistic link between weight and early puberty is not fully understood, but not all children had full activation of the HPG axis thus suggesting that evaluation through measurement of LH levels remains an important first step among obese girls with early puberty. Bone age advancement has less diagnostic value among obese girls with early puberty but can still be used to estimate adult height and to inform counseling about potential therapy. GnRHa therapy still is effective in achieving the final height at the mid - parental height.

**Keywords:** Overweight, obese, precocious puberty.

### **I. MỞ ĐẦU**

Các dữ liệu dịch tễ học trong thập niên gần đây cho thấy tuổi có biểu hiện dậy thì xuất hiện sớm hơn trên các trẻ thừa cân/béo phì, điều này đặc biệt rõ ràng ở các trẻ nữ hơn so với trẻ nam. Cơ chế bệnh sinh lý giải cho mối liên quan này còn nhiều bàn cãi. Hai chất được đề cập nhiều nhất trong sinh bệnh học của dậy thì sớm trên trẻ béo phì là leptin và adipokine. Vấn đề chẩn đoán và điều trị dậy thì sớm trên trẻ thừa cân/béo phì cũng có nét đặc thù cần lưu ý.

#### **Mối liên quan giữa thừa cân và dậy thì sớm trung ương (DTSTU)**

Trong nhiều nghiên cứu dịch tễ học dựa vào dân số, các tác giả nhận thấy hiện tượng gia

tăng tần suất béo phì trẻ em cũng kéo theo sự giảm đi tuổi khởi phát dậy thì ở trẻ nữ [1-4]. Ngược lại, trẻ nam thừa cân có thể dậy thì sớm hơn nhưng trẻ nam béo phì lại có khuynh hướng dậy thì muộn hơn trẻ có cân nặng bình thường [5]. Thừa cân được định nghĩa khi  $85^{th} < BMI < 95^{th}$  percentile; béo phì khi BMI từ trên 95th percentile.

Nghiên cứu của tác giả Liu tại Trung Quốc trên 4058 trẻ từ lớp 1 đến lớp 3 tiểu học cho thấy tần suất dậy thì sớm (DTS) là 8,78% ở trẻ gái và 2,58% ở trẻ trai. Tần suất DTS cao hơn rõ rệt ở nhóm trẻ thừa cân béo phì trên cả hai giới. Tần suất DTS ở nữ thừa cân là 27,94% và ở nữ béo phì là 48% so với 8,78% nữ có cân nặng bình

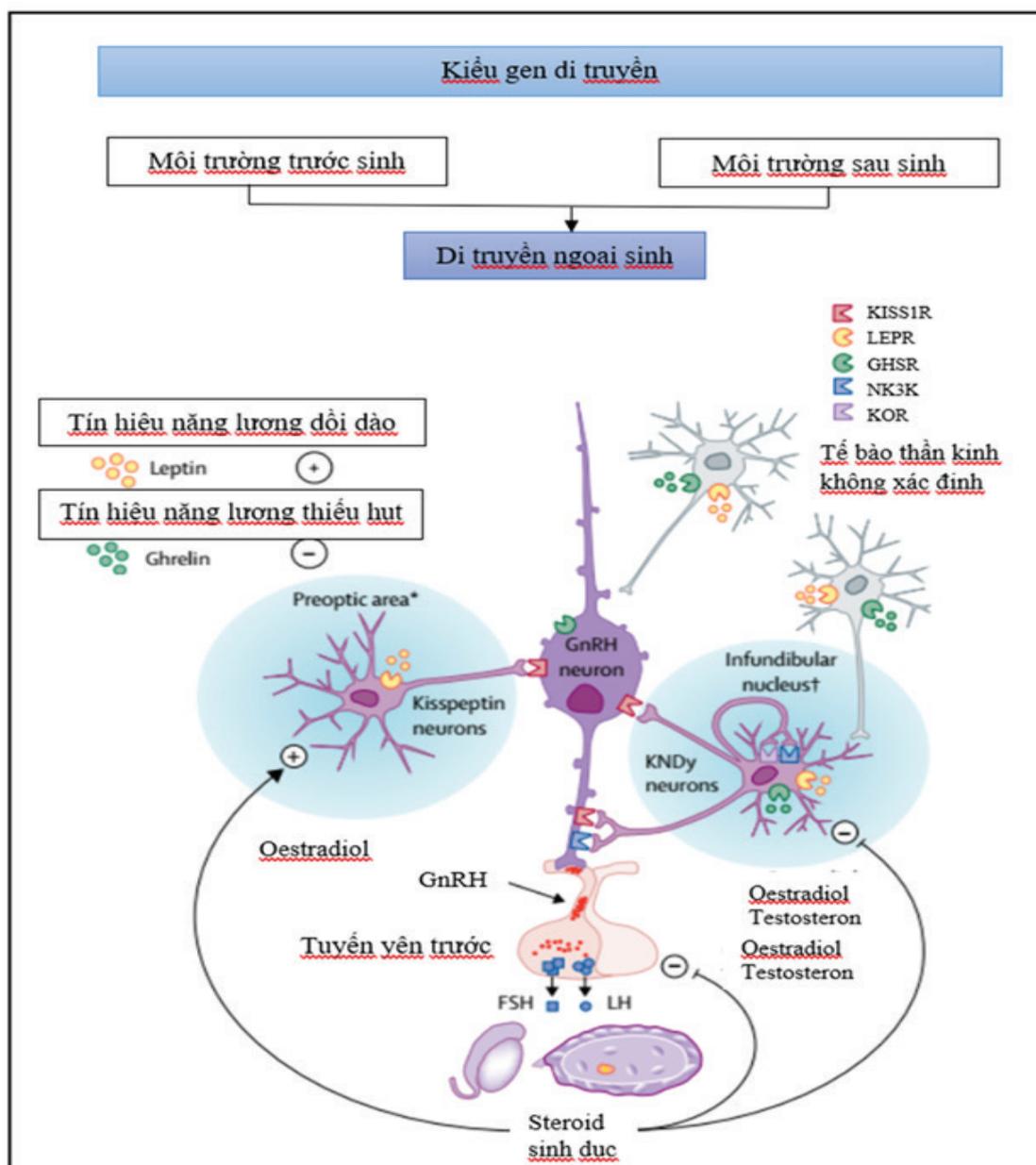
thường. Tần suất DTS ở nam thừa cân là 6,78% so với 2,58% nam có cân nặng bình thường. Kết luận này cũng tương đồng với các tác giả tại các thành phố lớn khác ở quốc gia này.

Trong nghiên cứu đoàn hệ trên 11.046 trẻ, tác giả Nis Brix đã kết luận tăng BMI là yếu tố liên quan nghịch với thời điểm xuất hiện của tất cả các cột mốc dậy thì ở cả hai giới. Tất cả các cột mốc dậy thì được quan sát trong nhiều năm từ lúc 7 tuổi đến 13 tuổi bao gồm vú và cơ quan sinh dục, vỡ giọng và xuất tinh ở trẻ nam, có kinh ở trẻ nữ phân độ theo Tanner. Sự xuất hiện sớm của tất cả các cột mốc dậy thì tính chung ở trẻ thừa cân nam và nữ lần lượt là 3,1 tháng và

5,5 tháng; ở trẻ béo phì nam và nữ lần lượt là 3,5 tháng và 5,2 tháng.

Hiện tại, chưa có kết luận chắc chắn về mối liên quan sinh lý bệnh giữa béo phì và sự khởi phát dậy thì. Sự điều hòa phóng xung GnRH tùy thuộc vào hoạt động phối hợp của các neuron kisspeptin, neurokinin B và dynorphin (KNDy) ở vùng hạ đồi. Kisspeptin tham gia vào cơ chế feedback dương của buồng trứng làm tăng vọt gonadotropin ở giai đoạn trước rụng trứng [4].

Mô mỡ có vai trò như một tuyến nội tiết sản xuất adipokin và leptin, là hai hóa chất có liên quan trực tiếp đến kisspeptin (Hình 1) [6]



Hình 1. Các yếu tố điều hòa quá trình khởi phát dậy thì.

Các thay đổi trong di truyền ngoại sinh là yếu tố điều hòa chính quá trình khởi phát dậy thì, kết hợp với kiểu gen di truyền, phơi nhiễm môi trường và hệ thống kisspeptin GnRH. FSH hormone kích thích tạo nang trứng. GnRH gonadotropin releasing hormone. KISS1R thụ thể kisspeptin. KNDy kisspeptin, neurokinin B và tế bào thần kinh dynorphin. KOR thụ thể k-opioid. LEPR thụ thể leptin. LH hormone tạo hoàng thể. NK3R thụ thể neurokinin 3.

Ngoài ra, adipokin còn có vai trò như một chất tiền viêm, làm tăng đề kháng insulin và kích hoạt aromatase ngoại biên, chuyển hóa testosterone thành estradiol. Bên cạnh đó, tình trạng đề kháng insulin trên trẻ béo phì sẽ dẫn đến tăng sản xuất androgen từ tuyến thượng thận, androgen này lại chuyển hóa thành estrogen [7] do tăng hoạt tính aromatase của mô mỡ. Người ta nhận thấy nồng độ estradiol trong máu của các trẻ em thừa cân/béo phì cao hơn trẻ có cân nặng bình thường [7].

Leptin được sản xuất từ tế bào mỡ (adipocyte). Sự phóng thích leptin dẫn đến kích thích sản xuất gonadotropin. Tuy nhiên, leptin được xem như chất dẫn, tự nó chưa đủ khởi phát dậy thì. Ở nữ, đỉnh leptin xuất hiện trước đỉnh gonadotropin, estrogen có vai trò kích thích sản xuất leptin. Testosterone ức chế bài tiết leptin từ các tế bào mỡ trong khi estradiol thì ngược lại. Điều này có thể giải thích một phần hiện tượng trẻ nữ béo phì thì có hiện tượng dậy thì sớm trong khi nam béo

phì thì dậy thì muộn. Trong nghiên cứu của Markovic trên 343 trẻ nữ từ 8 - 13 tuổi cho thấy nồng độ leptin tăng trên 12,2 ng/ml sẽ làm giảm tuổi có kinh; giảm mỗi 1 ng/ml sẽ giảm tuổi có kinh xuống 1 tháng [8].

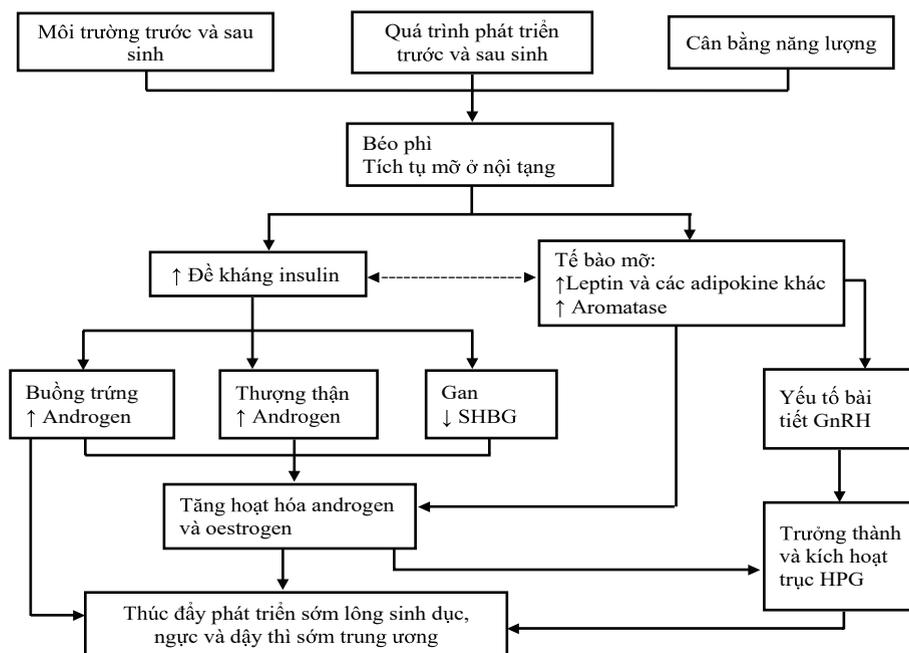
Ngoài vai trò của adipokin - leptin, còn có mối liên quan giữa bộ ba “DTS - thừa cân/béo phì - tình trạng kinh tế xã hội” và “DTS - thừa cân béo phì - lập trình thai”. Tình trạng suy dinh dưỡng bào thai, mẹ béo phì, mẹ tiểu đường là các yếu tố gây biến đổi ngoại di truyền ảnh hưởng đến dậy thì sớm ở trẻ nữ. [5] (hình 2)

**Giá trị của các công cụ tiếp cận chẩn đoán trong DTSTU trên trẻ thừa cân/béo phì**

**LH nền và nghiệm pháp kích thích GnRH**

Giá trị của LH nền và tiếp theo là nghiệm pháp kích thích bằng GnRH để đo lường đỉnh LH được xem như hai xét nghiệm sinh hóa tĩnh và động có giá trị cao trong chẩn đoán xác định dậy thì sớm trung ương. Ngưỡng quy định LH nền thay đổi theo phòng xét nghiệm, đa số chọn ngưỡng trên 0,3 mUI/L, mặc dù vài nơi vẫn còn chọn ngưỡng cao hơn. Ngưỡng quy định đỉnh đáp ứng LH sau nghiệm pháp kích thích bằng GnRH là trên 5 - 6 mUI/L.

Ở trẻ béo phì, sự đáp ứng LH có kém hơn. Điều này ảnh hưởng thế nào lên giá trị các xét nghiệm trong thực hành lâm sàng? Christin [9] đã nhận thấy nồng độ LH khi ngủ trên trẻ béo phì đạt được thấp hơn trẻ có cân nặng bình thường; ngoài ra tần suất xung lúc ngủ của LH trên trẻ béo phì cũng thấp hơn.



**Hình 2:** Giả thuyết liên hệ giữa béo phì, tình trạng đề kháng insulin và sự tiết adipokine tới thời điểm dậy thì.

SHBG: globulin kết hợp hormone sinh dục.  
GnRH: hormone phóng thích gonadotropin.  
HPG: hạ đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục.

Trong một hồi cứu trên 609 trẻ nữ, Jun Fen Fu [10] nhận thấy đỉnh LH sau test ở trẻ có cân nặng bình thường có nồng độ trung bình là 9,1 mIU/ml, cao hơn nhiều so với trẻ thừa cân là 8,5 mIU/ml và béo phì chỉ là 6,2 mIU/ml. Các kết quả tương tự cũng được công bố ở nhiều tác giả khác [11, 12].

Điều này chỉ đúng ở giai đoạn Tanner 2, 3 [13] trong khi Tanner 4,5 thì BMI không ảnh hưởng lên đỉnh đáp ứng với GnRH. Tuy nhiên trên thực tế, có rất nhiều trẻ được làm nghiệm pháp kích thích GnRH đánh giá dậy thì ở giai đoạn Tanner 2, dẫn đến kết quả âm giả. Chẩn đoán lúc này còn phải dựa vào các yếu tố lâm sàng, tính chất tiến triển và các xét nghiệm cận lâm sàng khác [10].

### **Tuổi xương**

Điều khó khăn tiếp theo là tuổi xương cũng thường cao hơn ở trẻ béo phì.

Trong chẩn đoán DTS, tuổi xương là một xét nghiệm có độ tin cậy cao [14, 15] để đánh giá tính tiến triển, phân biệt với DTS trung ương tiến triển chậm hoặc biến thể đơn độc của dậy thì. Tuy nhiên, tuổi xương tiến triển cũng gặp trên trẻ có tốc độ tăng trưởng nhanh, béo phì ngay cả khi trẻ chưa dậy thì [16, 17]. Nghiên cứu của Klein trên 167 trẻ từ 3 đến 18 tuổi cho thấy các trẻ béo phì có tuổi xương sớm hơn có ý nghĩa thống kê so với trẻ có cân nặng bình thường; trong đó 33% trẻ béo phì có tuổi xương sớm trên 2 tuổi [18]. Ngoài ra, hiện tượng này cũng có trên nhóm trẻ béo phì chỉ có biểu hiện vú to đơn độc hoặc có lông mu đơn độc, trong khi ở trẻ có cân nặng bình thường thì nhóm biến thể dậy thì đơn độc này sẽ không có tuổi xương tiến triển. Vì vậy, việc sử dụng tuổi xương trong chẩn đoán DTS trên trẻ béo phì có thể sẽ làm nhà lâm sàng có quyết định sớm và thừa. Tuy vậy, vai trò của tuổi xương sẽ vẫn rất quan trọng trong việc xác định chiều cao dự đoán lúc trưởng thành (PAH). Các nghiên cứu cho thấy mặc dù trẻ nữ béo phì có tuổi xương tiến triển nhanh khi có dậy thì sớm, nhưng nhờ tốc độ tăng trưởng nhanh đã có sẵn trước khi dậy thì nên có nhiều trẻ vẫn đạt chiều cao trưởng thành bằng chiều cao trung bình theo bố mẹ (MPH) [19-23].

### **Hiệu quả của đồng vận GnRH trong điều trị DTSTU cho trẻ thừa cân/ béo phì**

Từ năm 1980, đồng vận GnRH (GnRHa) được xem như thuốc điều trị chuẩn cho DTS trung ương [24]. GnRHa khi được tiêm vào cơ thể, sẽ tạo hiệu ứng kích thích liên tục các receptor, gây bão hòa và mất nhạy cảm thứ phát với GnRH nội sinh, từ đó ức chế sự bài tiết gonadotropin. Việc ức chế bài tiết hormone sinh dục sẽ làm chậm tiến triển tuổi xương, từ đó kéo dài hơn thời gian tăng trưởng, giúp bảo tồn và tăng chiều cao cuối cùng. Trong bối cảnh trẻ thừa cân/ béo phì, giả thuyết đặt ra là khả năng ức chế trục tuyến yên - sinh dục của GnRH có bị suy giảm không?

Sinthuprasith đã so sánh 2 nhóm trẻ DTS sử dụng GnRHa béo phì và cân nặng bình thường. Kết quả cho thấy với cùng một liều leuprolide hoặc triptorelin thì cả hai nhóm đều đạt nồng độ LH dưới 4 UI/L, nghĩa là có thể ức chế trục tuyến yên - sinh dục [25].

Về hiệu quả của GnRH trên chiều cao, hầu hết các nghiên cứu đều kết luận rằng mặc dù nhóm trẻ béo phì có tuổi xương tiến triển hơn nhưng việc sử dụng GnRHa vẫn giúp làm chậm tiến triển tuổi xương, cho phép đạt được chiều cao cuối cùng phù hợp với chiều cao trung bình theo bố mẹ (MPH) [25-29].

Tác giả Kim cho thấy khi sử dụng GnRHa, tốc độ giảm phát triển tuổi xương tương đồng khi so sánh trên 74 trẻ béo phì và 108 trẻ có cân nặng bình thường [30]. Cả hai nhóm đều có cải thiện chiều cao dự đoán lúc trưởng thành (PAH) tương đương. Nghiên cứu của Park và cs cũng cho thấy trẻ DTS béo phì khi sử dụng GnRHa cũng cải thiện chiều cao dự đoán lúc trưởng thành (PAH) tương đương MPH [31].

Đa số các nghiên cứu đều ủng hộ rằng việc điều trị bằng GnRH không làm tăng BMI sau điều trị và ở tuổi trưởng thành [32, 33]. Một số nghiên cứu cho thấy BMI có thể tăng thoáng qua ở giai đoạn đầu điều trị, sau đó trở về mức trước điều trị [25, 31, 34-36].

Arcari [37] và cộng sự đã so sánh BMI-SDS trên 117 trẻ nữ DTS trung ương chia thành 3 nhóm: cân nặng bình thường, thừa cân và béo phì, trong đó 33 trẻ không điều trị. Kết quả theo dõi dọc đến tuổi trưởng thành cho thấy nhóm trẻ có cân nặng bình thường và thừa cân có tăng

BMI-SDS lúc 1 và 2 năm sau điều trị, nhóm béo phì ngược lại không tăng BMI-SDS trong quá trình sử dụng GnRH. Ngoài ra, nhóm điều trị lại có BMI-SDS thấp hơn nhóm không điều trị ở thời điểm cuối cùng.

Tương tự, Palmert [38] cũng đã có kết luận rằng mặc dù trẻ béo phì có tần suất phát triển DTS cao nhưng béo phì không liên quan đến việc ức chế trục hạ đồi - tuyến yên - sinh dục do đồng vận GnRH. Nghiên cứu được thực hiện trên 96 trẻ nữ và 14 trẻ nam DTS được điều trị với đồng vận GnRH. Khối mỡ cơ thể được đánh giá qua BMI-SD, đo nếp gấp da và đo phần trăm mỡ qua kỹ thuật DEXA (dual energy x-ray absorptiometry).

Trong một nghiên cứu đoàn hệ lịch sử trên các phụ nữ đã từng điều trị DTS với đồng vận GnRH, Lazar đã cho thấy điều trị không gây hậu quả tăng BMI và các rối loạn chuyển hóa liên quan đến béo phì ở tuổi 30 đến 50 [32].

Từ 1995 đến 2019, tác giả Satitpatanapan [39] tại Thái Lan đã theo dõi trên 64 phụ nữ có DTS trung ương. Kết quả cho thấy tuổi trung bình lúc kết thúc nghiên cứu là  $20.7 \pm 2.7$ . Nhóm không điều trị bị béo phì (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) cao hơn nhóm có điều trị (72.1% so với 36.6%,  $p < 0.01$ ). Glucose máu khi đói, HDL-C tương đương ở hai nhóm, tuy nhiên có sự khác biệt về nồng độ insulin, cholesterol, triglyceride, LDL-C và mô hình đánh giá đề kháng insulin (homeostasis model assessment-insulin resistance HOMA-IR) cao hơn ở nhóm không điều trị.

## 2. KẾT LUẬN

Tần suất trẻ dậy thì sớm liên quan thừa cân/béo phì ngày càng tăng. Cơ chế bệnh sinh liên kết hai vấn đề này vẫn còn chưa được biết rõ. Không phải tất cả trẻ béo phì đều có sự kích hoạt toàn phần của trục hạ đồi - tuyến yên - sinh dục, nên nghiệm pháp kích thích bằng GnRH vẫn là bước đầu tiên quan trọng khi thực hiện chẩn đoán. Tuổi xương có ít giá trị hơn so với trẻ có cân nặng bình thường, nhưng vẫn cần thiết trong việc dự đoán chiều cao cuối cùng và tư vấn điều trị. GnRH có hiệu quả làm chậm tiến triển tuổi xương, cho phép đạt được chiều cao cuối cùng phù hợp với chiều cao trung bình theo bố mẹ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cemeroglu, A.P., D. Kaval và O. Ozcan, Etiology of Increased Referrals for Evaluation of Early Puberty in a Tertiary Care Center in Turkey: True Precocious Puberty, Obesity, or Parental Anxiety and Lack of Knowledge? *Glob Pediatr Health*, 2021. 8: p. 2333794x211009096.
2. Liu Y, Yu T, Li X, Pan D, Lai X, Chen Y, et al, Prevalence of precocious puberty among Chinese children: a school population-based study. *Endocrine*, 2021. 72(2): p. 573-581.
3. Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Parner ET, Arah OA, Olsen J, et al, Childhood overweight and obesity and timing of puberty in boys and girls: cohort and sibling-matched analyses. *Int J Epidemiol*, 2020. 49(3): p. 834-844.
4. Reinehr, T. và C.L. Roth, Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child Adolesc Health*, 2019. 3(1): p. 44-54.
5. Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A, Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*, 2009. 123(5): p. e932-9.
6. Nieuwenhuis D, Pujol - Gualdo N, Arnoldussen IAC, Kiliaan AJ, Adipokines: A gear shift in puberty. *Obes Rev*, 2020. 21(6): p. e13005.
7. Huang, A., T. Reinehr và C.L. Roth, Connections Between Obesity and Puberty: Invited by Manuel Tena-Sempere, Cordoba. *Curr Opin Endocr Metab Res*, 2020. 14: p. 160-168.
8. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, et al, Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(10): p. 3239-45.
9. Tenedero, C.B., K. Oei và M.R. Palmert, An Approach to the Evaluation and Management of the Obese Child With Early Puberty. *J Endocr Soc*, 2022. 6(1): p. bvab173.
10. Fu JF, Liang JF, Zhou XL, Prasad HC, Jin JH, Dong GP, et al, Impact of BMI on gonadorelin-stimulated LH peak in premenarcheal girls with idiopathic central

- precocious puberty. *Obesity* (Silver Spring), 2015. 23(3): p. 637-43.
11. Lee HY, Lee YJ, Ahn MB, Cho WK, Suh BK, The effect of overweight on the luteinizing hormone level after gonadorelin stimulation test in girls with idiopathic central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2018. 23(4): p. 215-219.
  12. Zhao Y, Hou L, Gao HJ, Zhan D, Zhang C, Luo XP, Independent relationship between body mass index and LH peak value of GnRH stimulation test in ICPP girls: A cross-sectional study. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017. 37(4): p. 556-562.
  13. Lee, H.S., J.S. Yoon, and J.S. Hwang, Luteinizing Hormone Secretion during Gonadotropin - Releasing Hormone Stimulation Tests in Obese Girls with Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2016. 8(4): p. 392-398.
  14. Kaplowitz, P. và C. Bloch, Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. *Pediatrics*, 2016. 137(1).
  15. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al, Use of Gonadotropin - Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr*, 2019. 91(6): p. 357-372.
  16. Russell DL, Keil MF, Bonat SH, Uwaifo GI, Nicholson JC, McDuffie JR, et al, The relation between skeletal maturation and adiposity in African American and Caucasian children. *J Pediatr*, 2001. 139(6): p. 844-8.
  17. Godfrey D. A., U.P., Latha Ravichandran, Elayaraja S., Shilpa Senthil Murugan, Srinivasan V., Association of bone age with overweight and obesity in children in the age group of 8 to 11 years. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 2016. 3(3): p. 788-794.
  18. Klein, K.O., R.S. Newfield và S.G. Hassink, Bone maturation along the spectrum from normal weight to obesity: a complex interplay of sex, growth factors and weight gain. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016. 29(3): p. 311-8.
  19. Aris IM, Rifas - Shiman SL, Zhang X, Yang S, Switkowski K, Fleisch AF, et al, Association of BMI with Linear Growth and Pubertal Development. *Obesity* (Silver Spring, Md.), 2019. 27(10): p. 1661-1670.
  20. He, Q. và J. Karlberg, Bmi in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res*, 2001. 49(2): p. 244-51.
  21. Luo ZC, Cheung YB, He Q, Albertsson-Wikland K, Karlberg J, Growth in early life and its relation to pubertal growth. *Epidemiology*, 2003. 14(1): p. 65-73.
  22. De Leonibus, C., M.L. Marcovecchio và F. Chiarelli, Update on statural growth and pubertal development in obese children. *Pediatr Rep*, 2012. 4(4): p. e35.
  23. Marcovecchio, M.L. và F. Chiarelli, Obesity and growth during childhood and puberty. *World Rev Nutr Diet*, 2013. 106: p. 135-41.
  24. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000. 13 Suppl 1: p. 723-37.
  25. Sinthuprasith P, Dejkharnon P, Wejaphikul K, Unachak K, Near final adult height, and body mass index in overweight/obese and normal - weight children with idiopathic central precocious puberty and treated with gonadotropin - releasing hormone analogs. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019. 32(12): p. 1369-1375.
  26. Yoon JW, Park HA, Lee J, Kim JH, The influence of gonadotropin - releasing hormone agonists on anthropometric change in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr*, 2017. 60(12): p. 395-402.
  27. Lee SJ, Yang EM, Seo JY, Kim CJ, Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. *Chonnam Med J*, 2012. 48(1): p. 27-31.
  28. Kim HR, Nam HK, Rhie YJ, Lee KH, Treatment outcomes of gonadotropin-releasing hormone agonist in obese girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017. 22(4): p. 259-265.
  29. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD, Auxological outcome and

- time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004. 61(5): p. 626-34.
30. Kim SW, Kim YB, Lee JE, Kim NR, Lee WK, Ku JK, et al, The influence of gonadotropin releasing hormone agonist treatment on the body weight and body mass index in girls with idiopathic precocious puberty and early puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017. 22(2): p. 95-101.
31. Park J, Hwang TH, Kim YD, Han HS, Longitudinal follow - up to near final height of auxological changes in girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin - releasing hormone analog and grouped by pretreatment body mass index level. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2018. 23(1): p. 14-20.
32. Lazar L, Lebenthal Y, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, de Vries L, Phillip M, et al, Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: BMI evolution, metabolic outcome, and general health between third and fifth decades. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. 100(4): p. 1445-51.
33. Shiasi Arani, K. và F. Heidari, Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy and Obesity in Girls. *Int J Endocrinol Metab*, 2015. 13(3): p. e23085.
34. Van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM, Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(2): p. 506-12.
35. Traggiai C, Perucchin PP, Zerbini K, Gastaldi R, De Biasio P, Lorini R, Outcome after depot gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: effects on body mass index and final height. *Eur J Endocrinol*, 2005. 153(3): p. 463-4.
36. Vuralli D, Ozon ZA, Gonc EN, Alikasifoglu A, Kandemir N, Long-term effects of GnRH agonist treatment on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020. 33(1): p. 99-105.
37. Arcari AJ, Gryngarten MG, Freire AV, Ballerini MG, Ropelato MG, Bergadá I, et al, Body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty during and after treatment with GnRH analogues. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2016. 2016: p. 15.
38. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF, Jr., Crigler JF, Jr., Crawford JD, Boepple PA, Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(12): p. 4480-8.
39. Satitpatanapan, P., S. Jaruratanasirikul, và H. Sriplung, Menstrual cycle, reproductive function, body mass index, and metabolic profiles of women with former central precocious puberty: 10-20-year longitudinal cohort study in southern Thailand. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020. 33(7): p. 933-940.

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.3

## Thực trạng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa tại Phòng khám Đa khoa trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch năm 2021 - 2022

Nguyễn Trần Minh Thắng<sup>1</sup>, Trương Tiến Sang<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Hoàng<sup>1</sup>, Trương Hoàng Sang<sup>1</sup>, Phan Nguyễn Minh Thảo<sup>1</sup>, Trần Xuân Bách<sup>1</sup>, Lê Minh Nhân<sup>1</sup>, Nguyễn Huỳnh Đức Nhã<sup>1</sup>, Trịnh Trung Tiến<sup>1</sup>, Võ Thành Liêm<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Phòng Kế hoạch - Nghiệp vụ, Phòng khám Đa khoa, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** Căn cứ nhu cầu tư vấn y tế từ xa của khách hàng cũng như khả năng cung cấp dịch vụ này từ các cơ sở y tế trên toàn quốc. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu tìm hiểu thực trạng bệnh nhân sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa tại Phòng khám Đa khoa Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch từ năm 2021 - 2022.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang và kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện trên tất cả khách hàng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa tại Phòng khám Đa khoa Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.

**Kết quả:** Chúng tôi thu thập được 321 người đủ điều kiện chọn vào nghiên cứu, khách hàng nam sử dụng dịch vụ y tế từ xa là 41,4% (đối với nữ là 58,6%). Khách hàng được tư vấn vào quý III/2021 là 39,9%; quý IV/2021 là 42,1%, quý I/2022 là 18,1%. Chuyên khoa khách hàng có nhu cầu được tư vấn cao nhất là Da liễu (31,8%), tiếp theo là Tâm lý (28,7%).

**Kết luận:** Nghiên cứu này cho thấy nhu cầu tư vấn y tế từ xa rất cao.

**Từ khóa:** Khách hàng, tư vấn, y tế, từ xa.

### Abstract

#### The situation of use of different medical consultation service in pham ngoc thach university of medicinepolyclinic from 2021 to 2022

**Objective:** Due to the demand for using Telemedicine Consultation Service customers as well as the ability to provide this kind of service to medical facilities across the country. We conducted research to find out the reality of patients using telemedicine consultation services of The Polyclinic of Pham Ngoc Thach University of Medicine from 2021 - 2022.

**Subjects and research methods:** This research used Cross - sectional study design with a convenient sampling method in all customers using telemedicine consultation service of The Polyclinic of Pham Ngoc Thach University of Medicine.

**Results:** 321 eligible people were chosen to participate in this research. The result shows that 41.4% of customers using telemedicine services were male, while female customers accounted for 58.6%. The percentage of customers using this

**Ngày nhận bài:**

29/4/2022

**Ngày phản biện:**

24/11/2022

**Ngày đăng bài:**

20/01/2023

**Tác giả liên hệ:**

Nguyễn Trần Minh Thắng

**Email:** baccsminhthang@gmail.com

**ĐT:** 0934014937

service in the Third quarter, the Fourth quarter of 2021 and the First quarter of 2022 was 39.9% and 42.1% and 18.1% consecutively. Two specialties with the highest demand for consultation were Dermatology (31.8%) and Psychology (28.7%).

**Conclusion:** Through this research, it can be seen that customers' demand for using Telemedicine Consultation Service is very high.

**Keywords:** Customer, consultation, medical, telemedicine.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Y tế từ xa là việc trao đổi thông tin có liên quan đến sức khỏe của cá nhân giữa người làm chuyên môn y tế với cá nhân đó hoặc giữa những người làm chuyên môn y tế với nhau ở các địa điểm cách xa nhau thông qua các phương tiện công nghệ thông tin và viễn thông [1]. Hoạt động y tế trên môi trường mạng là việc thông tin y tế được cung cấp, truyền đưa, thu thập, xử lý, lưu trữ và trao đổi qua cơ sở hạ tầng thông tin [2].

Một trong những ứng dụng đầu tiên và nổi tiếng nhất của y tế từ xa là vào cuối những năm 1950, đầu những năm 1960, khi một kết nối giữa tivi của Viện Tâm thần Nebraska và Bệnh viện bang Norfolk được thiết lập để các bác sĩ của hai bệnh viện này hội chẩn về tâm lý - tâm thần. Hoạt động y tế từ xa tại các bệnh viện bước đầu phát triển khá nhanh trong hai lĩnh vực là điều trị đột quỵ và chăm sóc đặc biệt (ICU) [3].

Bước sang năm 2020, khi đại dịch COVID-19 bùng phát, các chính sách phong tỏa, cách ly y tế được áp dụng ở nhiều nơi trên thế giới. Số lượt khách hàng đến khám tại các bệnh viện được ghi nhận giảm mạnh mặc dù nhu cầu sử dụng các dịch vụ y tế của khách hàng vẫn cao. Một nghiên cứu hồi cứu được tiến hành so sánh giữa số lượt nhập viện của 18 bệnh viện thuộc các trường đại học tại Đức trong năm 2020 với cùng kỳ năm 2018. Kết quả cho thấy rằng số lượt nhập viện giảm 35% từ tuần thứ nhất đến tuần thứ tư, và giảm 30.3% từ tuần thứ năm đến tuần thứ tám sau lệnh phong tỏa năm 2020 so với cùng kỳ năm 2018 [4].

Một nghiên cứu hồi cứu khác được tiến hành tại Phần Lan phân tích về số lượt khách hàng nhập viện khoa cấp cứu cho thấy rằng tổng số khách hàng đến khám tại khoa cấp cứu giảm 16% trong vòng 6 tuần sau khi phong tỏa so với

thời điểm 6 tuần trước khi phong tỏa do đại dịch COVID-19. Đồng thời, số khách hàng nhập viện khoa cấp cứu cũng giảm đi 15%. Trong đó, số khách hàng đến khám vì đau lưng, đau tay, chân giảm 31%. Tuy nhiên, số lượng khách hàng nhập cấp cứu vì nhồi máu cơ tim, nhồi máu não vẫn không giảm [5].

Tại Việt Nam, theo ghi nhận của Sở Y tế Thành phố Hồ Chí Minh, số lượt khám bệnh, chữa bệnh ngoại trú và nội trú trong cả năm 2020 tại các bệnh viện và các cơ sở y tế trên địa bàn thành phố đều giảm so với cùng kỳ (năm 2019). Trong khi đó, trong giai đoạn 10 năm liên tục trước đó (2010 - 2019) số lượt khám, chữa bệnh cứ tăng dần mỗi năm. Tổng số lượt khám và điều trị ngoại trú trong năm 2020 giảm hơn 4,2 triệu lượt so với năm 2019, tương ứng giảm 20,8%, trong đó các bệnh viện thuộc Bộ, ngành giảm 16,3%, khối các bệnh viện Thành phố giảm 21,3%, khối các bệnh viện quận, huyện giảm 16,5%, khối trung tâm y tế và trạm y tế giảm 28,7%, khối các bệnh viện tư nhân giảm 20,9%, các phòng khám đa khoa tư nhân giảm 29,4%. Tổng số lượt khám và điều trị nội trú trong năm 2020 giảm hơn 419 nghìn lượt so với năm 2019, tương ứng giảm 16,3%. Trong đó, các bệnh viện thuộc Bộ, ngành giảm nhiều nhất (19%), các bệnh viện trên địa bàn Thành phố không thuộc Bộ, ngành giảm 15,8%, trong đó, khối bệnh viện Thành phố giảm 18,8%, bệnh viện quận, huyện giảm 14,8%, bệnh viện tư giảm 4,5% [6].

Từ đó, có thể thấy rằng trong giai đoạn dịch COVID-19 bùng phát, nhu cầu khám chữa bệnh của người dân vẫn rất cao nhưng lại gặp khó khăn trong việc đến khám trực tiếp tại cơ sở y tế trong mùa dịch. Điều này có thể do tâm lý lo sợ bị lây nhiễm COVID-19, do sống trong khu vực bị phong tỏa, do cơ sở khám chữa bệnh bị phong tỏa hoặc ngừng nhận bệnh do có ca nhiễm.

Trong thời điểm này, hình thức tư vấn y tế từ xa với sự hỗ trợ của các kỹ thuật công nghệ thông tin, thiết bị điện tử tiên tiến như điện thoại thông minh, máy tính bảng, máy tính xách tay,... có thể được xem là một giải pháp thiết thực giúp hạn chế tiếp xúc trực tiếp tại các cơ sở y tế. Nghiên cứu được tiến hành tại Pháp trong tháng 3 và tháng 4 năm 2020 bởi bệnh viện Đại học Toulouse cho thấy rằng việc xây dựng hệ thống y tế từ xa “Tele - Medical Assistance Service” và ứng dụng vào việc điều trị khách hàng có thể giúp giảm nguy cơ lây nhiễm COVID-19 do tiếp xúc trực tiếp tại cơ sở y tế. Đối với các khách hàng mắc hoặc nghi mắc COVID-19, hệ thống y tế từ xa hỗ trợ các bác sĩ trong đánh giá tình trạng và điều trị từ xa cho khách hàng. Đối với các khách hàng không mắc COVID-19, hệ thống y tế từ xa giúp các bác sĩ có thể theo dõi được tình hình điều trị, diễn tiến bệnh hằng ngày của khách hàng mà không cần phải đến khám trực tiếp. Số lượng khách hàng sử dụng hệ thống y tế từ xa ở Pháp tăng từ 40,000 (thống kê vào tháng 2 năm 2020) lên 1 triệu (thống kê vào tháng 4 năm 2020) [7].

Từ ngày 12/08/2021, 30 số điện thoại “đường dây nóng” ứng với 30 chuyên khoa của bệnh viện Chợ Rẫy đã chính thức đi vào hoạt động. Các bác sĩ 30 chuyên khoa như ung thư, nội tiết, tim mạch, chấn thương chỉnh hình, thần kinh, hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu, thận nhân tạo, chăm sóc giảm nhẹ... thay phiên trực 24/24 để tư vấn, khám bệnh qua điện thoại hoặc gọi điện thoại có sử dụng webcam để tư vấn cho khách hàng.

Từ đó, chúng tôi thấy được nhu cầu Tư vấn y tế từ xa của khách hàng cũng như khả năng cung cấp dịch vụ này từ các cơ sở y tế trên toàn quốc. Chúng tôi quyết định tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu tìm hiểu thực trạng khách hàng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa của Phòng khám Đa khoa Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch từ năm 2021 - 2022, cụ thể:

1. Xác định tỉ lệ khách hàng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa của Phòng khám Đa khoa Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch theo các khoảng thời gian từ năm 2021 - 2022.

2. Xác định tỉ lệ khách hàng có nhu cầu được tư vấn từ xa theo chuyên khoa từ năm 2021 - 2022.

3. Xác định tỉ lệ khách hàng sử dụng trở lại dịch vụ tư vấn y tế từ xa của Phòng khám Đa khoa Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch từ năm 2021 - 2022.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang

**Thời gian thực hiện:** Từ tháng 06/2021 đến tháng 03/2022

**Địa điểm nghiên cứu:** Phòng khám Đa khoa Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

**Đối tượng nghiên cứu:** Khách hàng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa của Phòng khám Đa khoa Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch từ năm 2021

**Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện

**Tiêu chí chọn mẫu:** Khách hàng đăng ký sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa tại Phòng khám Đa khoa

**Hạn chế sai số:**

**Hạn chế sai số do thu thập thông tin:** Đối với khách hàng không rõ chuyên khoa có nhu cầu được tư vấn, nhân viên tiếp nhận sẽ liệt kê các chuyên khoa hiện có để khách hàng chọn

**Hạn chế sai số do nhập liệu:** Một nhân viên tiếp nhận thực hiện đồng thời thu thập thông tin và nhập liệu. Một nhân viên tiếp nhận khác theo dõi việc nhập liệu, nếu thiếu thông tin sẽ nhắc nhân viên tiếp nhận đang thu thập thông tin hỏi lại khách hàng để điền vào phiếu nghiên cứu

**Phương pháp thu thập số liệu**

Sử dụng phiếu nghiên cứu có bộ câu hỏi được soạn sẵn

**Xử lý và phân tích số liệu**

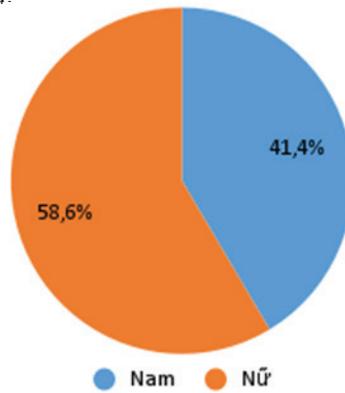
Dữ liệu sẽ được xử lý bằng phần mềm Excel và phân tích bằng phần mềm SPSS 25

**Thống kê mô tả:** Các biến định tính sẽ được trình bày bằng tần số và tỉ lệ phần trăm. Các biến số định lượng được trình bày bằng bảng.

**Thống kê phân tích:** Các mối liên quan sẽ được phân tích bằng kiểm định Chi bình phương, kiểm định t-test.

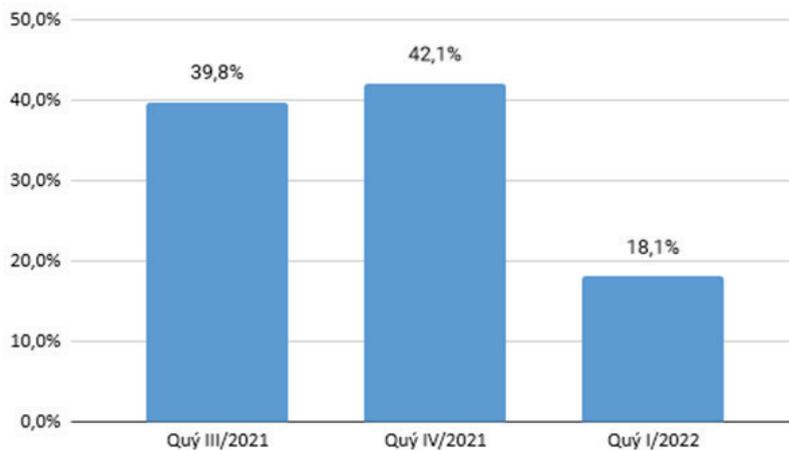
### 3. KẾT QUẢ

Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi đã thu thập được số lượng người tham gia là 321 người đủ điều kiện chọn vào nghiên cứu.



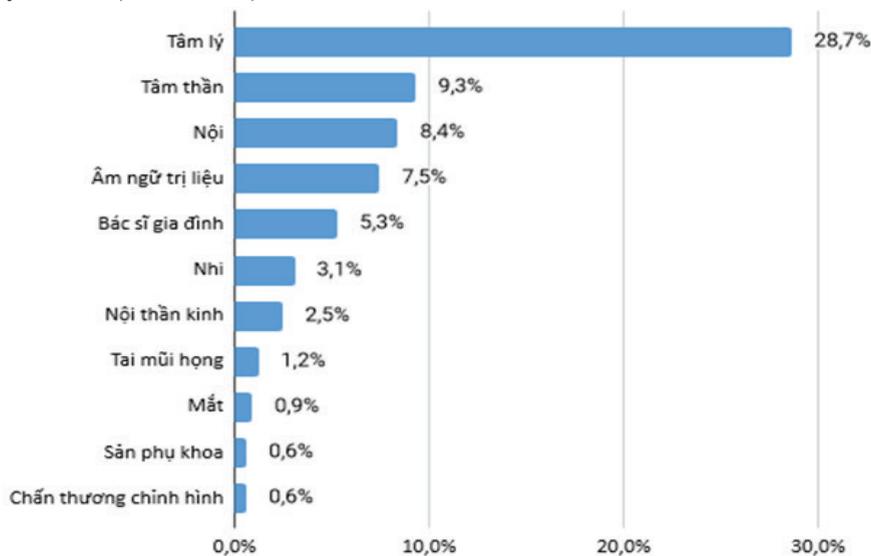
**Hình 1:** Tỷ lệ giới tính (n = 321).

Theo hình 1, trong tổng số 321 khách hàng tư vấn y tế từ xa, tỷ lệ khách hàng nam là 41,4%, tỷ lệ khách hàng nữ là 58,6%.



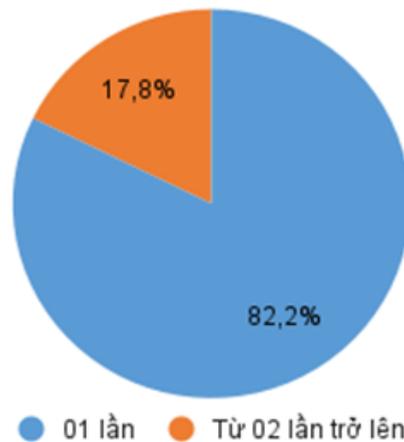
**Hình 2:** Thời gian người bệnh có nhu cầu được tư vấn y tế từ xa (n = 321)

Trong hình 2, tổng số 321 khách hàng tư vấn y tế từ xa, thời gian khách hàng có nhu cầu được tư vấn từ xa cao nhất vào Quý IV/2021 (tỷ lệ 42,1%), kế đến vào Quý III/2021 (tỷ lệ 39,8%) và thấp nhất vào Quý I/2022 (tỷ lệ 18,1%).



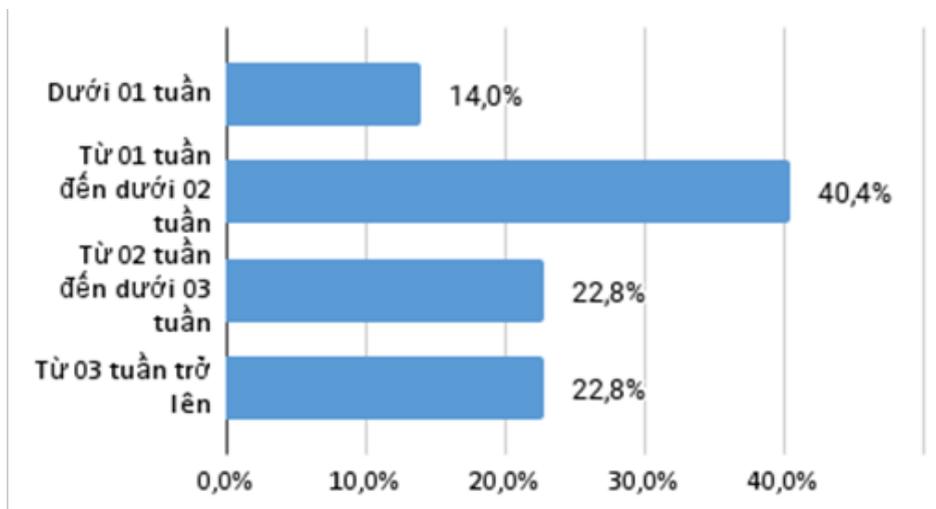
**Hình 3:** Chuyên khoa người bệnh có nhu cầu tư vấn y tế từ xa (n = 321).

Theo hình 3, trong số 321 khách hàng tư vấn y tế từ xa, chuyên khoa khách hàng có nhu cầu tư vấn cao nhất là Da liễu và Tâm lý (tỉ lệ lần lượt là 31,8% và 28,7%), các chuyên khoa khách hàng có nhu cầu tư vấn từ xa tiếp theo là Tâm thần (tỉ lệ 9,3%), Nội (tỉ lệ 8,4%), Âm ngữ trị liệu (tỉ lệ 7,5%), Bác sĩ gia đình (tỉ lệ 5,3%), các chuyên khoa còn lại là Nhi, Nội thần kinh, Tai mũi họng, Mắt, Sản phụ khoa và Chấn thương chỉnh hình (tỉ lệ lần lượt là 3,1%; 2,5%; 1,2%, 0,9%; 0,6% và 0,6%).



**Hình 4:** Tỷ lệ khách hàng sử dụng lại dịch vụ tư vấn y tế từ xa (n = 321).

Theo hình 4, trong 321 khách hàng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa, tỉ lệ khách hàng sử dụng lại dịch vụ chiếm khoảng 17,8%, cho thấy khách hàng thật sự có nhu cầu đối với việc sử dụng dịch vụ.



**Hình 5:** Khoảng thời gian giữa các lần tư vấn (n = 57).

Trong số những khách hàng được tư vấn từ 02 lần trở lên (57 người), thời gian giữa các lần tư vấn từ 01 tuần đến dưới 02 tuần là cao nhất (tỉ lệ 40,4%), kế đến là từ 02 tuần đến dưới 03 tuần (tỉ lệ 22,8%), tiếp theo là từ 03 tuần trở lên (tỉ lệ 22,8%) và dưới 01 tuần (tỉ lệ 14,%).

**Bảng 1:** Mối liên quan giữa giới tính và thời gian người bệnh có nhu cầu được tư vấn y tế từ xa (n = 321).

	Giới tính				p
	Nam	%	Nữ	%	
Thời gian người bệnh có nhu cầu được tư vấn y tế từ xa					
Quý III/2021	71	53,4%	57	30,3%	< 0,05
Quý IV/2021	37	27,8%	98	52,1%	
Quý I/2022	25	18,8%	33	17,6%	

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giới tính và các thời điểm người bệnh có nhu cầu được tư vấn y tế từ xa từ Quý III/2021 đến Quý I/2022 ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ nam sử dụng dịch vụ nhiều vào quý III/2021, ngược lại nữ nhiều hơn vào quý I/2022.

**Bảng 2:** Mối liên quan giữa giới tính và chuyên khoa người bệnh có nhu cầu tư vấn y tế từ xa ( $n = 321$ ).

	Giới tính				p
	Nam	%	Nữ	%	
Chuyên khoa người bệnh có nhu cầu tư vấn y tế từ xa					
Tâm lý - Tâm thần	7	5,30%	10	5,30%	0,005
Nội	21	15,80%	13	6,90%	
Nhi	21	15,80%	14	7,40%	
Bác sĩ gia đình	47	35,30%	75	39,90%	
Khác	37	27,80%	76	40,40%	

Theo bảng 2, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giới tính và chuyên khoa người bệnh có nhu cầu tư vấn y tế từ xa  $p = 0,005$ .

**Bảng 3:** Mối liên quan giữa giới tính và số lần khách hàng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa ( $n = 321$ ).

	Giới tính				p
	Nam	%	Nữ	%	
Số lần khách hàng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa					
01 lần	122	91,7%	142	75,5%	< 0,05
Từ 02 lần trở lên	11	8,3%	46	24,5%	

Theo bảng 3, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giới tính và số lần khách hàng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa  $p < 0,05$ .

**Bảng 4:** Mối liên quan giữa thời điểm người bệnh có nhu cầu được tư vấn y tế từ xa trong năm và chuyên khoa người bệnh có nhu cầu tư vấn y tế từ xa ( $n = 321$ ).

	Thời điểm người bệnh có nhu cầu được tư vấn y tế từ xa trong năm						p
	Quý III/2021		Quý IV/2021		Quý I/2022		
	Quý III/2021	%	Quý IV/2021	%	Quý I/2022	%	
Chuyên khoa người bệnh có nhu cầu tư vấn y tế từ xa							
Bác sĩ gia đình	13	10,2%	3	2,2%	1	1,7%	< 0,05
Nhi	7	5,5%	0	0,0%	3	5,2%	
Nội	24	18,8%	3	2,2%	0	0,0%	
Âm ngữ trị liệu	18	14,1%	6	4,4%	0	0,0%	
Da liễu	7	5,5%	78	57,8%	17	29,3%	
Nội thần kinh	5	3,9%	2	1,5%	1	1,7%	
Tâm lý	25	19,5%	31	23,0%	36	62,1%	
Tâm thần	23	18,0%	7	5,2%	0	0,0%	
Tai mũi họng	3	2,3%	1	0,7%	0	0,0%	
Sản phụ khoa	1	0,8%	1	0,7%	0	0,0%	
Mắt	2	1,6%	1	0,7%	0	0,0%	
Chấn thương chỉnh hình	0	0,0%	2	1,5%	0	0,0%	

Theo bảng 4, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa thời điểm người bệnh có nhu cầu được tư vấn y tế từ xa và chuyên khoa người bệnh có nhu cầu tư vấn y tế từ xa  $p < 0,05$ .

**Bảng 5:** Mối liên quan giữa thời gian người bệnh có nhu cầu được tư vấn y tế từ xa và số lần khách hàng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa (n = 321)

	Thời gian người bệnh có nhu cầu được tư vấn y tế từ xa						P
	Quý III/2021	%	Quý IV/2021	%	Quý I/2022	%	
Số lần khách hàng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa							
01 lần	128	100,0%	92	68,1%	44	75,9%	< 0,05
Từ 02 lần trở lên	0	0,0%	43	31,9%	14	24,1%	

Theo bảng 5, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa thời gian người bệnh có nhu cầu được tư vấn y tế từ xa và số lần khách hàng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa  $p < 0,05$ .

**Bảng 6:** Mối liên quan giữa số lần khách hàng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa và chuyên khoa người bệnh có nhu cầu tư vấn y tế từ xa (n = 321).

	Số lần khách hàng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa				P
	01 lần	%	Từ 02 lần trở lên	%	
Chuyên khoa người bệnh có nhu cầu tư vấn y tế từ xa					
Tâm lý - Tâm thần	17	6,4%	0	0,0%	< 0,05*
Nội	31	11,7%	3	5,3%	
Nhi	35	13,3%	0	0,0%	
Bác sĩ gia đình	99	37,5%	23	40,4%	
Khác	82	31,1%	31	54,4%	

\*Fisher's Exact test.

Theo bảng 6, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa số lần khách hàng sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa và chuyên khoa người bệnh có nhu cầu tư vấn y tế từ xa ( $p < 0,05$ ).

#### 4. BÀN LUẬN

Dựa trên những kết quả đã ghi nhận được trong nghiên cứu, chúng tôi thấy rằng tỉ lệ nam sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa tại phòng khám là 41,4%. Tỉ lệ này thấp hơn so với nữ là 58,6%. Điều này chứng tỏ khách hàng nữ có nhu cầu tư vấn y tế từ xa cao hơn nam. Khi nói đến thời điểm khách hàng có nhu cầu được tư vấn y tế từ xa, tỉ lệ người có nhu cầu được tư vấn y tế từ xa cao nhất là vào Quý IV/2021 (tỉ lệ 42,1%). Điều này có thể lý giải là do ảnh hưởng của các thói quen được hình thành trong giai đoạn Thành phố Hồ Chí Minh áp dụng một số chính sách hạn chế đi lại để phòng chống dịch bệnh COVID-19 như Chỉ thị số 12/CU-TU ngày 22/07/2022 của Thành Ủy Thành phố Hồ Chí

Minh [8], Công văn số 2994/UBND-ĐT ngày 07/09/2022 của Ủy ban Nhân dân Thành phố Hồ Chí Minh [9]. Trong giai đoạn này, người dân chỉ ra ngoài trong trường hợp thật sự cần thiết như mua lương thực, thực phẩm, thuốc men, cấp cứu, làm việc tại nhà máy, cơ sở sản xuất, cơ sở kinh doanh dịch vụ, hàng hóa thiết yếu không bị đóng cửa, dừng hoạt động và các trường hợp khẩn cấp khác. Từ đó, có thể hình thành một thói quen khiến nhiều khách hàng mong muốn tiếp tục sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa thay vì đến trực tiếp cơ sở y tế. Có thể thói quen này dẫn đến tỉ lệ khách hàng có nhu cầu được tư vấn y tế từ xa đạt mức cao nhất vào Quý IV/2021, mặc dù dịch bệnh đã ổn định hơn, các chính sách hạn chế đi lại đã được nói

lông trong giai đoạn này. Tuy nhiên đến Quý I/2022, tỉ lệ khách hàng có nhu cầu được tư vấn y tế từ xa có xu hướng giảm thấp (18,1%). Hiện tượng này có thể là do các biện pháp hạn chế đi lại tại Thành phố Hồ Chí Minh đã dần được điều chỉnh dựa vào tình hình dịch COVID-19 tại Thành phố Hồ Chí Minh theo Quyết định số 3900/QĐ-UBND ngày 16/11/2021 của Ủy ban Nhân dân Thành phố Hồ Chí Minh [10], từ đó khách hàng thấy thuận tiện di chuyển đến cơ sở y tế để trực tiếp được khám, chữa bệnh và thói quen sử dụng dịch vụ tư vấn y tế từ xa giảm dần.

Trong việc lựa chọn các chuyên khoa mà khách hàng có nhu cầu được tư vấn, chúng tôi thấy rằng chuyên khoa Da liễu và Tâm lý chiếm tỉ lệ cao nhất so với các chuyên khoa khác (31,8% và 28,7%). Điều này có thể là do trong giai đoạn dịch COVID-19 diễn biến phức tạp, các biện pháp hạn chế đi lại và giãn cách xã hội được áp dụng nghiêm dẫn đến khó khăn trong thực hiện các hoạt động công việc và sinh hoạt hàng ngày. Bên cạnh đó, nhu cầu làm đẹp và chăm sóc là rất cao và cần thiết, tuy nhiên các dịch vụ này rất khó tiếp cận nên nhu cầu điều trị các vấn đề thuộc chuyên khoa da liễu là rất cao. Do tình trạng hạn chế đi lại và giãn cách xã hội mà nhiều cơ sở cung cấp dịch vụ làm đẹp và chăm sóc phải tạm ngưng hoạt động, dẫn đến cung nhiều hơn cầu. Một vấn đề khác cũng phát sinh trong hoàn cảnh dịch bệnh là nhiều người mất việc tạm thời hoặc không có việc làm trong suốt thời gian dịch COVID-19 diễn biến phức tạp. Điều này dẫn đến các áp lực trong cuộc sống, từ đó dẫn đến sự lo lắng, phải cân nhắc, suy nghĩ nhiều vấn đề. Kết quả của việc này là nhu cầu về tư vấn tâm lý gia tăng. Đối với chuyên khoa Nội, các bệnh lý thuộc chuyên khoa này đa phần là bệnh mạn tính, cần thiết phải thực hiện việc tái khám định kỳ. Tuy nhiên do hạn chế di chuyển trong đợt dịch COVID-19 nên khách hàng không thể đến cơ sở y tế để tái khám trực tiếp, khiến nhu cầu được tư vấn về bệnh mạn tính tăng cao. Trong việc can thiệp Âm ngữ trị liệu, mặc dù thời gian giãn cách xã hội, phụ huynh có thời gian chăm sóc trẻ tuy nhiên, trẻ cần được can thiệp âm ngữ trị liệu bởi những chuyên gia có kiến thức và kinh nghiệm. Vì vậy cần phải có những nhân viên y tế chuyên về âm ngữ trị liệu hỗ trợ tư vấn từ xa đến phụ

huynh nhằm chăm sóc trẻ để đảm bảo trẻ được can thiệp tốt.

Đối với số lần tham gia tư vấn y tế từ xa, tỉ lệ khách hàng tham gia dịch vụ tư vấn từ lần thứ hai trở lên không quá thấp, chiếm khoảng 17,8%. Điều này có thể do khách hàng gặp khó khăn khi sử dụng các công cụ hỗ trợ tư vấn y tế từ xa. Các khó khăn này có thể liên quan việc tiếp cận và sử dụng các hệ thống phần mềm, hệ thống phần mềm chưa được hoàn chỉnh, khó sử dụng thành thạo và có thể do khách hàng nằm trong một nhóm dân số cụ thể không quen với các công nghệ hỗ trợ tư vấn từ xa [11]. Dịch COVID-19 diễn biến tương đối nhanh và phức tạp, khách hàng gặp khó khăn so với trước khi dịch xảy ra, việc thay đổi hình thức tư vấn y tế từ xa thay thế hình thức trực tiếp vẫn còn mới với nhiều khách hàng [12]. Ngoài ra, có thể do dịch vụ tư vấn y tế từ xa của Phòng khám Đa khoa vừa mới được triển khai nên chưa khắc phục hết được những điểm hạn chế phát sinh trong quá trình triển khai dịch vụ, từ đó chưa đáp ứng đầy đủ được nhu cầu của khách hàng.

## 5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi đã triển khai, cho thấy nhu cầu về tư vấn y tế từ xa của khách hàng tính đến thời điểm hiện tại là rất cao. Phòng khám Đa khoa dự kiến sẽ điều chỉnh lại hoạt động của các chuyên khoa không được khách hàng sử dụng nhiều, đồng thời nghiên cứu giải pháp khắc phục. Ngoài ra, Phòng khám Đa khoa sẽ tiến hành khảo sát những hạn chế của dịch vụ tư vấn y tế từ xa đang được triển khai và đề ra các giải pháp phù hợp nhằm khắc phục hạn chế. Việc triển khai dịch vụ y tế tư vấn từ xa là xu hướng phát triển trong tương lai. Mặc dù hiện tại còn tồn đọng nhiều khó khăn và trở ngại nhưng cùng với sự phát triển của khoa học và công nghệ thì những vấn đề này sẽ được giải quyết dần.

Ngoài ra, trong quá trình thu thập thông tin, nhân viên thu thập thông tin phải tập trung tư vấn và hướng dẫn đầy đủ cho khách hàng có nhu cầu sử dụng dịch vụ y tế từ xa nên dẫn đến thông tin thu thập phục vụ nghiên cứu chưa nhiều có thể một số thông tin thu thập được không chính xác với từng khách hàng cụ thể.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thông tư số 49/2017/TT-BYT của Bộ Y tế ngày 28 tháng 12 năm 2017 về việc Quy định về hoạt động y tế từ xa.
2. Thông tư số 53/2014/TT-BYT của Bộ Y tế ngày 29 tháng 12 năm 2014 về việc Quy định điều kiện hoạt động y tế trên môi trường mạng.
3. Board on Health Care Services IoM. The Evolution of Telehealth: Where Have We Been and Where Are We Going. In: (US) WDNAP, editor. The Role of Telehealth in an Evolving Health Care Environment: Workshop Summary 2012.
4. Kapsner LA, Kampf MO, Seuchter SA, Gruendner J, Gulden C, Mate S, et al. Reduced Rate of Inpatient Hospital Admissions in 18 German University Hospitals During the COVID-19 Lockdown. *Front Public Health*. 2020;8:594117.
5. Kuitunen I, Ponkilainen VT, Launonen AP, Reito A, Hevonkorpi TP, Paloneva J, et al. The effect of national lockdown due to COVID-19 on emergency department visits. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2020;28(1):114.
6. Sở Y tế Thành phố Hồ Chí Minh. Lần đầu tiên sau 10 năm, số lượt khám chữa bệnh tại các cơ sở y tế trên địa bàn thành phố đều giảm so với cùng kỳ 2021 [Available from: <https://medinet.gov.vn/quan-ly-chat-luong-kham-chua-benh/lan-dau-tien-sau-10-nam-so-luot-kham-chua-benh-tai-cac-co-so-y-te-tren-dia-ban-c8-37923.aspx>].
7. Dehours E, Balen F, Saccavini A, Roux P, Houze-Cerfon CH. COVID-19 and French Medical Maritime Teleconsultation. *Telemed J E Health*. 2021;27(4):397-401.
8. Chỉ thị số 12-CT/TU của Thành Ủy Thành phố Hồ Chí Minh ngày 22 tháng 07 năm 2021 về việc Tăng cường một số biện pháp thực hiện Chỉ thị số 16/CT-TTg của Thủ tướng Chính phủ về phòng, chống dịch Covid-19 trên địa bàn thành phố.
9. Công văn số 2994/UBND-ĐT của Ủy ban nhân dân Thành phố Hồ Chí Minh ngày 07 tháng 09 năm 2021 về việc Tiếp tục tăng cường các biện pháp kiểm soát trong thời gian thực hiện giãn cách xã hội.
10. Quyết định số 3900/QĐ-UBND của Ủy ban nhân dân Thành phố Hồ Chí Minh ngày 16 tháng 11 năm 2021 về việc Quy định tạm thời các biện pháp “Thích ứng an toàn, linh hoạt, kiểm soát hiệu quả dịch COVID-19” trên địa bàn Thành phố Hồ Chí Minh.
11. Teoli D, Aeddula NR. Telemedicine. *StatPearls*. Treasure Island (FL) 2022.
12. Kichloo A, Albosta M, Dettloff K, Wani F, El-Amir Z, Singh J, et al. Telemedicine, the current COVID-19 pandemic and the future: a narrative review and perspectives moving forward in the USA. *Fam Med Community Health*. 2020;8(3).

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.4

## Kết quả ghép thận ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo chu kỳ và thẩm phân phúc mạc trước mổ ghép tại Bệnh viện Nhân Dân 115

Trương Hoàng Minh<sup>1</sup>, Trần Thanh Phong<sup>1</sup>, Trần Lê Duy Anh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Khoa Ngoại niệu - ghép thận, Bệnh viện Nhân Dân 115

### Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** Đa số các bệnh nhân (BN) được lọc máu: chạy thận nhân tạo (CTNT) hoặc thẩm phân phúc mạc (TPPM) trước ghép.

**Mục tiêu:** Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả sau ghép thận ở bệnh nhân CTNT và TPPM trước mổ tại Bệnh viện Nhân Dân 115.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu mô tả 300 BN ghép thận từ người sống cho thận tại Bệnh viện Nhân Dân 115.

**Kết quả:** Có 248 BN thực hiện CTNT và 52 BN thực hiện TPPM trước mổ ghép thận, tỉ lệ 4,76. Tuổi trung bình: 44,04 tuổi (CTNT) và 40,58 tuổi (TPPM). Giới: 70 nữ - 178 nam (CTNT) và 21 nữ - 31 nam (TPPM). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về: BMI, thời gian điều trị thay thế thận trước ghép, quan hệ huyết thống, số lần mổ ghép thận, lượng nước tiểu trước ghép, dung tích bàng quang, các bệnh kết hợp ở hai nhóm bệnh nhân CTNT và TPPM trước mổ. Nhóm CTNT nhận thận trái từ người hiến nhiều hơn nhóm TPPM với  $p < 0,05$ . Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ chậm hồi phục chức năng thận (delayed graft function: DGF), nhiễm trùng niệu, thuyên tắc tĩnh mạch, biến chứng sau ghép và tỉ lệ sống còn tại thời điểm 1 năm sau ghép giữa 2 nhóm.

**Kết luận:** Không có sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng giữa 2 nhóm BN được lọc máu trước ghép cũng như kết quả sau ghép thận.

**Từ khóa:** CTNT, TPPM và ghép thận.

### Abstract

#### Renal transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients at 115 People's Hospital

**Background:** The majority of patients received hemodialysis (HD) or peritoneal dialysis (PD) pre - transplant. Objective: to investigate clinical, paraclinical characteristics and outcomes after kidney transplantation in patients with HD and PD before surgery at 115 People's Hospital.

**Materials and Methods:** Retrospective description of 300 kidney transplant recipients from living donors at 115 People's Hospital.

**Results:** There were 248 patients who performed HD and 52 patients who performed PD before kidney transplant surgery with the rate is 4.76. The recipient have mean age of recipie: 44.04 (HD) and 40.58 (PD), Gender: 70 female - 178 male (HD) and 21 female - 31 male (PD).

**There was no statistically significant difference in:** BMI, duration of pre - transplant renal replacement therapy, blood relationship, number of kidney transplant operations, pre - transplant urine output, bladder capacity, comorbidities

Ngày nhận bài:

30/8/2022

Ngày phân biện:

20/12/2022

Ngày đăng bài:

20/01/2023

Tác giả liên hệ:

Trương Hoàng Minh

Email: hoangminhbvnd115

@gmail.com

ĐT: 0903982107

in two groups of patients with HD and PD before surgery. The HD group received more left kidney from the donor than the PD group with  $p < 0.05$

There was no statistically significant difference in delayed graft function (DGF), urinary tract infection, venous thromboembolism, post-transplant complications and survival at 1 year after transplantation between 2 groups.

**Conclusions:** There was no difference in clinical and paraclinical characteristics between the 2 groups of patients undergoing dialysis before transplantation as well as the outcomes after kidney transplantation.

**Key words:** Renal transplantation, Peritoneal Dialysis, Hemodialysis.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là một trong 3 mô thức điều trị thay thế thận mang lại hiệu quả và chất lượng cuộc sống tốt nhất cho người bệnh suy thận mạn giai đoạn cuối [1]. Tại Việt Nam, tỉ lệ bệnh nhân suy thận mạn (STM) giai đoạn cuối được ghép thận đã gia tăng trong những năm gần đây, tuy nhiên số bệnh nhân chờ ghép thận vẫn nhiều. Đa số các bệnh nhân phải thực hiện lọc máu trước ghép: chạy thận nhân tạo (CTNT) hoặc thẩm phân phúc mạc (TPPM). Câu hỏi đặt ra là lựa chọn phương pháp lọc máu nào có lợi cho bệnh nhân sau ghép thận?. Đây là lý do chúng tôi thực hiện đề tài “Kết quả ghép thận ở bệnh nhân CTNT và TPPM trước mổ ghép thận tại Bệnh viện Nhân Dân 115” với mục tiêu:

- Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân STM giai đoạn cuối được CTNT và TPPM trước mổ ghép thận tại BVND 115.

- Nhận xét kết quả sớm ghép thận ở 2 nhóm bệnh nhân CTNT và TPPM trước mổ thông qua tỉ lệ sống còn thận ghép và các tai biến - biến chứng sớm sau mổ ghép thận

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

\* Đối tượng: Tất cả các bệnh nhân được ghép thận từ 2 - 2004 đến tháng 8 - 2020.

\* Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu mô tả hàng loạt ca có so sánh.

\* Phương pháp nghiên cứu:

- Việc thực hiện ghép thận được thực hiện theo quy trình ghép thận của Bệnh viện Nhân Dân 115 dựa trên quy trình ghép thận của Bộ y tế năm 2022.

- Hồi cứu hồ sơ bệnh án (kể cả bệnh án theo dõi) các bệnh nhân được ghép thận từ 2 - 2004 đến tháng 8 - 2020 tại BVND 115, chia 2 nhóm CTNT và TPPM trước mổ ghép thận

- Ghi nhận các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân trước mổ, kết quả sau mổ ghép thận ngay tại bàn mổ, hậu phẫu và thời điểm 1 năm sau ghép. Tỉ lệ tai biến - biến chứng ngoại khoa, hoại tử ống thận cấp, thải ghép và sống còn thận ghép tại thời điểm 1 năm sau ghép.

- Xử lý số liệu với phần mềm SPSS 16.0, biến số định tính được trình bày dưới tỉ lệ %, biến số định lượng trình bày dưới dạng số trung bình và độ lệch chuẩn. So sánh với các phép kiểm phù hợp với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## 3. KẾT QUẢ

Qua hồi cứu 300 bệnh nhân được thực hiện ghép thận tại BVND 115, chúng tôi thu nhận kết quả có 248 BN (82,7%) CTNT và 52 BN (17,3%) TPPM, tỉ lệ là 4,76 lần.

- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân STM giai đoạn cuối được CTNT và TPPM trước mổ ghép thận tại BVND 115.

**Bảng 1.** Các thông số chung người nhận thận

Thông số		CTNT (N = 248)	TPPM (N = 52)	P
Tuổi trung bình (t)		44,04	40,58	0,054
Giới	Nữ	70 (28,2%)	21 (40,3%)	0,097
	Nam	178 (71,8%)	31 (59,7%)	

Thông số		CTNT (N = 248)	TPPM (N = 52)	P
BMI	TB	195 (78,6%)	40 (77,0%)	0,829
	Gầy	31 (12,5%)	6 (11,5%)	
	Béo	22 (8,9%)	6 (11,5%)	
Thời gian điều trị thay thế thận (năm)		2,065 ± 2,333	2,221 ± 1,582	0,371
Quan hệ	Không HT	225 (90,8%)	48 (92,4%)	0,137
	Có HT	23 (9,2%)	4 (7,6%)	
Mổ ghép thận	Lần đầu	236 (95,2%)	51 (98,1%)	0,348
	Lần hai	12 (4,8%)	1 (1,9%)	
Nước tiểu trước ghép (ml/24h)		314,8 ± 470,2	387,5 ± 487,8	0,315
Dung tích BQ	Bé	22 (8,87%)	6 (11,53%)	0,599
	Bình thường	226 (91,13%)	46 (88,47%)	

**Bảng 2.** Các bệnh kết hợp người nhận thận

Bệnh kết hợp	CTNT (N = 248)	TPPM (N = 52)	P
Không có bệnh kết hợp	33 (13,3%)	6 (11,5%)	P > 0,05
THA	185 (74,6%)	39 (75,0%)	
TĐ	1 (0,4%)	0 (0%)	
THA + TĐ	9 (3,6%)	3 (5,7%)	
THA + TĐ + Viêm gan C	6 (2,4%)	1 (1,9%)	
THA + Viêm gan C	11 (4,4%)	2 (3,8%)	
THA / TBMMN	2 (0,8%)	0 (0%)	
THA + Lao phổi + Viêm gan B	1 (0,4%)	1 (1,9%)	

**Bảng 3.** Thông số người hiến thận

Thông số người hiến thận		CTNT (N = 248)	TPPM (N = 52)	P
Tuổi trung bình		29,61 ± 7,65	28,63 ± 5,81	0,387
Giới	Nữ	59 (23,7%)	17 (32,6%)	0,219
	Nam	189 (76,3%)	35 (67,4%)	
Bên lấy thận	Trái	183 (73,7%)	28 (53,8%)	0,004
	Phải	65 (26,3%)	24 (46,2%)	
Thời gian thiếu máu nóng (giây)		91,99 ± 48,21	109,29 ± 73,71	0,035
Số lượng ĐM	1 ĐM	228 (91,9%)	45 (86,5%)	0,282
	≥ 2 ĐM	20 (8,1%)	7 (13,5%)	

- Kết quả ghép thận ở nhóm bệnh nhân CTNT và TPPM trước mổ ghép thận
- Kết quả sớm

**Bảng 4.** Các thông số kết quả sớm

Các thông số kết quả		CTNT (N = 248)	TPPM (N = 52)	P
Nước tiểu tại bàn	Có	242	52	0,595
	Không có (delay)	6 (2,4%)	0 (0%)	
Creatinin/HT lúc ra viện mg/dl		0,92 ± 0,21	0,87 ± 0,17	0,824
Biến chứng ngoại khoa	Không có	242 (97,5%)	51 (98,1%)	0,468
	Mạch máu	1 (0,4%)	1 (1,9%)	
	Niệu khoa	3 (1,2%)	0 (0%)	
	Lymphocel	2 (0,8%)	0 (0%)	
Nhiễm khuẩn niệu	Không	231 (93,2%)	49 (94,3%)	0,775
	Có	17 (6,8%)	3 (5,7%)	
Biến chứng nội khoa	Không có	229 (92,4%)	51 (98,1%)	0,218
	TG tối cấp	1 (0,4%)	0 (0%)	
	TG cấp	16 (6,4%)	1 (1,9%)	
	Hoại tử ÔTC	2 (0,8%)	0 (0%)	

- Kết quả 1 năm sau ghép

Thông số kết quả	CTNT (N = 248)	TPPM (N = 52)	P
Sống còn 1 năm	245 (98,79%)	51 (98,07%)	0,672
Creatinin /HT	1,02 ± 0,57	0,97 ± 0,43	0,375
Biến chứng (BC) ngoại khoa	1 Lymphocel	0	> 0,05
Biến chứng (BC) nội khoa	2 thải ghép cấp, 1 BC tim mạch	1 thải ghép	> 0,05

#### 4. BÀN LUẬN

- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân STM giai đoạn cuối được CTNT và TPPM trước mổ ghép thận tại BVND 115

Ghép thận đã được chứng minh là mô thức điều trị thay thế thận hiệu quả nhất cho bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối. Ghép thận đốn đầu có kết quả rất tốt, là lý tưởng cho bệnh nhân nhưng có tỉ lệ rất thấp nên đa số các bệnh nhân chờ ghép thận phải lọc máu trước ghép (CTNT hoặc TPPM) [1], [2]. Nguy cơ của các bệnh nhân CTNT có thể gặp như: mắc các bệnh lây qua đường máu như viêm gan, tình

trạng thiếu máu do mất máu qua mỗi chu kỳ chạy thận, tình trạng nước tiểu nhanh chóng suy giảm, bàng quang thường có dung tích bé. Ngược lại, TPPM có vẻ cải thiện hơn các vấn đề nêu trên nhưng nguy cơ nhiễm trùng do viêm phúc mạc... Tuy nhiên, phần nhiều bệnh nhân STM giai đoạn cuối khi nhập viện thường lựa chọn CTNT [3]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 82,7% bệnh nhân CTNT trước ghép, chỉ có 17,3% bệnh nhân theo TPPM, tỉ lệ CTNT/TPPM là 4,76 lần. Tỉ lệ này cũng khác biệt ở các quốc gia, ở Mỹ số BN theo CTNT là đa số [1] thì một số quốc gia châu Á có tỉ lệ BN

theo TPPM cao hơn [1]. Nghiên cứu của Jon J Snyder & cs thì tỉ lệ BN ghép thận ở nhóm TPPM cao hơn CTNT [4]. Nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt về: Tuổi, giới, BMI, thời gian điều trị thay thế thận trước ghép, quan hệ huyết thống, số lần mổ ghép thận, lượng nước tiểu trước ghép, dung tích bàng quang, các bệnh kết hợp ở hai nhóm bệnh nhân CTNT và TPPM trước mổ. Ở người hiến thận thì lấy thận trái ghép cho đối tượng CTNT là nhiều hơn nhóm hiến cho BN làm TPPM ( $p < 0,05$ ).

- Kết quả ghép thận ở nhóm bệnh nhân CTNT và TPPM trước mổ ghép thận

Một số tác giả cho rằng ghép thận ở BN được TPPM có tỉ lệ chậm hồi phục chức năng thận ghép (delayed graft function) thấp hơn nhóm CTNT [4], [5]. Chậm hồi phục chức năng thận ghép được định nghĩa là cần lọc máu trong vòng 7 ngày sau khi ghép thận [6]. Nguyên nhân suy thận ghép sớm, tác giả Jon J Snyder cho rằng thuyên tắc mạch ở nhóm TPPM là 41% so với nhóm CTNT là 30% với  $p < 0,05$  [4].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ chậm hồi phục chức năng thận ghép ở nhóm CTNT là 6/248 BN (2,4%) so với 0/52 BN (0%) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Siedlecki A tỉ lệ này chung cho các BN ghép thận là 21,3% [6]. Theo nghiên cứu gộp của Deepika Jain thì tỉ lệ DGF và tử vong do tim mạch ở nhóm TPPM là thấp hơn nhóm CTNT [1]. Tuy nhiên đa số các tác giả lại cho rằng CTNT và TPPM không ảnh hưởng đến sống còn thận ghép [7], [4], [8].

Chức năng thận ở thời điểm xuất viện và 1 năm sau ghép trong giới hạn bình thường và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Nhiễm khuẩn niệu 17/248 BN (6,8%) so với 3/52 BN (5,7%) với  $p > 0,05$ . Theo Deepika Jain thì nguy cơ biến chứng nhiễm trùng ở nhóm TPPM là cao hơn nhóm CTNT trước ghép [1]. Chúng tôi ghi nhận có 2 BN có biến chứng mạch máu (thuyên tắc tĩnh mạch) chia đều ở 2 nhóm. Theo nghiên cứu gộp của Deepika Jain thì tỉ lệ huyết khối ở nhóm TPPM là nhiều hơn nhóm CTNT [6].

Biến chứng nội khoa có 19/248 BN (7,6%) ở nhóm CTNT so với 1/52 BN (1,9%) với  $p > 0,05$ . Các biến chứng này chủ yếu là thải ghép cấp. Nghiên cứu của Miklos Z.M kết luận TPPM có tỉ lệ tử vong thấp hơn nhóm CTNT

nhưng tỉ lệ mất mảnh ghép và chậm hồi phục chức năng thận ghép thì tương đương [3].

## 5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 300 BN được ghép thận tại BVND 115, có 248 BN thực hiện CTNT và 52 BN thực hiện TPPM, tỉ lệ 4,76.

- Đặc điểm nhân chủng học trước ghép không có sự khác biệt giữa 2 nhóm CTNT và TPPM. Nhóm CTNT được ghép từ thận trái người hiến cao hơn nhóm TPPM với  $p < 0,05$ .

- Không có sự khác biệt về DGF, tỉ lệ nhiễm khuẩn niệu, huyết khối thận ghép và các biến chứng cũng như tỉ lệ sống còn tại thời điểm 1 năm sau ghép.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Deepika Jain, Danny B Haddad, and Narender Goel, "Choice of dialysis modality prior to kidney transplantation: Does it matter?" , World J Nephrol. 2019 Jan 21; 8(1): 1-10
2. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ et al. "Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged". J Am Soc Nephrol. 2002;13:1358-1364
3. Miklos Z Molnar, Rajnish Mehrotra, Uyen Duong et al, "Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients", Clin J Am Soc Nephrol, 2012;7(2):p. 332-41.
4. Jon J Snyder, Bertram L Kasiske, David T Gilbertson et al, "A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients", Kidney Int, 2002 ;62(4); p.1423-30
5. Thierry Lobbedez, Angélique Lecouf, Odette Abbadie et al, "Peritoneal dialysis and renal transplantation", Contrib Nephrol, 2009; 163; p.250-256.
6. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. "Delayed graft function in the kidney transplant". Am J Transplant. 2011;11:2279-2296.
7. Helal I, G I, Hamida F and Kheder A, "Impact of dialysis modality on kidney transplantation outcomes", Journal of Biomedical Science and Engineering, 2015, 8,p.67-72
8. Tang M., Li T and Liu H, "A comparison of transplant outcomes in Peritoneal and Hemodialysis patients: A Meta - Analysis", Blood Purif, 2016, 42(2), p.170-6

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.5

## Ảnh hưởng của chương trình tư vấn cá thể trên thực hành liên quan đến lối sống và tự chăm sóc ở người bệnh đái tháo đường típ 2

Nguyễn Minh Thiện<sup>1</sup>, Tăng Kim Hồng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa khu vực Củ Chi

<sup>2</sup>Khoa Y tế Công cộng - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Xác định ảnh hưởng của chương trình tư vấn cá thể trên thực hành liên quan đến lối sống và tự chăm sóc ở người bệnh đái tháo đường típ 2.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tư vấn cá thể trên nhóm đối tượng có so sánh trước sau được thực hiện trên 75 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 đang điều trị ngoại trú tại khoa khám bệnh - Bệnh viện Đa khoa khu vực Củ Chi từ 4/2022 đến 7/2022.

**Kết quả nghiên cứu:** Tổng điểm thực hành trước tư vấn:  $18,64 \pm 5,27$ . Sau tư vấn 1 tháng là:  $28,95 \pm 6,11$  và 3 tháng là:  $26,07 \pm 5,89$ . Mức độ thực hành trước tư vấn: Kém, trung bình, tốt lần lượt là 72%, 28% và 0%. Sau tư vấn 1 tháng là 10,67%, 70,66%, 18,67% và 3 tháng là 17,33%, 77,33%, 5,33%.

**Kết luận:** Thực hành liên quan đến lối sống và tự chăm sóc còn hạn chế trước tư vấn và đã cải thiện đáng kể sau tư vấn. Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả rõ rệt của chương trình tư vấn cá thể cho người bệnh và cần được tiến hành thường xuyên tại các cơ sở y tế.

**Từ khóa:** Đái tháo đường típ 2, tư vấn cá thể, thực hành, lối sống, tự chăm sóc.

### Abstract

#### Effects of personal consultation on practice related to lifetime and self - care in type 2 diabetes

**Objective:** To determine the effect of a counseling program on lifestyle and self - care practices in patients with type 2 diabetes.

**Methods:** Individual counseling on a group of subjects with before - after comparison was performed on 75 patients with type 2 diabetes who are undergoing outpatient treatment at the medical examination department - Cu Chi Area General Hospital from 4/2022 to 7/2022.

**Results:** Total score of practice before counseling:  $18.64 \pm 5.27$ . Average score of practice after 1 month of counseling is  $28.95 \pm 6.11$  and 3 months is  $26.07 \pm 5.89$ . Ability to practice before counseling: Poor is 72%, average is 28%, good is 0%. Possibility of practice after 1 month consultation is 10.67%, 70.66%, 18.67% and 3 months is 17.33%, 77.33%, 5.33%.

**Conclusion:** Practices related to lifestyle and self - care were limited before counseling and significantly improved after counseling. The results of the study show the clear effectiveness of individual counseling programs for patients and need to be conducted regularly in health facilities.

**Keywords:** Type 2 diabetes, counseling, practice, lifestyle, self - care.

Ngày nhận bài:

13/11/2022

Ngày phân biện:

14/12/2022

Ngày đăng bài:

20/01/2023

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Minh Thiện

Email: bsnguyenminhthien

2103@gmail.com

ĐT: 0989714225

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 là một bệnh mạn tính phổ biến không lây, liên quan đến chế độ dinh dưỡng và lối sống, bệnh có tốc độ phát triển rất nhanh ở nhiều nước trên thế giới và là một vấn đề y tế công cộng mang tính chất toàn cầu [1, 2]. Các biến chứng của bệnh ĐTĐ nặng có nguy cơ tử vong cao như các bệnh lý về thận, đáy mắt, thần kinh và các bệnh tim mạch do hậu quả của xơ vữa động mạch [3]. Tư vấn ĐTĐ đóng vai trò quan trọng trong việc điều trị ĐTĐ típ 2. Những NC gần đây cho thấy TV, giáo dục bệnh ĐTĐ giúp cải thiện số BN đạt mục tiêu điều trị, tăng tuân thủ thực hành các hành vi liên quan đến lối sống và tự chăm sóc bản thân tốt hơn. Tại nước ta, việc tư vấn giáo dục BN ĐTĐ đã diễn ra từ lâu với các hình thức TV nhóm lớn, TV nhóm nhỏ và TV cá thể. Mặc dù vậy các hình thức TV vẫn chưa đáp ứng hết nhu cầu của BN dẫn đến thiếu hụt kiến thức và kỹ năng tự chăm sóc bản thân và dẫn đến kiểm soát bệnh kém [4]. Bệnh viện đa khoa khu vực Củ Chi, hằng ngày có hơn 200 lượt BN ĐTĐ típ 2 đến khám và điều trị ngoại trú. Tuy nhiên, trong công tác khám chữa bệnh hằng ngày các BS thường ít chú trọng đến việc TV. Do đó còn rất nhiều BN ĐTĐ phải nhập viện vì các BC của ĐTĐ mà phần lớn trong đó không có các hành vi liên quan đến lối sống và tự chăm sóc đúng làm ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị như: Uống thuốc không đều hoặc bỏ trị, ăn đường hấp thu nhanh, chích insulin không đúng, không biết chăm sóc bàn chân, hoặc không chịu vận động vì cho rằng chỉ cần dùng thuốc hạ ĐH là có thể kiểm soát được bệnh. Vì vậy, nhóm NC thực hiện đề tài: “ảnh hưởng của chương trình tư vấn các thể trên thực hành liên quan đến lối sống và tự chăm sóc ở người bệnh đái tháo đường típ 2” nhằm đánh giá sự thay đổi thực hành liên quan đến lối sống và tự chăm sóc ở NB ĐTĐ típ 2 sau TV cá thể.

## 2. Phương pháp nghiên cứu

**2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp trước sau.

**2.2. Mẫu và phương pháp chọn mẫu:** Chọn được 75 BN ĐTĐ típ 2 đang được quản lý tại PK Nội Tim mạch - Nội tiết, Bệnh viện Đa khoa khu vực Củ Chi từ 4/2022 - 7/2022, theo công thức: [5]

$$n = \frac{2C(1-r)}{(ES)^2}$$

Dựa vào NC của Ngô Huy Hoàng để tính cỡ mẫu [6]. Cộng thêm 10% tỷ lệ mất mẫu trong NC. Nên cỡ mẫu cuối cùng là 69

### 2.3. Biến số nghiên cứu

**a. Các biến số về đặc tính của mẫu nghiên cứu:** Giới tính, tuổi, dân tộc, trình độ học vấn, nghề nghiệp, tình trạng kinh tế gia đình, thời gian mắc bệnh...

**b. Biến số thực hành riêng từng vấn đề TV:** Được thu thập trước tư vấn và sau tư vấn 1 và 3 tháng: gồm: Dinh dưỡng, tập luyện vận động, tuân thủ điều trị thuốc, hướng dẫn tiêm insulin, hiểu biết tình trạng ĐTĐ của bản thân, chăm sóc bàn chân trên BN đang không có vết loét.

Tổng điểm thực hành của tất cả VD cũng sẽ được tính và sử dụng như là biến định lượng cũng sẽ được phân thành 3 nhóm với 3 mức độ thực hành: thấp (< 50%), TB (50% đến 75%), cao (từ > 75%) [7]. Tổng điểm thực hành từng VD sẽ được đánh giá và so sánh trước TV và những lần khác sau khi TV 1 và 3 tháng.

Qui trình thu thập số liệu: Trước khi tiến hành TV, NC viên sẽ giải thích rõ cho BN về quá trình NC, sau khi nhận được sự đồng thuận thì mới tiến hành thu thập số liệu, hạn chế tình trạng mất dấu. Trong quá trình thu tuyển, NC viên sẽ thu thập thông tin của BN các thông tin này sẽ được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích NC. Phỏng vấn trực tiếp BN ĐTĐ típ 2: trong thời gian BN chờ đến lượt khám, BN được mời tham gia phỏng vấn. Khi tiến hành thu thập, NC viên giải thích rõ mục tiêu NC, giải thích ngay khi đối tượng không hiểu rõ câu hỏi. Đánh số thứ tự các phiếu điều tra ngay sau khi thu thập. Kiểm tra xem phiếu điều tra điền đầy đủ thông tin cần thiết chưa, nếu chưa đủ, hỏi lại BN để hoàn thành bộ câu hỏi

Lần đầu (T0): Trong lúc BN ngồi chờ đến lượt khám, thông qua bộ câu hỏi soạn sẵn, phỏng vấn trực tiếp đối tượng, đánh giá và chấm điểm. Có khoảng 10 phút cho 1 lượt đánh giá. Gồm các vấn đề: Dinh dưỡng tối đa là 9đ, tập luyện, vận động tối đa là 6đ, tuân thủ điều trị thuốc tối đa là 6đ, tiêm insulin tối đa là 8đ, hiểu biết tình trạng ĐTĐ bản thân tối đa là 9đ, chăm sóc bàn chân trên đang không có vết loét tối đa là 11đ. Lựa chọn 3 vấn đề có tỷ lệ trả lời đúng thấp nhất để chuẩn bị tư vấn trên 3 vấn đề này.

Giáo dục sức khỏe: Sau khi thu tuyển 1 - 2 BN, trong thời gian BN chờ kết quả xét nghiệm và đến lượt khám, NC viên mời các BN đến phòng học được sắp xếp trước đó, tiến hành TV trên 3 VD đã được xác định. Có 45 phút cho mỗi buổi TV có minh họa hình ảnh tờ rơi.

Lần 2 (T1) sau TV 1 tháng và lần 3 (T2) sau 3 tháng: Theo lịch khám của BN, chúng tôi tiến hành thu thập số liệu lần 2 nhằm đánh giá kiến thức, thực hành của ĐTNC, có khoảng 10 phút cho 1 lượt đánh giá.

**2.4. Công cụ thu thập số liệu:** Phiếu thu thập số liệu: Được thiết kế dựa trên mục tiêu NC, dựa trên 2 bộ câu hỏi The Diabetes Self - Management Questionnaire và The Summary of Diabetes Self - Care Measure [8,9], tài liệu trong nước (Khởi đầu hành trình với Insulin và Vui sống với ĐTĐ) [10,11] và được hiệu chỉnh phù hợp với ĐTNC.

**2.5. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu**

Số liệu được nhập và phân tích trên phần mềm SPSS 20.0, sử dụng các thống kê tỷ lệ %, giá trị TB, ĐLC, kiểm định giá trị p để so sánh sự khác biệt. Phép kiểm paired t test, chi bình phương Mc Nemar để so sánh tỷ lệ thực hành đúng trước và sau TV.

**3. Kết quả nghiên cứu**

**Bảng 3.1.** Đặc điểm về xã hội ĐTNC

Đặc điểm	Tần suất (n = 75)
- Tuổi TB: 59,97 ± 10,24	
Nhỏ hơn 50 tuổi	12 (16%)
50 đến 69 tuổi	48 (64%)
70 tuổi trở lên	15 (20%)
- Giới:	
Nam	26 (34,67%)
Nữ	49(65,33%)
- Dân tộc:	
Kinh	75(100%)
Khác	0 (0%)
- Trình độ học vấn:	
Thấp (dưới cấp 1, cấp 1)	35(46,67%)
TB (cấp II, III, trung cấp)	32(42,67%)
Cao (cao đẳng, đại học)	8(10,67%)
- Nghề nghiệp:	
Buôn bán	11(14,67%)
Công nhân	13(17,33%)

Đặc điểm	Tần suất (n = 75)
Cán bộ viên chức	12 (16%)
Hưu trí	11(14,67%)
Nông dân	23(30,67%)
Khác	5 (6,67%)
- Tình trạng kinh tế	
Khó khăn	10(13,3%)
Đủ sống	48(64%)
Khá giả	17(22,67%)

**Bảng 3.2.** Đặc điểm về tiền sử bệnh ĐTNC

Đặc điểm	Tần suất
- Thời gian mắc bệnh:	6,2 ± 5,08
< 5 năm	36 (48%)
5 - 10 năm	24 (32%)
> 10 năm	15 (20%)
- Bệnh kèm theo:	
Không mắc bệnh khác kèm	22 (29,33%)
01 bệnh	30 (40%)
02 bệnh	20 (26,67%)
≥ 03 bệnh	3 (4%)
- Thuốc điều trị hạ ĐH:	
Chỉ thuốc viên	49 (65,33%)
Tiêm insulin và thuốc viên	26 (34,67%)

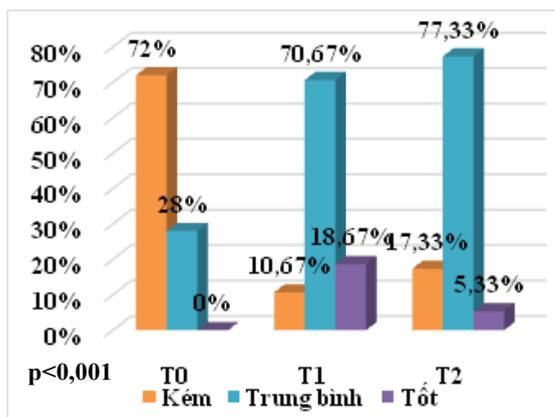
**Bảng 3.3.** Các vấn đề được tư vấn

Vấn đề	Tần suất (%)
Tuân thủ chế độ ăn	22(29,33%)
Thực hành tập luyện thể lực	28(37,33%)
Thực hành tuân thủ dùng thuốc	23(30,67%)
Tiêm insulin	22(84,61%)
Nhận biết tình trạng ĐTĐ	28(73,33%)
Chăm sóc bàn chân không có vết loét	72 (96%)

**Bảng 3.4.** Tổng điểm đạt được trước và sau tư vấn

	<b>T0</b>	<b>T1 (T0 - T1)</b>	<b>T2 (T0 - T2)</b>
Tổng điểm	18,64 ± 5,27	28,95 ± 6,11 p < 0,001	26,07 ± 5,89 p < 0,001
Hành vi tuân thủ chế độ ăn (n = 75)	6,03 ± 1,68	6,88 ± 1,38 p < 0,001	6,53 ± 1,39 p = 0,003
Thực hành tập luyện thể lực (n = 75)	3,53 ± 1,76	4,31 ± 1,1 < 0,001	3,8 ± 1,45 p = 0,004
Kiến thức và tuân thủ thực hành dùng thuốc (n = 75)	3,84 ± 1,34	4,27 ± 0,99 p < 0,001	4,17 ± 1,07 p < 0,001
Thực hành tiêm insulin (n = 26)	4,12 ± 2,23	7,58 ± 1,33 p < 0,001	6,65 ± 1,55 p < 0,001
Hiểu biết tình trạng bệnh của bản thân (n = 75)	3,03 ± 1,77	5,19 ± 1,58 p < 0,001	4,51 ± 1,36 p < 0,001
Chăm sóc bàn chân trên bệnh nhân không có vết loét (n = 75)	1,32 ± 1,82	5,68 ± 1,99 p < 0,001	4,74 ± 1,64 p < 0,001

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm số thực trước và sau tư vấn với p < 0,05, điểm thực hành tăng lên sau 1 tháng và 3 tháng tư vấn.



**Biểu đồ 3.1:** Tỷ lệ mức độ thực hành trước và sau tư vấn

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ thực hành trước và sau TV 1 tháng và 3 tháng với p < 0,001, mức độ thực hành kém giảm hơn và mức độ thực hành tốt tăng lên sau khi tư vấn.

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Hiệu quả của tư vấn cá thể

TV sức khỏe chân thành có thể trao đổi kiến thức và thực hành của cá nhân và có thể dẫn tới kiểm soát được bệnh ĐTĐ tốt hơn. TV sức khỏe cá nhân được chấp nhận rộng rãi như một phần không thể thiếu của chăm sóc toàn diện bệnh

ĐTĐ, đặc biệt ở những cơ sở y tế khó khăn về nguồn lực. [12]

Theo bảng 3.4 có thể thấy, hiệu quả TV khá cao do trước TV thực hành của các ĐTNC thấp, thấp hơn nhiều so với các NC khác, cùng với đó hiện tại BVĐKKV Củ Chi chưa có chương trình TV cá thể chính thống và đầy đủ, việc cung cấp thông tin cho BN thông qua chương trình tư vấn GDSK trực tiếp, có trọng tâm dựa trên mặt hạn chế của BN, có minh họa đã phần nào đem lại hiệu quả giúp củng cố, cải thiện và nâng cao kiến thức cho NB về thực hành liên quan đến lối sống và tự chăm sóc. Sự tăng lên về điểm TB thực hành sau TV cho thấy được thành công của chương trình TV đã thực hiện. Tuy nhiên, sự giảm đi về điểm TB thực hành sau TV 3 tháng so với sau TV 1 tháng có thể do nguyên nhân quên tự nhiên do yếu tố thời gian, khả năng ghi nhớ (ĐTNC đa số lớn tuổi) và thói quen của BN. Do vậy, chúng ta vẫn cần phải thường xuyên có các chương trình nhắc nhở, giáo dục NB thực hiện việc thực hành ĐTĐ tip 2.

Theo NC của Trần Mạnh Tiến so sánh tỷ lệ đạt về kiến thức trước và sau CT. Nhóm CT ta thấy trước CT 38,3% sau CT là 80,3% (p<0,01). Ở nhóm chúng ta thấy trước CT 36,8% sau CT

là 53,4% ( $p < 0,05$ ) [13]. Đoàn Thị Hồng Thúy và Ngô Huy Hoàng: Trước CT, điểm TB thức là  $20,58 \pm 5,6$  điểm. Sau CT 1 tháng với điểm TB  $30,47 \pm 3,63$  điểm và duy trì ở  $29,68 \pm 3,91$  điểm sau 3 tháng ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ kiến thức đạt trước CT là 64% tăng lên 98% sau CT 1 tháng và với 97% sau CT 3 tháng. Trước CT, điểm TB thực hành là  $11,76 \pm 2,69$  điểm. Sau CT 1 tháng, điểm TB thực hành tăng lên đạt  $15,20 \pm 2,85$  điểm và duy trì ở  $14,48 \pm 3,27$  điểm ở 3 tháng sau CT so với trước CT ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ thực hành đạt trước CT thấp với 5% đã tăng lên 28% sau CT 1 tháng và duy trì với tỷ lệ 26% sau CT 3 tháng. [14,15]

Sunita G NC CT giáo dục sức khỏe nhận thấy: Trước CT điểm TB kiến thức, thái độ, hành vi nhóm chứng là  $10,46 \pm 6,19$  và nhóm CT là  $11,96 \pm 6,84$ . Sau CT 2 tháng nhóm chứng là  $11,36 \pm 6,12$  và nhóm CT là  $20,78 \pm 3,13$ . [16]

#### **4.2. Hiệu quả của việc tư vấn tuân thủ chế độ ăn**

Chương trình TV cá thể làm tăng điểm TB chế độ ăn sau TV 1 tháng và vẫn duy trì sau TV 3 tháng. Tuy nhiên sau 3 tháng TV điểm số thực hành có giảm so với sau TV 1 tháng. Có thể việc thực hành trước tư vấn đã khá tốt, không phải là vấn đề hạn chế nhiều, chỉ có 29,33% BN được TV về vấn đề này nên sự thay đổi sau 3 tháng không nhiều. Tuy nhiên cần phải duy trì việc tư vấn lâu dài hơn.(bảng 3.3 và 3.4).

Trong NC của Đoàn Thị Hồng Thúy và Ngô Huy Hoàng đã chứng minh hoạt động GDSK trực tiếp trong NC đã góp phần làm tăng kiến thức về chế độ dinh dưỡng tăng lên từ 64% đến 100% sau tư vấn 1 và 3 tháng. Thực hành tuân thủ chế độ ăn tăng lên từ 58% lên 89% và 75% sau TV 1 và 3 tháng [14,15]. Li Qi và cs sau 1 năm can thiệp TV tại cộng đồng nhận thấy: Tỷ lệ thay đổi tuân thủ chế độ ăn tăng cao từ 28,08% tăng lên 56,19% ở vùng thành thị và tăng từ 12% lên 30,99% ở vùng nông thôn ( $p < 0,001$ ). [17]

#### **4.3. Hiệu quả của việc tư vấn thực hành tập luyện thể lực**

Sau 3 tháng vẫn có sự tăng lên điểm TB thực hành tập luyện thể lực dù có sự suy giảm so với sau TV 1 tháng (bảng 3.4), có thể việc thực hành trước TV cũng đã khá tốt, và cũng không

phải là vấn đề các ĐTNC hạn chế nhiều, nên sự thay đổi sau 3 tháng không nhiều và cũng thực tế chỉ có 37,33% BN được TV về vấn đề này, tuy nhiên vẫn phải duy trì việc TV dài lâu.

Li Qi: Trước TV CT tỷ lệ thực hành tập luyện thể lực ở thành thị là 19,69% vùng nông thôn 18,54%. Sau TV 1 năm tỷ lệ thực hành tập luyện thể lực ở thành thị là 69,69% vùng nông thôn 66,94%. [17]

#### **4.4. Hiệu quả của việc TV kiến thức và thực hành tuân thủ dùng thuốc**

Kiến thức và thực hành tuân thủ thuốc trước TV của BN khá tốt và cũng chỉ có 30,67% BN được TV về VĐ này, nên sự thay đổi sau TV không nhiều. Qua khảo sát chúng tôi thấy được rằng hiệu quả sau 1 tháng tăng lên và sau 3 tháng vẫn tăng nhưng giảm so với sau TV 1 tháng nên cần duy trì chương trình TV lâu dài.

Trên thế giới đã có nhiều NC thực hiện các CT nhằm nâng cao việc tuân thủ sử dụng thuốc của NB. Tại Việt Nam, giải pháp truyền thông và TV người bệnh cũng được đã được sử dụng nhằm tăng cường tuân thủ sử dụng thuốc cho người bệnh ĐTD [18 - 20]. Trong NC của Lê Thị Thủy về đánh giá hiệu quả CT nhận xét như sau: Giải pháp đào tạo giúp tăng điểm tuân thủ sử dụng thuốc của người bệnh thêm 1,10 điểm sau 3 tháng và 1,15 điểm sau 6 tháng, giảm tỷ lệ người bệnh ở nhóm tuân thủ kém (từ 34,1 % xuống 5,8 %) và tăng tỷ lệ NB ở nhóm tuân thủ tốt (từ 22,0 % lên 66,5 %) và vẫn có hiệu quả sau 6 tháng nhưng có xu hướng giảm. [21]

Theo Li Qi: Trước TV CT tỷ lệ thực hành tuân thủ dùng thuốc ở thành thị là 15,55% vùng nông thôn 22,35%. Sau TV 1 năm tỷ lệ thực hành tuân thủ dùng thuốc ở thành thị là 80,92% vùng nông thôn 71,01%. [17]

#### **4.5. Hiệu quả của việc TV tiêm insulin**

Thực hành sử dụng bút tiêm insulin đúng giúp giảm nguy cơ gặp BC và phản ứng có hại của thuốc. Kết quả NC cho thấy trước sau TV thực hành sử dụng bút tiêm insulin của người bệnh có thay đổi

Có thể do có đến 84,61% BN có tiêm insulin được tư vấn về vấn đề này nên vấn đề này được cải thiện rất nhiều. Mặt hạn chế của ĐTNC là kiểm tra nhãn bút/bom tiêm, chuẩn bị thuốc trước khi tiêm, kiểm tra bút tiêm và cách chọn liều đã được cải thiện sau TV 1 tháng và sau TV 3 tháng.

Chương trình TV thông tin, hướng dẫn trực tiếp, hình ảnh minh họa, tài liệu đã làm cải thiện các chỉ số tuân thủ. Thông qua đó, BN có thể tiếp tục sử dụng dụng cụ tiêm insulin một cách chính xác và góp phần nâng cao hiệu quả điều trị. Tuy nhiên điểm tuân thủ có xu hướng giảm so với sau 3 tháng, vì vậy, có thể thấy hiệu quả của CT GD cho BN có sự giảm đi theo thời gian, hiệu quả CT sau 3 tháng kém hơn hiệu quả CT sau 1 tháng. Do đó, vấn đề thực hiện CT GD cho BN với một tần suất nhất định nên được xem xét để có thể tăng cường tuân thủ sử dụng thuốc

Theo Aida S.F: Sau giáo dục số lỗi TB do tiêm insulin giảm từ  $3,99 \pm 0,22$  lỗi trên một BN xuống còn  $1,49 \pm 0,13$  lỗi. Trong số mười một phần lỗi thuốc liên quan đến bút insulin được đánh giá, chín phần đã giảm đáng kể sau khi BN được giáo dục. [22]

#### **4.6. Hiệu quả của việc tư vấn nhận biết tình trạng ĐTĐ của cơ thể**

Các ĐTNC có kiến thức khá tốt về mức ĐH bình thường của người ĐTĐ, mức ĐH của mình và biết xử trí khi bị hạ ĐH và được cải thiện thêm rất nhiều sau TV. (bảng 3.4)

Từ đây chúng tôi thấy, hoạt động TV cải thiện rất nhiều điểm TB sau TV 1 tháng tuy nhiên sau TV 3 tháng lại giảm nhiều so với sau TV 1 tháng dù vẫn cải thiện. Trong NC của chúng tôi đa số là người lớn tuổi và trình độ văn hóa tương đối thấp nên việc phải ghi nhớ các kiến thức về tình trạng ĐTĐ của cơ thể gây khó khăn cho BN. BN cần có sự nhắc nhở lặp đi lặp lại của người thân, nhân viên y tế mới duy trì các kiến thức này. Tác giả Đoàn Thị Hồng Thúy và Ngô Huy Hoàng đã NC và cho ra kết quả: Tự kiểm tra ĐH và ghi vào sổ theo dõi tại nhà trước CT là 19,5% sau CT 1 tháng là 55% và sau CT 3 tháng là 53%<sup>14</sup>. Fatma M. M: Kiểm tra ĐH thường xuyên trước CT 49%, sau CT 3 tháng là 100%, sau CT 6 tháng là 59%. Bị hạ ĐH trước CT 57,7%, sau CT 3 tháng 0,67%, sau CT 6 tháng 3,36%. Bị tăng ĐH trước CT 69,8%, sau CT 3 tháng 3,4%, sau CT 6 tháng 1,3%. [23]

#### **4.7. Hiệu quả của việc tư vấn hướng dẫn chăm sóc bàn chân không có vết loét**

Sau TV các ĐTNC cải thiện rất nhiều về kiến thức và mức độ thực hành chăm sóc bàn chân. Có thể là do gần như tất cả BN đều chưa

từng có biết kiến thức và thực hành chăm sóc bàn chân (tỷ lệ được TV về vấn đề này là 96%) nên kiến thức lúc đầu rất hạn chế, sau TVBN ý thức được tầm quan trọng của kiến thức và việc thực hành chăm sóc bàn chân, tuy nhiên do đa số BN lớn tuổi, trình độ văn hóa hạn chế và tình trạng kính tế khó khăn nhiều nên không còn duy trì mức độ thực hành sau TV 3 tháng như sau TV 1 tháng.

Những biến chứng ở chân của người bệnh ĐTĐ có thể được hạn chế và phòng ngừa nếu người bệnh được cung cấp thông tin và tư vấn thực hành tư chăm sóc bàn chân từ nhân viên y tế. [24]

Theo NC của Hồ Phương Thúy: Điểm TB kiến thức tự chăm sóc bàn chân tăng sau TV, đạt  $17,97 \pm 1,72$  điểm ngay sau CT và sau CT 1 tháng với  $16,48 \pm 2,82$  điểm so với  $12,57 \pm 3,75$  điểm trước CT. Điểm TB thực hành tự chăm sóc bàn chân cũng tăng sau 1 tháng với điểm TB thực hành đạt  $18,11 \pm 3,00$  so với  $12,71 \pm 3,62$  điểm trước CT ( $p < 0,001$ ). [25]

### **5. KẾT KUẬN**

Chương trình TV cá thể áp dụng trong NC đã cải thiện rõ rệt tất cả các khía cạnh NC về thực hành liên quan đến lối sống và tự chăm sóc của bệnh ĐTĐ và chương trình TV này cần được tiến hành thường xuyên tại các cơ sở y tế.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Nguyễn Khoa Diệu Vân. Bệnh học nội khoa, Nhà xuất bản y học, Nhà xuất bản y học; 2009: 322 - 341.
2. Allah Bukhsh, Muhammad Sarfraz Nawaz, Hafiz Sajjad Ahmed, Tahir Mehmood Khan. A randomized controlled study to evaluate the effect of pharmacist-led educational intervention on glycemic control, self-care activities and disease knowledge among type 2 diabetes patients: A consort compliant study protocol. *Medicine (Baltimore)*.2018; 97 (12): e9847.
3. Bộ Y tế. Hướng dẫn và điều trị bệnh Nội Tiết - Chuyên Hóa, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội; 2015: 174 - 207.
4. Hirohide Yokokawa, Nguyen Thy Khue, Aya Goto, Tran Quang Nam, et al. Diabetes control among vietnamese patients in Ho

- Chi Minh City: An observational cross-sectional study. *International Electronic Journal of Health Education*.2010; 13: 1-13.
5. Nguyễn Văn Tuấn. Phương pháp ước tính cỡ mẫu cho một nghiên cứu y học, Viện nghiên cứu y khoa Garvan Sydney, Australia; 2011: 9-19.
  6. Ngô Huy Hoàng. Thay đổi thực hành tuân thủ điều trị của người bệnh đái tháo đường típ 2 ngoại trú tại bệnh viện nội tiết tỉnh Sơn La năm 2019. *Khoa học Điều dưỡng*.2019; tập 03 (01): 50-56.
  7. Shooka Mohammadi, Norimah A. Karim, Ruzita Abd Talib, Reza Amani. Knowledge, Attitude and Practices on Diabetes Among Type 2 Diabetic Patients in Iran: A Cross-Sectional Study. *Science Journal of Public Health*.2015; 3 (4): 520-524.
  8. Deborah J Toobert, Sarah E. Hampson, Russell E. Glasgow. The summary of diabetes self-care activities measure: results from 7 studies and a revised scale. *Diabetes Care*.2000; 23(7): 943-950.
  9. Schmitt, Andreas. The Diabetes Self-Management Questionnaire (DSMQ): development and evaluation of an instrument to assess diabetes self-care activities associated with glycaemic control. *Health and Quality of Life Outcomes*.2013; 11: 138-138.
  10. Hội Bác sĩ gia đình TP.HCM - Trung Tâm Truyền thông - Giáo dục sức khỏe Trung ương. Chúng tôi luôn bên bạn - Khởi đầu hành trình với Insulin, Nhà xuất bản Y học; 2019.
  11. Hội Bác sĩ gia đình TP.HCM - Trung Tâm Truyền thông - Giáo dục sức khỏe Trung ương. Chúng tôi luôn bên bạn - Vui sống với đái tháo đường, Nhà xuất bản Y học; 2019.
  12. Sumit Pal Singh Chawla, Sarabjot Kaur, Aman Bharti, Ravinder Garg, et al. Impact of health education on knowledge, attitude, practices and glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Family Medicine and Primary Care*.2019; 8 (1): 261-268.
  13. Trần Mạnh Tiến. Đánh giá kết quả của tư vấn nhóm đối với bệnh nhân đái tháo đường typ 2 điều trị ngoại trú tại bệnh viện đa khoa Thạch Thất, Luận văn tốt nghiệp chuyên khoa II - trường đại học y Hà Nội 2018.
  14. Đoàn Thị Hồng Thúy, Ngô Huy Hoàng. Thay đổi kiến thức tuân thủ điều trị của người bệnh đái tháo đường type 2 ngoại trú tại Bệnh viện Nội tiết tỉnh Sơn La năm 2019. *Khoa học Điều dưỡng*.2019; tập 2 (03): 42-54.
  15. Ngô Huy Hoàng, Đoàn Thị Hồng Thúy. Thay đổi thực hành tuân thủ điều trị của người bệnh đái tháo đường type 2 điều trị ngoại trú tại bệnh viện nội tiết tỉnh Sơn La. *Khoa học Điều dưỡng*.2020; Tập 03 - Số 01: 50-58.
  16. Sunita Gupta, Mohit Singla, Neeraj Gupta. A Study of Impact of Patient Education of Diabetes on His Knowledge, Attitude and Practices. *Journal of Medical Science And Clinical Research*.2017; 05 (11): 30264-30269.
  17. Li Qi, Liangui Feng, Wenge Tang, Xiangyu Ma, et al. A Community-Based Comprehensive Intervention Program for 7200 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Chongqing (China). *Int. J. Environ. Res. Public Health*.2014; 11: 11450-11463.
  18. Sujata Sapkota, Jo-anne Brien, Jerry Greenfield, Parisa Aslani. A Systematic Review of Interventions Addressing Adherence to Anti-Diabetic Medications in Patients with Type 2 Diabetes—Impact on Adherence. *PLoS One*.2015; 10 (2): e0118296.
  19. Nguyễn Thị Thu Thảo, Nguyễn Thanh Minh. Đánh giá ảnh hưởng truyền thông giáo dục về kiến thức, thái độ thực hành và các chỉ số kiểm soát trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*.2009; tập 13 (6): 71-78.
  20. Đỗ Thị Hằng, Nguyễn Thành Hải, Đỗ Văn Dũng, Nguyễn Hữu Duy, Nguyễn Xuân Bách. Khảo sát kiến thức và tư vấn cách sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường typ 2 có dạng bào chế đặc biệt tại khoa Nội tiết - Bệnh viện Đa khoa Khu vực Phúc Yên. *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Y Dược*.2017; Tập 33, Số 2: 85-93.
  21. Lê Thu Thủy, Nguyễn Phương Chi, Nguyễn Tiến Đạt, Lê Thị Uyển, Nguyễn Thị Song Hà. Đánh giá hiệu quả của can thiệp tập

- huấn bởi dược sĩ về tuân thủ sử dụng thuốc cho người bệnh đái tháo đường típ 2 có sử dụng insulin điều trị ngoại trú tại bệnh viện Nội tiết Trung Ương. Nghiên cứu Dược & Thông tin thuốc.2021; Tập 12, Số 4: 49-56.
- 22.Aida Sefidani Forough, Parsa Riazi Esfahani. Impact of Pharmacist Intervention on Appropriate Insulin Pen Use in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in a Rural Area in Iran. J Res Pharm Pract.2017; 6 (2): 114-119.
- 23.Fatma M. Mokabel, Shadia F. Aboulazm, Hanan E. Hassan, et al. The efficacy of a diabetic educational program and predictors of compliance of patients with noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus in Al-Khobar, Saudi Arabia. Journal of Family and Community Medicine.2017; 24 (3): 164-172.
- 24.Bộ Y Tế. Quyết định 1353 về việc ban hành tài liệu chuyên môn hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh đái tháo đường típ 2, Hà Nội; 2021.
- 25.Hồ Phương Thúy, Ngô Huy Hoàng. Thay đổi kiến thức và thực hành tự chăm sóc bàn chân của người bệnh đái tháo đường type 2 ngoại trú tại bệnh viện đa khoa tỉnh Tuyên Quang. Khoa học Điều dưỡng.2018; Tập 01 - Số 02: 7-14.

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.6

## Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng viên nén bao phim chứa hoạt chất Cefditoren pivoxil bằng phương pháp HPLC

Trần Thị Phương Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Đăng Thoại<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Xuân Thùy<sup>1</sup>, Trương Quốc Kỳ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Khoa Dược, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh

### Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** Cefditoren pivoxil là kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin thế hệ 3, được bào chế dạng viên nén bao phim. Phương pháp định lượng viên nén bao phim cefditoren pivoxil chưa được quy định trong Dược điển Việt Nam V. Do đó xây dựng quy trình định lượng viên nén bao phim cefditoren pivoxil là một vấn đề cần thiết.

**Đối tượng - Phương pháp:** Viên nén bao phim chứa hoạt chất cefditoren pivoxil được định lượng bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo với đầu dò PDA. Quy trình được tối ưu hóa bằng phần mềm Design Expert 12, thẩm định theo hướng dẫn của ICH và Sổ tay đăng ký thuốc của Bộ Y tế và áp dụng để định lượng mẫu chế phẩm trên thị trường.

**Kết quả:** Đã xây dựng quy trình định lượng cefditoren pivoxil trong viên nén bao phim bằng phương pháp HPLC. Sau khi được tối ưu hóa bằng phần mềm Design Expert, điều kiện sắc ký gồm cột Sunfire C18 (150 x 4,6 mm; 5 $\mu$ m), pha động gồm methanol: nước (62:38, tt/tt), bước sóng phát hiện 240nm, tốc độ dòng 1,0ml/phút và nhiệt độ cột 30°C. Kết quả thẩm định cho thấy quy trình có tính chọn lọc cao, khoảng tuyến tính từ 10 - 400 $\mu$ g/ml, tỷ lệ phục hồi nằm trong khoảng 98 - 102% và độ chính xác có RSD < 2%. Đã áp dụng quy trình vào việc định lượng viên nén bao phim chứa cefditoren pivoxil trên thị trường. Kết quả hàm lượng cefditoren pivoxil trong khoảng 90 - 110%.

**Kết luận:** Đề tài này đã xây dựng thành công quy trình định lượng viên nén bao phim cefditoren pivoxil bằng phương pháp HPLC. Quy trình này đã được thẩm định và áp dụng để phân tích mẫu chế phẩm trên thị trường Việt Nam.

**Từ khóa:** Cefditoren pivoxil, sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), viên nén bao phim.

### Abstract

#### Development and validation of an hplc method for the quantification of film - coated tablets containing cefditoren pivoxil

**Background:** Cefditoren pivoxil is a 3rd generation of the cephalosporin, available commercially in film - coated tablet formulations. Method for the determination of cefditoren pivoxil is not yet available in the 5th Vietnamese Pharmacopoeia. Therefore, it is necessary to develop and validate a method for the quantification of film - coated tablets containing cefditoren pivoxil.

**Methods:** Cefditoren pivoxil in film - coated tablets was determined by high - performance liquid chromatography (HPLC) with photodiode array (PDA) detector. The method was optimized using Design Expert 12 program, validated based on ICH guideline, and applied to commercial formulations.

**Ngày nhận bài:**

14/11/2022

**Ngày phản biện:**

12/12/2022

**Ngày đăng bài:**

20/01/2023

**Tác giả liên hệ:**

Trương Quốc Kỳ

**Email:** kytq@pnt.edu.vn

**ĐT:** 0936723672

**Results:** The optimal chromatographic conditions for the quantification of cefditoren pivoxil were found out by Design Expert 12 program: a Sunfire C18 (150 × 4.6 mm; 5µm), mobile phase consisting of methanol and water (62:38, v/v), flow rate of 1.0ml/min, detection wavelength of 240 nm and column temperature of 30°C. The method was shown high selectivity, a wide linearity range from 10 - 400µg/ml. Intra-day standard deviation was below 2% and the recovery range was 98 - 102%. The method was applied to commercial formulations, and the assay results were within 90 - 110%.

**Conclusions:** The method for the quantification of cefditoren pivoxil in film - coated tablet formulations by HPLC was successfully developed. This method was validated and applied to analyze commercial products in Vietnam market.

**Keywords:** Cefditoren pivoxil, HPLC, film - coated tablets.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cơ chế tác động của kháng sinh nhóm  $\beta$ -lactam là ức chế tổng hợp thành vi khuẩn gây ly giải tế bào. Kháng sinh  $\beta$ -lactam được chia thành 4 phân nhóm, gồm penicillin, cephalosporin, carbapenem và monobactam, trong đó các kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 đã được phát triển để cho tác dụng tốt trên vi khuẩn Gram (-) [1]. Cefditoren pivoxil là một kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin thế hệ 3, được chỉ định trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm gây ra, bao gồm: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* nhạy cảm với penicilin, *Moraxella catarrhalis*, viêm họng (*Streptococcus pyogenes*), nhiễm trùng da và tổ chức dưới da không biến chứng (*Staphylococcus aureus* không có đa kháng, *Streptococcus pyogenes*). Cefditoren pivoxil được hấp thu theo đường tiêu hóa và thủy phân bởi các enzyme esterase để giải phóng thành cefditoren có hoạt tính [2]. Phương pháp định lượng cefditoren pivoxil chưa được quy định trong Dược điển Việt Nam V (DĐVN V) cũng như Dược điển Hoa Kỳ (USP 44 - NF 39), Dược điển Anh (BP 2022) và Dược điển Châu Âu (EP 10.0).

Sắc ký lỏng hiệu năng cao (High - performance liquid chromatography - HPLC) là kỹ thuật được sử dụng rộng rãi trong kiểm nghiệm dược phẩm do có nhiều ưu điểm: độ nhạy và độ chính xác cao, phù hợp để phân tích những chất khó bay hơi và ổn định nhiệt [3]. Để phát triển phương

pháp HPLC mới, cần khảo sát và kiểm soát các thông số sắc ký để thu được điều kiện sắc ký tối ưu. Việc khảo sát một yếu tố tại một thời điểm theo phương pháp cổ điển có nhược điểm là tốn nhiều thời gian, công sức và chi phí [4]. Việc tối ưu hóa quy trình thông qua sử dụng phần mềm tối ưu như Design Expert, Minitab, JUMP giúp giải quyết vấn đề này, giảm số lượng thí nghiệm và tiết kiệm chi phí [5].

Trong nghiên cứu này, quy trình định lượng viên nén bao phim chứa cefditoren pivoxil bằng phương pháp HPLC được tối ưu hóa bằng phần mềm Design Expert. Quy trình tối ưu được thẩm định theo hướng dẫn của Hội nghị Quốc tế về hài hòa hóa các thủ tục đăng ký dược phẩm sử dụng cho con người (International Conference on Harmonization - ICH) [6] và “Sổ tay hướng dẫn đăng ký thuốc” của Bộ Y tế, sau đó được ứng dụng để định lượng mẫu chế phẩm đang lưu hành trên thị trường Việt Nam.

## 2. ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chế phẩm viên nén bao phim chứa hoạt chất cefditoren pivoxil đang lưu hành trên thị trường Việt Nam. Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Dược, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.

### 2.2. Trang thiết bị, hóa chất, dung môi

Trang thiết bị

Các trang thiết bị dùng trong đề tài được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1.** Trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu

Trang thiết bị, dụng cụ	Model	Nhà sản xuất
Máy HPLC	Waters e2695	Waters
Đầu dò PDA	2998 PDA Detector	Waters
Cột sắc ký	Sunfire C18,5 µm, 150 mm × 4,6 mm	Waters
Máy siêu âm	Elmasonic S100H	Elma
Máy đo pH	Orion star A211	Thermo Fisher
Cân phân tích	Sartorius QUINTIX224	Sartorius
Các dụng cụ thủy tinh và dụng cụ hỗ trợ khác		

Hóa chất, dung môi

Các hóa chất và dung môi sử dụng trong đề tài được trình bày trong Bảng 2.

**Bảng 2.** Hóa chất, dung môi sử dụng trong nghiên cứu

Hóa chất, dung môi	Tiêu chuẩn	Nhà sản xuất/ Nước sản xuất
Methanol	HPLC	Scharlau
Ethanol	Phân tích	Merck
Chất chuẩn cefditoren pivoxil	Hàm lượng > 98%	TCI

### 2.3. Chuẩn bị mẫu

Dung dịch gốc

Các dung dịch gốc của cefditoren pivoxil được hòa tan trong ethanol để được nồng độ 2000 ppm và các dung dịch này được bảo quản trong tủ mát ở nhiệt độ 2°C.

Dung dịch chuẩn

Từ dung dịch gốc, tiến hành pha loãng với pha động để đạt được nồng độ thích hợp dùng cho tối ưu hóa và thẩm định quy trình.

Dung dịch thử

Cân 20 viên, loại bỏ lớp bao và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg cefditoren pivoxil cho vào bình định mức 100 ml, thêm 30 ml ethanol, siêu âm 15 phút, để nguội, sau đó thêm ethanol vừa đủ 100 ml, lắc đều. Lọc lấy 2 ml dịch lọc vào bình định mức 10 ml và thêm pha động đến vạch, lắc đều, lọc qua màng lọc 0,45 µm trước khi phân tích.

Mẫu trắng: pha động.

### 2.4. Thiết kế và tối ưu hóa thực nghiệm

Quy trình định lượng viên nén chứa hoạt chất cefditoren pivoxil được tối ưu hóa bằng phần mềm Design Expert version 12 (StatEase) sử dụng mô hình Face - centered CCD (CCF).

Hai biến độc lập là nhiệt độ cột và tỷ lệ methanol trong pha động, mỗi yếu tố có 3 mức, chi tiết trong Bảng 3. Các điều kiện sắc ký còn lại duy trì cố định như sau: Cột Sunfire C18 (150 × 4,6 mm; 5 µm), tốc độ dòng 1 ml/phút, thể tích tiêm mẫu 10 µl, bước sóng phát hiện 230 nm. Ba biến phụ thuộc là những thông số để đánh giá hiệu quả của quá trình tách và hiệu lực cột như hệ số dung lượng (k'), hệ số đối xứng (As) và số đĩa lý thuyết (N).

**Bảng 3.** Các mức của từng biến độc lập

	-1	0	+1
Nhiệt độ cột (°C)	25	30	35
Tỷ lệ methanol (%)	50	70	90

Dựa vào các dữ liệu thực nghiệm, phần mềm Design Expert sử dụng phân tích phương sai (ANOVA) để đánh giá ảnh hưởng của các biến độc lập lên biến phụ thuộc và đề xuất điều kiện sắc ký tối ưu.

### 2.5. Thẩm định quy trình

Sau khi tìm được điều kiện sắc ký thích hợp, sẽ tiến hành thẩm định theo hướng dẫn của ICH 6 và “Sổ tay hướng dẫn đăng ký thuốc” của Bộ Y tế, bao gồm khảo sát tính phù hợp hệ thống, độ đặc hiệu, khoảng tuyến tính, độ chính xác, độ đúng. Sau khi được thẩm định, quy trình được ứng dụng để định lượng chế phẩm viên nén bao phim trên thị trường có chứa hoạt chất cefditoren pivoxil.

Áp dụng quy trình để định lượng mẫu chế phẩm trên thị trường

Mẫu là chế phẩm viên nén bao phim chứa hoạt chất cefditoren pivoxil đang lưu hành trên thị trường Việt Nam. Tiến hành chuẩn bị mẫu như trình bày ở phần 2.3. Mẫu sau khi chuẩn bị được tiến hành sắc ký theo điều kiện tối ưu và tính toán kết quả định lượng.

Hàm lượng hoạt chất trong 1 viên được tính theo công thức sau:

$$X = \frac{St}{Sc} \times \frac{P}{m} \times \text{Độ pha loãng} \times C$$

X: hàm lượng hoạt chất trong 1 viên

St: Diện tích pic trung bình của hoạt chất trong mẫu thử.

Sc: Diện tích pic trung bình của hoạt chất trong mẫu chuẩn.

P: Khối lượng trung bình của bột thuốc trong mỗi viên (mg).

m: Khối lượng bột thuốc cân (mg).

C: nồng độ hoạt chất trong dung dịch mẫu chuẩn

## 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Khảo sát và tối ưu hóa điều kiện sắc ký

Khảo sát điều kiện sắc ký

Tiến hành cài đặt giới hạn dưới, giới hạn trên của từng biến độc lập và thực hiện thí nghiệm theo các điều kiện phần mềm đề xuất. Dữ liệu của 13 thực nghiệm được trình bày trong Bảng 4.

**Bảng 4.** Dữ liệu thực nghiệm theo mô hình CCF

Số thứ tự thí nghiệm	Biến độc lập		Biến phụ thuộc		
	Nhiệt độ cột (°C)	Tỷ lệ methanol trong pha động (%)	k'	As	N
1	30	70	1,0838	1,0849	4827
2	25	90	0,1664	0,9967	5504
3	25	70	1,1551	1,0545	4885
4	30	70	1,0836	1,0886	4826
5	30	70	1,0844	1,0911	4750
6	30	90	0,1581	0,8900	4946
7	30	70	1,0850	1,0983	4686
8	30	50	14,6856	1,0666	6834
9	35	90	0,1464	0,8654	3800
10	35	50	12,8159	1,0618	7244
11	25	50	16,5056	0,9817	7715
12	30	70	1,0841	1,1033	4607
13	35	70	1,0102	1,1238	4944

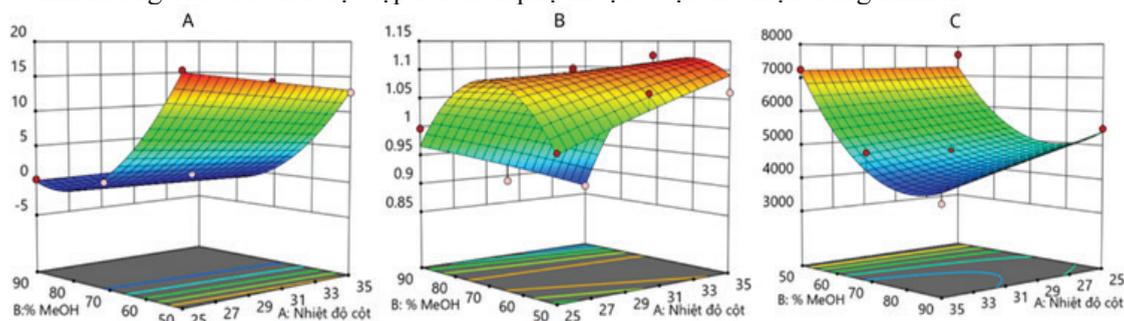
Phân tích kết quả

Kết quả phân tích phương sai được trình bày trong Bảng 5. Trị số p-value < 0,005 với tất cả các biến, cho thấy mô hình có ý nghĩa về mặt thống kê. Các thông số còn lại trong giới hạn cho phép.

**Bảng 5.** Kết quả phân tích phương sai của các biến phụ thuộc

Biến phụ thuộc	p-value của mô hình	R2 hiệu chỉnh (Adjusted R2)	Độ chính xác thích hợp (Adequate precision)	% CV
k'	1,0796 x 10 - 10	0,9968	75,5008	8,72
As	0,0007	0,8797	11,6922	2,74
N	0,0002	0,9190	14,3075	6,10

Ảnh hưởng của các biến độc lập lên biến phụ thuộc được thể hiện trong Hình 1.



**Hình 1.** Ảnh hưởng của nhiệt độ cột và tỉ lệ methanol tới:

(A): Hệ số dung lượng k', (B): Hệ số đối xứng As (C): Số đĩa lý thuyết (N)

Dựa vào các dữ liệu thực nghiệm, kết hợp với điều kiện ràng buộc cho các biến độc lập và phụ thuộc, các thực nghiệm tối ưu với các chỉ số mong muốn khác nhau được phân mềm đề xuất. Chỉ số mong muốn càng cao phản ánh khả năng tái lập càng cao khi so sánh giữa các dữ liệu được đề xuất bởi phần mềm và các dữ liệu thực nghiệm kiểm chứng. Thực nghiệm có chỉ số mong muốn (desirability value) cao nhất (0,702) có nhiệt độ cột và tỷ lệ methanol trong pha động tương ứng là 30 °C và 62%.

Thực nghiệm kiểm chứng

Tiến hành lặp lại 6 lần thực nghiệm tối ưu đã được đề xuất. Dữ liệu đánh giá được thể hiện trong Bảng 6.

**Bảng 6.** Kết quả thực nghiệm kiểm chứng

Biến phụ thuộc	Giá trị trung bình dự đoán	Khoảng tin cậy 95% cho giá trị dự đoán		Giá trị trung bình thực nghiệm
		Giới hạn dưới	Giới hạn trên	
k'	5	4,1435	5,8565	4,28
As	1,0986	1,0255	1,1717	1,106
N	5487,2	4686,1	6288,3	4845

Giá trị trung bình thực nghiệm nằm trong khoảng tin cậy của giá trị dự đoán, do đó mô hình được kiểm chứng.

Điều kiện sắc ký tối ưu

Các kết quả khảo sát và tối ưu hóa thực nghiệm cho thấy điều kiện sắc ký tối ưu để định lượng cefditoren pivoxil như sau: cột Sunfire C18 (150 × 4,6 mm; 5 μm), nhiệt độ cột 30°C, pha động gồm methanol - nước (62: 38), tốc độ dòng 1 ml/phút, thể tích tiêm mẫu 10 μl, bước sóng phát hiện 230 nm.

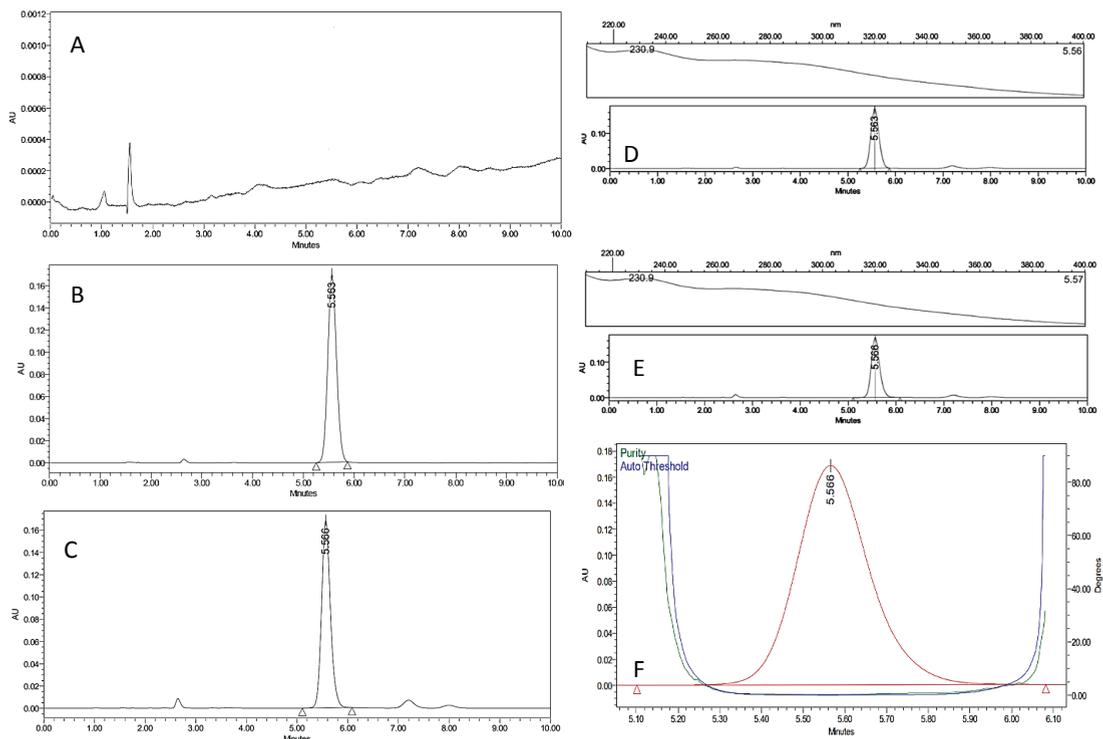
### 3.2. Thẩm định quy trình

#### Tính phù hợp hệ thống

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn cefditoren pivoxil 100 ppm, sau 6 lần tiêm mẫu thu được các kết quả sau: RSD% của tR là 0,10%, RSD% của S pic là 1,09%, As trung bình là 1,11 và N trung bình là 4845,17. Các số liệu thu được cho thấy: RSD (%) của diện tích pic các chất phân tích nhỏ hơn 2,0%. Hệ số bất đối của pic các chất phân tích nhỏ hơn 0,8 đến 1,5. Như vậy điều kiện sắc ký phù hợp cho việc định tính, định lượng cefditoren pivoxil.

#### Độ đặc hiệu

Tiến hành sắc ký, mẫu trắng (pha động), mẫu chuẩn và mẫu thử, thu được sắc ký đồ và các dữ liệu phổ như Hình 2.



**Hình 2.** Sắc ký đồ của các mẫu: (A) Mẫu trắng, (B) Mẫu chuẩn, (C) Mẫu thử; Phổ UV-Vis của các mẫu: (D) Mẫu chuẩn, (E) Mẫu thử; (F): Phổ tinh khiết pic chính mẫu thử

Sắc ký đồ cũng như dữ liệu về phổ và các thông số sắc ký cho thấy, thời gian lưu của pic chính trên mẫu thử và mẫu chuẩn tương đương nhau. Trong sắc ký đồ của mẫu trắng không phát hiện pic có thời gian lưu trùng với pic của mẫu chuẩn. Phổ UV-Vis của mẫu thử giống phổ UV-Vis của mẫu chuẩn. Pic chính trong mẫu thử tinh khiết. Do đó, quy trình có tính đặc hiệu.

#### Khoảng tuyến tính

Pha 5 dung dịch chuẩn cefditoren pivoxil có nồng độ từ 10 - 400 ppm. Tiến hành sắc ký ở điều kiện khảo sát thu được diện tích pic tương ứng với từng nồng độ. Xử lý dữ liệu bằng Excel 2016 cho thấy sự tương quan tuyến tính giữa nồng độ và diện tích đỉnh. Với hệ số tương quan  $R^2 \geq 0,999$ . Kết quả được thể hiện trong Bảng 7. Quy trình đạt tính tuyến tính.

#### Độ đúng và độ chính xác

Độ phục hồi trung bình của cefditoren pivoxil từ 98,73 - 100,28%, độ phục hồi của phương pháp đều nằm trong khoảng cho phép từ 98 - 102% đồng thời có  $RSD \leq 2,0\%$ , và quy trình có độ chính xác cao ( $RSD \leq 2,0\%$ ). Từ kết quả Bảng 8 và Bảng 9 ta thấy rằng quy trình đạt độ đúng và độ chính xác.

**Bảng 7.** Kết quả thẩm định tính tuyến tính

Chỉ tiêu thẩm định	Cefditoren pivoxil
Phương trình hồi quy	$y = 20578x + 4502,5$ $R^2 = 0,9999$
Khoảng tuyến tính	10 - 400 ppm

**Bảng 8.** Kết quả thẩm định độ chính xác

Thời gian lưu	Diện tích pic	Hàm lượng mẫu thử (RSD%)
$5,576 \pm 0,0009$	$2016668,8300 \pm 0,0109$	1,0938

**Bảng 9.** Kết quả thẩm định độ đúng

Nồng độ chuẩn thêm vào	Thời gian lưu	Diện tích pic	Tỷ lệ phục hồi (%)
80%	$5,5667 \pm 0,0011$	$3709184 \pm 0,0053$	$100,1389 \pm 0,5361$
100%	$5,5663 \pm 0,0002$	$4127341,34 \pm 0,0019$	$100,2853 \pm 0,1954$
120%	$5,5700 \pm 0,0006$	$4469503,34 \pm 0,0160$	$98,726446 \pm 1,5813$

### 3.3. Ứng dụng quy trình để định lượng viên nén chứa hoạt chất cefditoren pivoxil đang lưu hành trên thị trường

Quy trình phân tích sau khi được tối ưu hóa và thẩm định, đã được ứng dụng để định lượng thuốc viên nén bao phim chứa hoạt chất cefditoren pivoxil (200 mg) đang lưu hành trên thị trường. Kết quả định lượng được trình bày trong Bảng 10.

**Bảng 10.** Kết quả định lượng mẫu chế phẩm trên thị trường

Thời gian lưu	Diện tích pic	Hàm lượng cefditoren pivoxil trung bình trong chế phẩm
$5,575 \pm 0,0009$	$2002705 \pm 0,0033$	$100,7896 \pm 0,0099$

## 4. BÀN LUẬN

Cefditoren pivoxil là kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3, đóng vai trò quan trọng trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn. Việc xây dựng quy trình định lượng thuốc viên nén bao phim chứa cefditoren pivoxil giúp kiểm soát hàm lượng hoạt chất này trong chế phẩm, nhằm bảo vệ an toàn cho người sử dụng thuốc.

HPLC là kỹ thuật phân tích có nhiều ưu điểm và rất phổ biến trong ngành Dược. Để thu được quy trình định lượng chính xác, đặc hiệu, cần kiểm soát các điều kiện sắc ký để thu được sắc ký đồ phù hợp và các thông số sắc ký tối ưu. Việc tối ưu hóa quy trình phân tích bằng phần mềm giúp thiết kế điều kiện thí nghiệm một cách khoa học, tiết kiệm thời gian và chi phí. Đề tài đã sử dụng phần mềm Design Expert, với mô hình CCF

để thực hiện tối ưu hóa quy trình định lượng viên nén bao phim chứa hoạt chất cefditoren pivoxil bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao. Điều kiện sắc ký tối ưu cho sự lưu giữ và số đĩa lý thuyết phù hợp, pic đối xứng. Quy trình đạt các chỉ tiêu thẩm định, được ứng dụng để định lượng trên mẫu chế phẩm trên thị trường, qua đó khẳng định khả năng ứng dụng trong thực tế.

## 5. KẾT LUẬN

Các kết quả thực nghiệm cho thấy đã xây dựng thành công quy trình định lượng viên nén bao phim chứa hoạt chất cefditoren pivoxil. Phương pháp đạt yêu cầu về tính đặc hiệu, độ chính xác và độ đúng. Kết quả cũng cho thấy có sự tương quan tuyến tính giữa nồng độ và diện tích pic trong khoảng nồng độ khảo sát.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lima LM, da Silva BNM, Barbosa G, Barreiro EJ.  $\beta$ -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;208: 112829.
2. Bộ Y Tế. Dược thư Quốc Gia Việt Nam. 2 ed. Hà Nội: NXB Khoa học và Kỹ thuật 2015.
3. Dong MW. HPLC and UHPLC for Practicing Scientists. John Wiley & Sons; 2019.
4. Sahu PK, Ramiseti NR, Cecchi T, Swain S, Patro CS, Panda J. An overview of experimental designs in HPLC method development and validation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018;147:590-611.
5. Wahid Z, Nadir N. Improvement of one factor at a time through design of experiments. 2012.
6. International Conference of Harmonization. Validation of analytical procedures Q2 (R1). Switzerland: Geneva 2005.

DOI: 10.59715/pntjimp.2.1.7

## Đánh giá dòng chảy dịch não tủy ở cống não trên người bình thường bằng kỹ thuật cộng hưởng từ tương phản pha

Nguyễn Đại Hùng Linh<sup>1</sup>, Trần Thị Loan Nhi<sup>1</sup>, Trần Minh Tuấn<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Thùy Dương<sup>2</sup>, Dương Quang Anh Thư<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Nguyễn Trãi

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Định lượng các thông số của dòng chảy não tủy tại cống não bằng kỹ thuật chụp cộng hưởng từ tương phản pha (PC - MRI) theo cả hai giới và sáu nhóm tuổi khác nhau để cung cấp dữ liệu quy chuẩn.

**Đối tượng và phương pháp:** 91 đối tượng có hình chụp cộng hưởng từ (CHT) thường quy bình thường bằng máy CHT 1,5T (Phillip Multiva). Các đối tượng được chia thành 6 nhóm tuổi: 15 - 24 tuổi, 25 - 34 tuổi, 35 - 44 tuổi, 45 - 54 tuổi, 55 - 64 tuổi,  $\geq 65$  tuổi. Sử dụng kỹ thuật CHT tương phản pha, đặt đường cắt vuông góc với phần bóng của cống não. Định lượng dòng chảy dịch não tủy trên hình ảnh pha, tái lập pha, độ lớn. Đo các thông số diện tích cống não ( $\text{mm}^2$ ), tốc độ đỉnh ( $\text{cm/giây}$ ), tốc độ trung bình ( $\text{cm/giây}$ ), thể tích dòng xuống ( $\text{ml}$ ), thể tích dòng lên ( $\text{ml}$ ), thể tích rỗng ( $\text{ml}$ ), lưu lượng trung bình ( $\text{ml/giây}$ ).

**Kết quả:** Diện tích cống não, tốc độ tối đa, tốc độ trung bình, thể tích dòng xuống, thể tích dòng lên, thể tích rỗng và lưu lượng trung bình là  $3,89 \text{ mm}^2$ ;  $3,79 \text{ cm/giây}$ ;  $0,43 \text{ cm/giây}$ ;  $0,036 \text{ ml}$ ;  $0,020 \text{ ml}$ ;  $0,016 \text{ ml}$ ;  $0,017 \text{ ml/giây}$ . Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về diện tích cống não và thông số dòng chảy dịch não tủy giữa hai giới ( $p > 0,05$ ). Diện tích cống não trung bình ở nhóm tuổi 55 - 64 tuổi cao hơn nhóm 25 - 34, 35 - 44, 45 - 54 tuổi có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,04$ ;  $0,006$ ;  $0,024$ ). Vận tốc đỉnh ở nhóm 55 - 64 tuổi cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 25 - 34 tuổi ( $p = 0,015$ ). Vận tốc trung bình ở nhóm 25 - 34 tuổi thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 55 - 64 và  $\geq 65$  tuổi ( $p = 0,015$ ;  $0,006$ ).

**Kết luận:** Trung bình các thông số dòng chảy dịch não tủy ở cống não trên 2 giới và 6 nhóm tuổi đã được xác định, phân tích không khác biệt có ý nghĩa thống kê trừ diện tích cống não trung bình ở nhóm tuổi 55 - 64 tuổi cao hơn nhóm 25 - 34, 35 - 44, 45 - 54 tuổi; vận tốc đỉnh ở nhóm 55 - 64 tuổi cao hơn nhóm 25 - 34 tuổi; vận tốc trung bình ở nhóm 25 - 34 tuổi thấp hơn so với nhóm 55 - 64 và  $\geq 65$  tuổi.

**Từ khóa:** Dòng chảy dịch não tủy, cống não, cộng hưởng từ tương phản pha, diện tích cống não, tốc độ tối đa, tốc độ trung bình, thể tích dòng xuống, thể tích dòng lên, thể tích rỗng và lưu lượng trung bình.

### Abstract

#### Evaluation of normal cerebrospinal flow at cerebral aqueduct by using phase contrast - magnetic resonance imaging technique

**Objective:** To quantify the parameters of cerebrospinal flow at the cerebral aqueduct by using cine phase - contrast magnetic resonance imaging (PC - MRI) technique according to both sexes and six different age groups to provide normative data.

Ngày nhận bài:

20/11/2022

Ngày phản biện:

15/12/2022

Ngày đăng bài:

20/01/2023

Tác giả liên hệ:

Trần Thị Loan Nhi

Email: tloannhi2910@gmail.com

ĐT: 0366127845

**Materials and Methods:** 91 subjects with normal routine magnetic resonance imaging were performed with 1,5T magnetic resonance system (Phillip Multiva). Subjects were divided into six age groups: 15 - 24 years, 25 - 34 years, 35 - 44 years, 45 - 54 years, 55 - 64 years,  $\geq$  65 years. Using cine phase - contrast magnetic resonance imaging technique, put perpendicular at the ampulla of cerebral aqueduct, phase, rephase, and magnitude images were acquired. At this level, aqueduct area ( $\text{mm}^2$ ), peak velocity (cm/s), average velocity (cm/s), forward volume (ml), reverse volume (ml), net forward volume (ml) and average flow (ml/s) were studied.

**Results:** The aqueduct area, peak velocity, average velocity, forward volume, reverse volume, net forward volume and average flow were 3,89  $\text{mm}^2$ ; 3,79 cm/s, 0,43 cm/s; 0,036 ml; 0,020 ml; 0,016 ml; 0,017 ml/s. There were no statistically significant differences in aqueduct area and CSF flow parameters between sexes ( $p > 0.05$ ). The average aqueductal area in the age group of 55 - 64 years was statistically significantly higher than the age group of 25 - 34, 35 - 44, 45 - 54 years ( $p = 0,04$ ; 0,006; 0,024). The peak velocity in the age group of 55 - 64 years was statistically significantly higher than the age group of 25 - 34 years ( $p = 0,015$ ). The average velocity in the age group of 25 - 34 years was statistically significantly lower than the age group of 55 - 64 and  $\geq$  65 years ( $p = 0,015$ ; 0,006).

**Conclusion:** The average parameters of CSF flow in the cerebral aqueduct over 2 sexes and 6 age groups were determined, the analysis did not have a statistically significant difference except for the average cerebral aqueduct area in the age group of 55 - 64 years was higher than the age group of 25 - 34, 35 - 44, 45 - 54 years; the peak velocity in the age group of 55 - 64 years was higher than the age group of 25 - 34 years; the average velocity in the age group of 25 - 34 years was than the age group of 55 - 64 and  $\geq$  65 years.

**Key words:** Cerebrospinal flow, cerebrospinal aqueduct, cine phase - contrast magnetic resonance imaging, aqueduct area, peak velocity, average velocity, forward volume, reverse volume, net forward volume and average flow.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Có thể phân biệt hai thành phần trong tuần hoàn dịch não tủy: dòng chảy khối và dòng theo nhịp mạch. Theo lý thuyết dòng chảy khối, dịch não tủy được tạo ra bởi đám rối mạch mạc và được hấp thu bởi các hạt màng nhện do chênh áp lực thủy tĩnh giữa vị trí hình thành (áp lực cao nhẹ) và vị trí hấp thu (áp lực thấp nhẹ). Theo lý thuyết dòng chảy theo nhịp mạch, chuyển động dịch não tủy theo nhịp mạch có liên quan với chu kỳ tim của đám rối mạch mạc và phần dưới nhện của động mạch não. Vì vậy, trong thì tâm thu, dòng chảy vào của máu làm tăng thể tích nội sọ, tạo ra dòng chảy dịch não tủy hướng xuống và ngược lại là trong thì tâm trương, dòng chảy ra của máu làm giảm thể tích nội sọ và đẩy dòng chảy dịch não tủy hướng lên. Vì rất ít dịch não tủy tuần hoàn theo dòng chảy khối nên đánh giá dòng chảy theo nhịp mạch có thể mô tả phần lớn thủy động học của dịch não tủy [1].

Hình ảnh CHT có độ tương phản cao, hiển thị hình ảnh chi tiết, có khả năng tái tạo 3D giúp ích nhiều cho việc chẩn đoán. Bên cạnh việc đánh giá giải phẫu và sự thay đổi của nhu mô não, màng não trong các bệnh lý nội sọ, CHT còn giúp đánh giá dòng chảy dịch não tủy. Kỹ thuật CHT tương phản pha có thể thu được tín hiệu từ các cấu trúc chuyển động theo một hướng chuyên biệt. Kỹ thuật này cung cấp các dữ liệu định tính và định lượng liên quan đến tình trạng dịch não tủy với nhiều ưu điểm như không xâm lấn, không cần chuẩn bị bệnh nhân, không cần tiêm thuốc tương phản từ, thời gian khảo sát ngắn [1].

Trong những thập niên gần đây, PC - MRI ngày càng được áp dụng phổ biến trong hỗ trợ chẩn đoán các bệnh lý rối loạn dòng chảy dịch não tủy [1 - 6]. Đồng thời, kỹ thuật này còn giúp đánh giá trước mổ dị dạng Chiari I hoặc não úng thủy áp lực bình thường, cũng như theo dõi sau mổ các bệnh nhân nội soi mở thông não thất III và đặt shunt não thất - màng bụng. Trên

thế giới, một số nghiên cứu đã cho thấy có sự khác biệt về vận tốc dòng chảy dịch não tủy ở cống não giữa những người bình thường và bệnh nhân não úng thủy thông thương [7 - 10]. Trong nước chỉ có một vài nghiên cứu với cỡ mẫu hạn chế [11, 12]. Để có thể ứng dụng PC - MRI trong đánh giá bệnh lý rối loạn dịch não tủy, cần phải xác định các thông số bình thường.

Trên cơ sở đó, nghiên cứu này bước đầu áp dụng CHT tương phản pha động nhằm mục tiêu: tìm ra giá trị trung bình về các tham số khác nhau của dòng chảy dịch não tủy ở người bình thường như tốc độ đỉnh, tốc độ trung bình, thể tích dòng xuống, thể tích dòng lên, thể tích rỗng, lưu lượng trung bình, diện tích cống não và mối liên quan giữa các tham số này với các nhóm tuổi và giới tính.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

**Đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu của chúng tôi gồm 91 bệnh nhân được khám, điều trị ngoại trú và nội trú tại Bệnh viện Nguyễn Trãi có hình ảnh chụp CHT thường quy bình thường, được tiến hành chụp kỹ thuật CHT tương phản pha đánh giá dòng chảy dịch não tủy.

**Thời gian thực hiện:** Tháng 6 năm 2022 đến tháng 10 năm 2022.

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

**Cỡ mẫu:**

**Công thức cỡ mẫu:**

$$n = (Z_{1-\alpha/2} \times \sigma)^2 / d^2 \geq 88,5$$

**Trong đó:**

$\sigma$ : độ lệch chuẩn ( $\sigma = 1,2$ , theo nghiên cứu của Võ Thị Như Ý và CS)

$d$ : độ chính xác tuyệt đối mong muốn ( $d=0,25$ )

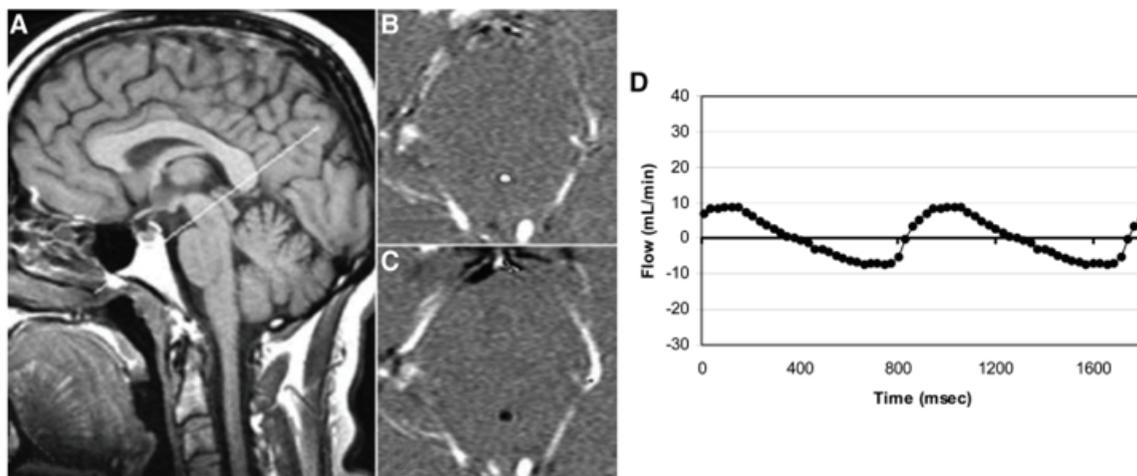
$Z_{1-\alpha/2}$ : tương ứng với mức ý nghĩa thống kê mong muốn ( $\alpha = 0,05$ ;  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ )

Như vậy, cỡ mẫu hay số lượng người cần được đánh giá trong nghiên cứu này tối thiểu là 89 người.

**Kỹ thuật:**

Mỗi bệnh nhân được khảo sát CHT với các chuỗi xung: 3D T1W\_TFE, T2, FLAIR\_SPIR, DWI, SWI, TOF, PC trên máy CHT 1,5 Tesla (Phillip Multiva) tại BV Nguyễn Trãi.

**Hình cắt ngang PC:** định vị vuông góc với phân bóng của cống não trên hình đứng dọc 3D T1W\_TFE, chú ý đảm bảo đường cắt đi qua cống não trên hình cắt ngang, vận tốc VENC: 10 cm/giây, mã hóa hướng dòng chảy: hướng lên (thì tâm trương) → dương, hướng xuống (thì tâm thu) → âm, thời gian khảo sát trung bình khoảng 2 phút.



**Hình 1:** PC - MRI đánh giá dòng chảy dịch não tủy ở cống não

**Thu thập số liệu:**

Hình ảnh PC - MRI được chuyển qua phần mềm QFlow để hậu xử lý. Định lượng dòng chảy dịch não tủy trên những hình ảnh này bằng việc đo vùng quan tâm (ROI).

Hình cắt qua cống não được phóng to đến mức lớn nhất để giảm thiểu sai số do đặt ROI không đúng. Sau đó đặt ROI vào đúng diện tích của cống não, phần mềm sẽ tự động cho ra các thông số: diện tích cống não, tốc độ đỉnh, tốc độ trung bình, thể tích dòng xuống, thể tích dòng lên, thể tích rỗng, lưu lượng trung bình. Chúng tôi đặt ROI 2 lần và lấy giá trị trung bình.

Analysis results	
	ROI1
Stroke volume	0.01 ml
Forward flow vol.	0.03 ml
Backward flow vol.	0.02 ml
Regurgitant fract.	76.70 %
Abs. stroke volume	0.05 ml
Mean flux	0.01 ml/s
Stroke distance	2.30 mm
Mean velocity	2.49 mm/s
Peak velocity	74.58 mm/s
Peak pressure gradient	0.02 mm Hg (k = 4)
Heart Rate	65 bpm
BC	0.00 mm/s

Range results	
	ROI1
Volume inside	0.05 ml
Volume outside	0.00 ml
Maximum velocity	70.44 mm/s
Minimum velocity	-77.67 mm/s

**Hình 2:** Kết quả thông số dòng chảy và diện tích công não

Xử lý số liệu:

Tất cả các dữ liệu được ghi nhận lại từ phiếu thu thập số liệu, nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 23.

Quản lý tài liệu tham khảo bằng phần mềm EndNote X9.

### 3. KẾT QUẢ

**Bảng 1:** Trị số trung bình các thông số dòng chảy

	GTNN	GTLN	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Diện tích công não (mm <sup>2</sup> )	2,1	7,6	3,89	0,99
Tốc độ đỉnh (cm/giây)	1,46	8,57	3,79	1,26
Tốc độ trung bình (cm/giây)	0,19	1,24	0,43	0,16
Thể tích dòng xuống (ml)	0,019	0,095	0,036	0,011
Thể tích dòng lên (ml)	0,007	0,051	0,020	0,008
Thể tích rỗng (ml)	0,001	0,044	0,016	0,009
Lưu lượng trung bình (ml/giây)	0,004	0,076	0,017	0,011

**Bảng 2:** So sánh diện tích công não và thông số dòng chảy dịch não tủy theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Diện tích công não (mm <sup>2</sup> )	Tốc độ đỉnh (cm/giây)	Tốc độ trung bình (cm/giây)	Thể tích dòng xuống (ml)	Thể tích dòng lên (ml)	Thể tích rỗng (ml)	Lưu lượng trung bình (ml/giây)
15 - 24	3,80 ± 1,18	3,83 ± 1,57	0,358 ± 0,146	0,037 ± 0,012	0,017 ± 0,011	0,020 ± 0,009	0,015 ± 0,010
25 - 34	3,51 ± 0,70	3,08 ± 1,36	0,330 ± 0,077	0,031 ± 0,005	0,018 ± 0,005	0,014 ± 0,008	0,012 ± 0,004
35 - 44	3,58 ± 0,75	3,54 ± 0,82	0,423 ± 0,173	0,033 ± 0,008	0,019 ± 0,006	0,015 ± 0,009	0,016 ± 0,008
45 - 54	3,84 ± 1,17	3,88 ± 1,60	0,465 ± 0,220	0,038 ± 0,016	0,020 ± 0,011	0,018 ± 0,011	0,020 ± 0,016
55 - 64	4,30 ± 1,02	4,03 ± 1,20	0,436 ± 0,109	0,039 ± 0,007	0,022 ± 0,006	0,017 ± 0,005	0,019 ± 0,009
≥ 65	4,16 ± 0,60	4,26 ± 0,61	0,486 ± 0,070	0,037 ± 0,006	0,22 ± 0,006	0,015 ± 0,009	0,020 ± 0,005
p*	0,053	0,181	0,171	0,149	0,149	0,534	0,063

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị diện tích công não, tốc độ đỉnh, tốc độ trung bình, thể tích dòng xuống, thể tích dòng lên, thể tích rỗng, lưu lượng trung bình giữa các nhóm tuổi ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3:** So sánh diện tích công não và các thông số dòng chảy dịch não tủy theo giới

	Nam	Nữ	p*
Diện tích công não (mm <sup>2</sup> )	3,9 ± 1,0	3,8 ± 1,0	0,959
Tốc độ đỉnh (cm/giây)	3,80 ± 1,09	3,78 ± 1,40	0,674
Tốc độ trung bình (cm/giây)	0,414 ± 0,185	0,442 ± 0,139	0,129
Thể tích dòng xuống (ml)	0,037 ± 0,011	0,036 ± 0,010	0,377
Thể tích dòng lên (ml)	0,020 ± 0,009	0,020 ± 0,007	0,722
Thể tích rỗng (ml)	0,017 ± 0,009	0,016 ± 0,009	0,481
Lưu lượng trung bình (ml/giây)	0,017 ± 0,013	0,016 ± 0,009	0,371

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giá trị diện tích công não và các thông số dòng chảy dịch não tủy giữa hai nhóm nam và nữ ( $p > 0,05$ ).

#### 4. BÀN LUẬN

Diện tích công não trung bình được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi là  $3,89 \pm 0,99$  mm<sup>2</sup> dao động từ 2,1 tới 7,6 mm<sup>2</sup>, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai giới. Diện tích công não trung bình ở nhóm 55 - 64 tuổi cao hơn nhóm 25 - 34, 35 - 44, 45 - 54 tuổi có ý nghĩa thống kê (giá trị p lần lượt là 0,04; 0,006; 0,024). Trong nghiên cứu của Võ Thị Như Ý và cộng sự (CS), diện tích công não trung bình là  $4,2 \pm 1,2$  mm<sup>2</sup>, ở nam cao hơn ở nữ có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,035$ ), diện tích công não ở nhóm tuổi 25 - 34 nhỏ hơn nhóm  $\geq 75$  và nhóm 15 - 24 có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,027$ ) [11]. Tác giả cho rằng diện tích công não ở nam cao hơn ở nữ vì thể trạng nam thường lớn hơn nữ, điều này không tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với tác giả Zulal Oner và CS, diện tích trung bình công não là 4,38 mm<sup>2</sup>, không có sự khác biệt giữa nam và nữ, diện tích công não ở nhóm 50 - 65 tuổi cao hơn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,002$ ) [13]. Ở nhóm tuổi lớn, diện tích công não cao hơn có thể vì càng lớn tuổi, nhu mô não có xu hướng teo lại, làm rộng khoang não thất và công não.

Thông số tốc độ đỉnh thu được là 3,79 ± 1,26 cm/giây, dao động từ 1,46 đến 8,57 cm/giây, không có sự khác biệt theo giới tính. Tốc độ đỉnh ở nhóm 55 - 64 tuổi cao hơn nhóm 25 - 34 tuổi có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,015$ ). Nhìn

chung, giá trị tốc độ đỉnh dao động khá rộng. Nghiên cứu của Võ Thị Như Ý và CS cho thấy giá trị tốc độ đỉnh là  $3,77 \pm 1,45$  cm/giây và không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi và giới tính [11]. Nghiên cứu của Zulal Oner và CS trên 72 người bình thường cho thấy không có sự khác biệt về tốc độ đỉnh giữa các nhóm tuổi và giới tính [14]. Trong nghiên cứu của tác giả Lê Văn Phước và CS lại có sự tương quan nghịch khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi < 25, 25 - 44,  $\geq 45$  ( $p = 0,002$ ) [12]. Thông số này có sự khác biệt giữa các nghiên cứu và cần được khẳng định rõ hơn trong các nghiên cứu sau.

Tốc độ trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $0,43 \pm 0,16$  cm/giây, dao động từ 0,19 đến 1,24 cm/giây, không có sự khác biệt theo giới tính. Tốc độ trung bình ở nhóm 25 - 34 tuổi thấp hơn nhóm 55 - 64 và nhóm  $\geq 65$  tuổi có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,015$ ; 0,006). Trong các nghiên cứu trước, không có sự khác biệt của tốc độ trung bình theo tuổi và giới tính, các giá trị trung bình được ghi nhận là  $0,503 \pm 0,345$  cm/giây (nghiên cứu của Võ Thị Như Ý và CS) [11],  $0,37 \pm 0,18$  cm/giây (R.Akay và CS) [15],  $0,57 \pm 0,41$  cm/giây (Özka Ünal và CS) [13]. Không giống như tốc độ đỉnh, tốc độ trung bình được tính bằng trung bình cộng của tốc độ dòng chảy trong tất cả các điểm ảnh có trong vùng ROI, do đó diện tích vùng ROI ảnh hưởng tới thông số này. Dòng chảy ở trung tâm công não

sẽ lớn hơn ở ngoại vi, vì thế vùng ROI nhỏ đặt ở trung tâm công não sẽ cho ra giá trị tốc độ trung bình cao hơn, và ngược lại nếu vùng ROI lớn bao gồm cả điểm ảnh tĩnh của nhu mô não xung quanh sẽ đánh giá thấp thông số này [16, 17]. Chính vì phụ thuộc vào kỹ thuật đo vùng ROI, chúng tôi không tìm được nhiều số liệu tham khảo về thông số này. Đây có lẽ là một thông số cần được khảo sát cụ thể hơn trong các nghiên cứu sau này.

Thể tích dòng xuống và thể tích dòng lên trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có khoảng dao động rộng từ 0,019 đến 0,095 ml và 0,007 đến 0,044 ml, trị số trung bình lần lượt là  $0,036 \pm 0,011$  ml và  $0,020 \pm 0,008$  ml. Khi so sánh theo tuổi và giới tính, chúng tôi không tìm thấy bất kỳ sự khác biệt nào. Điều này cũng tương đồng với các nghiên cứu trước [11 - 14]. Thể tích dòng xuống lớn hơn thể tích dòng lên có thể do áp lực của trọng lực.

Thể tích rỗng là hiệu của thể tích dòng xuống và thể tích dòng lên, giá trị trung bình được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi là  $0,016 \pm 0,009$  ml với khoảng dao động từ 0,001 đến 0,044 ml. Giá trị thông số này nhỏ hơn vận tốc dòng lên, thay đổi theo tuổi và giới không có ý nghĩa thống kê. Thông số này ít được ghi nhận trong các nghiên cứu trước. Tác giả Zulal Oner và CS nghiên cứu trên 72 người bình thường cho kết quả thể tích rỗng dao động từ 0,001 đến 0,0047, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo tuổi và giới, khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

Lưu lượng trung bình là thể tích dịch não tủy trung bình chảy qua công não trong một giây, khác với các thông số khác được tính trong một chu kỳ tim. Thông số này có giá trị trung bình là  $0,017 \pm 0,011$  ml/giây, dao động rộng từ 0,004 đến 0,046 ml/giây. Không có sự khác biệt của thông số này theo tuổi và giới tính. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây [11 - 14].

## 5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho ra các thông số dòng chảy dịch não tủy và diện tích công não trên người bình thường: diện tích công não là  $3,89 \pm 0,99$  mm<sup>2</sup>, tốc độ đỉnh là  $3,79 \pm 1,26$  cm/giây, tốc độ trung bình là  $0,43 \pm 0,16$  cm/giây, thể tích dòng xuống  $0,036 \pm 0,011$  ml, thể tích dòng lên  $0,020$

$\pm 0,008$  ml, thể tích rỗng  $0,016 \pm 0,009$  ml, lưu lượng trung bình  $0,017 \pm 0,011$  ml/giây.

Diện tích công não trung bình ở nhóm 55 - 64 tuổi cao hơn nhóm 25 - 34, 35 - 44, 45 - 54 tuổi có ý nghĩa thống kê (giá trị p lần lượt là 0,04; 0,006; 0,024).

Tốc độ đỉnh ở nhóm 55 - 64 tuổi cao hơn nhóm 25 - 34 tuổi có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,015$ ).

Tốc độ trung bình ở nhóm 25 - 34 tuổi thấp hơn nhóm 55 - 64 và nhóm  $\geq 65$  tuổi có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,015$ ; 0,006).

Thể tích dòng xuống, thể tích dòng lên, thể tích rỗng, lưu lượng trung bình không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo tuổi và giới

## 6. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Độ tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi không có độ tuổi  $\leq 14$  tuổi, đây là một trong những hạn chế nghiên cứu bởi nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng có sự khác biệt có ý nghĩa về tốc độ đỉnh giữa nhóm  $\leq 14$  và các nhóm khác [13].

Quá trình chọn mẫu dựa vào lâm sàng và hình ảnh CHT thường quy, chưa có những kiểm tra chặt chẽ để loại trừ các bệnh lý thần kinh và ống sống.

Quá trình ROI tại công não là chủ quan, do một người làm, không thể tránh khỏi sai số.

## 7. HƯỚNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn, nhiều độ tuổi để có thể tìm ra được các thông số có ý nghĩa, độ tin cậy cao hơn. Nghiên cứu trên những bệnh nhân não úng thủy áp lực bình thường hay do tắc nghẽn, theo dõi sau dẫn lưu não thất... bởi đây là hướng nghiên cứu nhằm tìm ra các tham số có giá trị giúp ích cho bác sĩ lâm sàng đề ra các chiến lược điều trị tối ưu cho bệnh nhân này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Battal B, Kocaoglu M, Bulakbasi N, Husmen G, Sanal HT, Tayfun. Cerebrospinal fluid flow imaging by using phase-contrast MR technique. The British journal of radiology. 2011;84(1004):758-765.
2. Ahmad N, Salama D, Al-Haggag M. MRI CSF flowmetry in evaluation of different neurological diseases. Egyptian Journal of Radiology DamascenoNuclear Medicine. 2021;52(1):1-10.

3. Abdelhameed AM, Darweesh EAF, Bedair MH. Role of MRI CSF flowmetry in evaluation of hydrocephalus in pediatric patients. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2017;68(2):1291-1296.
4. Chiang WW, Takoudis CG, Lee SH, Weis-McNulty A, Glick R, Alperin N. Relationship between ventricular morphology and aqueductal cerebrospinal fluid flow in healthy and communicating hydrocephalus. *Investigative radiology*. 2009;44(4):192-199.
5. Elsafty HG, ELAggan AM, Yousef MA, Badawy M. Cerebrospinal fluid flowmetry using phase-contrast MRI technique and its clinical applications. *Tanta Medical Journal*. 2018;46(2):121.
6. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery*, Thieme Medical Publishers. 2016:53-64.
7. Barkhof F, Kouwenhoven M, Valk J, Sprenger M. Quantitative MR flow analysis in the cerebral aqueduct: controls vs communicating hydrocephalus (abstr). *Book of abstracts: Society of Magnetic Resonance in Medicine, Berkeley, CA*. 1990:1-13.
8. Giner JF, Sanz-Requena R, Flórez N, et al. Quantitative phase-contrast MRI study of cerebrospinal fluid flow: a method for identifying patients with normal - pressure hydrocephalus. *Neurología*. 2014;29(2):68-75.
9. Lucic MA, Bjelan M, Ragaji A, et al. Intraaqueductal dynamic phase-contrast MRI CSF flow quantification in the communicative hydrocephalus. *European Congress of Radiology-ECR*; 2013.
10. Luetmer PH, Huston J, Friedman JA, et al. Measurement of cerebrospinal fluid flow at the cerebral aqueduct by use of phase-contrast magnetic resonance imaging: technique validation and utility in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2002;50(3):534-543.
11. Võ Thị Như Ý, Phạm Ngọc Hoa. Giá trị của kỹ thuật PC-MRI trong đánh giá dòng chảy dịch não tủy ở người bình thường và bệnh nhân não úng thủy do xuất huyết khoang dưới nhện. *Điện Quang Việt Nam*. 2020.
12. Lê Văn Phước, Nguyễn Đại Hùng Linh. Đánh giá dòng chảy dịch não tủy ở cống não bằng kỹ thuật cộng hưởng từ. *Điện Quang Việt Nam*. 08/2013 2013; số 13:194-195.
13. Ünal Ö, Kartum A, Avcu S, Etlik Ö, Arslan H, Bora A. Cine phase-contrast MRI evaluation of normal aqueductal cerebrospinal fluid flow according to sex and age. *Diagnostic Interventional Radiology*. 2009;15(4):227.
14. Oner Z, Kahraman AS, Kose E, et al. Quantitative evaluation of normal aqueductal cerebrospinal fluid flow using phase-contrast cine MRI according to age and sex. *The Anatomical Record*. 2017;300(3):549-555.
15. Akay R, Kamisli O, Kahraman A, Oner S, Tecellioglu M. Evaluation of aqueductal CSF flow dynamics with phase contrast cine MR imaging in idiopathic intracranial hypertension patients: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(18):3475-3479.
16. Lee JH, Lee HK, Kim JK, Kim HJ, Park JK, Choi CG. CSF flow quantification of the cerebral aqueduct in normal volunteers using phase contrast cine MR imaging. *Korean journal of radiology*. 2004;5(2):81-86.
17. Kapsalaki E, Svolos P, Tsougos I, Theodorou K, Fezoulidis I, Fountas KN. Quantification of normal CSF flow through the aqueduct using PC-cine MRI at 3T. *Hydrocephalus*. Springer; 2012:39-42.

DOI: 10.59715/pntjimp.2.1.8

## Khảo sát khoảng cách ngồi đùi, vuông đùi ở người Việt Nam trưởng thành bằng Xquang cắt lớp vi tính

Nguyễn Đại Hùng Linh<sup>1</sup>, Nghiêm Phương Thảo<sup>1</sup>, Tạ Minh Sơn<sup>2</sup>, Võ Trần Chí<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh Viện Nguyễn Trãi

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Khảo sát khoảng cách ngồi đùi và các thông số liên quan ở người Việt Nam trưởng thành bằng X quang cắt lớp vi tính nhằm cung cấp các dữ liệu tham khảo cho các nghiên cứu về sau.

**Đối tượng và phương pháp:** 100 đối tượng có hình ảnh cắt lớp vi tính cắt qua hết ụ ngồi, máu chuyển bé, không hoặc có tiêm thuốc tương phản. Khớp háng, bàn chân ở vị trí trung gian trong quá trình khảo sát. Các thông số khoảng cách ngồi đùi, khoảng cách vuông đùi, góc ụ ngồi và góc cổ xương đùi được tiến hành đo đạc trên mặt phẳng trục.

**Kết quả - Kết luận:** Khoảng cách ngồi đùi:  $23,3 \pm 6,0\text{mm}$ ; Khoảng cách vuông đùi:  $16,0 \pm 2,1\text{mm}$ ; Góc ụ ngồi:  $127,49 \pm 4,120$  và góc cổ xương đùi:  $24,10 \pm 4,440$ . Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa khoảng cách ngồi đùi với khoảng cách vuông đùi (Tương quan mạnh,  $r = 0,804$ ). Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa giới tính với khoảng cách ngồi đùi, giữa tuổi với góc cổ xương đùi, giữa khoảng cách ngồi đùi với góc cổ xương đùi (Tương quan không đáng kể).

**Từ khóa:** Khoảng cách ngồi đùi, vuông đùi, góc ụ ngồi, góc cổ xương đùi, bất chẹn.

### Abstract

#### Examination the ischiofemoral - quadratus femoris distance in adult vietnamese by computed tomography

**Objectives:** This study is to measure the ischiofemoral distance (IFD) and related parameters in adult Vietnamese by computed tomography to serve as a reference for future studies on this subject.

**Methods:** This is a retrospective study in which we reviewed 100 subjects who had CT scans through the entire ischial tuberosity, lesser trochanter, with or without contrast media. Hips and the feet in the subject's natural resting position. The parameters of ischiofemoral distance, quadratus femoris distance, ischial angle and femoral neck angle were measured on the axial plane.

**Results - Conclusions:** Ischiofemoral distance:  $23,3 \pm 6,0\text{mm}$ ; Quadratus femoris distance:  $16,0 \pm 2,1\text{mm}$ ; Ischial angle:  $127,49 \pm 4,120$  and Femoral neck angle:  $24,10 \pm 4,440$ . There is a statistically significant positive correlation between ischiofemoral distance and quadratus femoris distance (high positive correlation,  $r = 0.804$ ). There were a statistically significant negative correlation between gender and ischiofemoral distance, between age and femoral neck angle, and between ischiofemoral distance and femoral neck angle (negligible correlation).

**Keywords:** Ischiofemoral distance, quadratus femoris, ischial angle, femoral neck angle, Impingement

Ngày nhận bài:

20/11/2022

Ngày phản biện:

20/12/2022

Ngày đăng bài:

20/01/2023

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Đại Hùng Linh

Email: nghunglinh1977@

gmail.com

ĐT: 0903638782

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau háng là tình trạng lâm sàng thường gặp ở bệnh nhân mọi lứa tuổi mà trong đó chủ yếu ở phụ nữ tuổi trung niên và người lớn tuổi, ít gặp hơn ở nam. Đau háng hai bên gặp 25 - 40% bệnh nhân. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến đau háng đã được báo cáo trong y văn như: Bệnh lý đĩa đệm thắt lưng, hẹp ống sống, viêm bao hoạt dịch, thoái hóa khớp, ung thư..., mà trong đó bất chẹn ngồi đùi (BCNĐ) cũng là một trong những nguyên nhân được đề cập đến. Lâm sàng BCNĐ có thể là đau háng không điển hình, đau mặt sau mông, không khu trú, có thể đau hông lan mặt trong đùi, đau có thể tăng lên khi vận động như gập, dẹt hay xoay trong háng. Không có thăm khám lâm sàng đặc hiệu, do đó việc chẩn đoán vẫn còn là thử thách, dễ nhầm lẫn với các nguyên nhân khác. Sự kết hợp lâm sàng kèm vai trò hỗ trợ quan trọng của các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như: X-quang, chụp cắt lớp vi tính (CLVT) hay cộng hưởng từ (CHT), nhằm xác định chẩn đoán, nguyên nhân và lập kế hoạch điều trị của BCNĐ. Việc điều trị bảo tồn hay phẫu thuật về cơ bản dựa vào thời gian và tình trạng đau, mức độ rối loạn chức năng, sự tổn thương của các cấu trúc. Điều này là quan trọng để tránh các điều trị không đúng và không cần thiết.

Đã có nhiều nghiên cứu nước ngoài đề cập đến vai trò của CHT và một số ít các nghiên cứu về chụp CLVT trong xác định các thông số có giá trị như khoảng ngồi đùi, khoảng vuông đùi, góc nghiêng, góc cổ xương đùi, tổng thể tích cơ vuông đùi, độ phù cơ vuông đùi... trong chẩn đoán BCNĐ. Hiện nay hầu như chưa có nghiên cứu nào được tiến hành tại Việt Nam cũng như sự lưu tâm của các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh về vấn đề này vẫn còn hạn chế. Đó là lý do để chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Khảo sát khoảng cách ngồi đùi, vuông đùi ở người Việt Nam trưởng thành bằng X quang cắt lớp vi tính” với các mục tiêu nghiên cứu:

- Xác định các thông số khoảng cách ngồi đùi, khoảng cách vuông đùi, góc ụ ngồi, góc cổ xương đùi ở người trưởng thành bằng X quang cắt lớp vi tính.

- Khảo sát tương quan của các thông số khoảng cách ngồi đùi, khoảng cách vuông đùi, góc ụ ngồi, góc cổ xương đùi với tuổi, giới tính.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

**Đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu của chúng tôi gồm 100 bệnh nhân (BN) được khám, điều trị ngoại trú và nội trú tại Bệnh viện Nguyễn Trãi có hình ảnh chụp CLVT cắt qua hết ụ ngồi, máu chuyển bé, không hoặc có tiêm thuốc tương phản.

**Thời gian thực hiện:** Tháng 10 năm 2021 đến tháng 10 năm 2022.

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu hàng loạt trường hợp ca

**Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Bệnh nhân là người Việt Nam  $\geq 18$  tuổi, có hình ảnh CLVT ngực - bụng, bụng - chậu, khung chậu, mạch máu chi dưới... cắt qua hết ụ ngồi, máu chuyển bé, không hoặc có tiêm thuốc tương phản trên máy 16 lát cắt của hãng Philips.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân có biểu hiện viêm - nhiễm trùng, u vùng khớp háng, tiền sử chấn thương gây gian máu chuyển liên quan máu chuyển bé. Tiền sử phẫu thuật, viêm xương được mô tả. Các nguyên nhân như bẩm sinh, bệnh lý gân khoeo, tư thế, đùi cong ra (Coxa valga).

**Kỹ thuật:** Khớp háng, bàn chân ở vị trí trung gian trong quá trình khảo sát. Giới hạn trên và dưới của trường khảo sát trong nghiên cứu tùy theo loại chỉ định CT nhưng đảm bảo các lát cắt khảo sát qua hết khung chậu, ụ ngồi, máu chuyển bé.

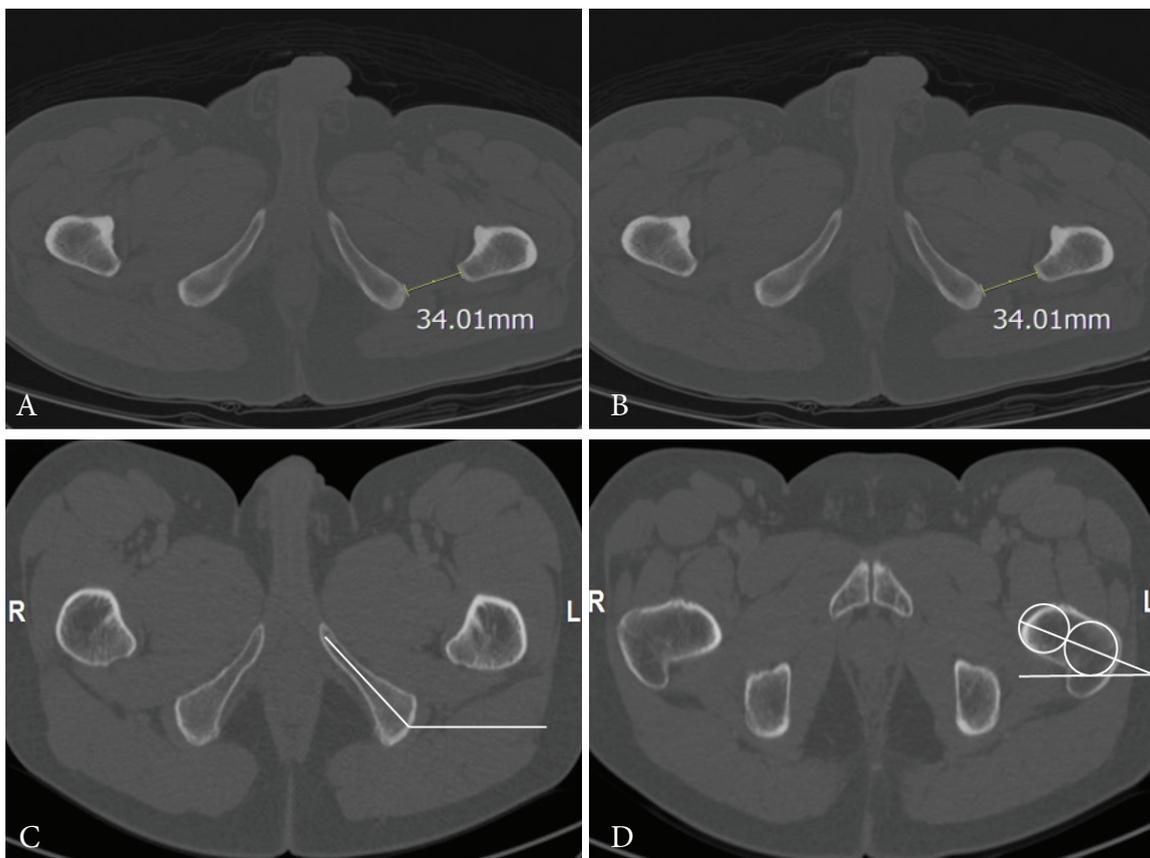
### Thu thập và xử lý số liệu:

- Khoảng cách ngồi - đùi (KCNĐ) (khoảng ngồi đùi): là khoảng trống nhỏ nhất giữa vỏ xương phía ngoài của ụ ngồi và vỏ xương phía trong của máu chuyển bé trên hình mặt phẳng trục (axial).

- Khoảng cách vuông đùi (KCVĐ) (khoảng vuông đùi): là khoảng trống nhỏ nhất giữa bề mặt trên ngoài của gân khoeo và bề mặt sau trong của gân thắt lưng chậu hay máu chuyển bé trên hình mặt phẳng trục (axial).

- Góc ụ ngồi (GUN): là góc giữa trục dài của ngành ngồi mu so với mặt phẳng ngang, được đo trên hình axial.

- Góc cổ xương đùi (GCXD): được đo ở các lát cắt trục ngang mức cổ xương đùi mà không còn thấy phần chỏm xương đùi. Ở ngang mức này, vẽ hai vòng tròn, một ở phía trong và một ở phía ngoài của cổ xương đùi bao phủ toàn bộ vỏ xương phía trước và sau của xương đùi. Sau đó kẻ một đường đi qua điểm giữa của các vòng tròn được vẽ này. GCXD là góc giữa đường thẳng này và mặt phẳng ngang.



A. Đo KCND; B. Đo KCVĐ; C. Đo GUN; D. Đo GCXD

- Tất cả các dữ liệu được ghi nhận lại từ phiếu thu thập số liệu, nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20. Quản lý tài liệu tham khảo bằng phần mềm EndNote X9.

### 3. KẾT QUẢ

#### 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Trong 100 đối tượng nghiên cứu có 49 nam và 51 nữ; Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là tuổi  $49,23 \pm 18,64$ ; tuổi thấp nhất là 18 và cao nhất là 86.

#### 2. Kết quả giá trị các biến số khoảng cách ngồi đùi, khoảng cách vuông đùi, góc ụ ngồi và góc cổ xương đùi

	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình
Khoảng cách ngồi đùi (mm)	16,10	39,10	$23,30 \pm 6,00$
Khoảng cách vuông đùi (mm)	13,00	23,10	$16,00 \pm 2,10$
Góc ụ ngồi (độ)	113,60	138,10	$127,49 \pm 4,12$
Góc cổ xương đùi (độ)	13,20	39,90	$24,10 \pm 4,44$
Tổng	200		

#### 3. Liên quan giá trị các biến số khoảng cách ngồi đùi, khoảng cách vuông đùi, góc ụ ngồi và góc cổ xương đùi giữa hai bên

Bên	Khoảng cách ngồi đùi (mm)	Khoảng cách vuông đùi (mm)	Góc ụ ngồi (độ)	Góc cổ xương đùi (độ)
Phải	$23,3 \pm 6,10$	$16,0 \pm 2,10$	$126,93 \pm 3,91$	$24,22 \pm 4,65$
Trái	$23,4 \pm 6,00$	$16,0 \pm 2,10$	$128,05 \pm 4,27$	$24,05 \pm 4,25$

Bên	Khoảng cách ngồi đùi (mm)	Khoảng cách vuông đùi (mm)	Góc ụ ngồi (độ)	Góc cổ xương đùi (độ)
p	0.907	0.872	0.054	0.172
Tổng	200			

**4. Tương quan giá trị các biến số khoảng cách ngồi đùi, khoảng cách vuông đùi, góc ụ ngồi và góc cổ xương đùi theo giới tính**

Biến số	Hệ số tương quan	p
Khoảng cách ngồi đùi (mm)	- 0,245	0,000
Khoảng cách vuông đùi (mm)	- 0,108	0,127
Góc ụ ngồi (độ)	0,083	0,245
Góc cổ xương đùi (độ)	0,073	0,305

**5. Tương quan giá trị các biến số khoảng cách ngồi đùi, khoảng cách vuông đùi, góc ụ ngồi và góc cổ xương đùi theo tuổi**

Biến số	Hệ số tương quan	p
Khoảng cách ngồi đùi (mm)	- 0,003	0,970
Khoảng cách vuông đùi (mm)	0,040	0,572
Góc ụ ngồi (độ)	- 0,129	0,069
Góc cổ xương đùi (độ)	- 0,146	0,040

**6. Tương quan khoảng cách ngồi đùi với các thông số khoảng cách vuông đùi, góc ụ ngồi và góc cổ xương đùi**

Biến số	Khoảng cách ngồi đùi (mm)	
	Hệ số tương quan	p
Khoảng cách vuông đùi (mm)	0,804	0,000
Góc ụ ngồi (độ)	- 0,058	0,416
Góc cổ xương đùi (độ)	- 0,259	0,000

**4. BÀN LUẬN**

1. Kết quả giá trị các biến số khoảng cách ngồi đùi, khoảng cách vuông đùi, góc ụ ngồi và góc cổ xương đùi

- Với mẫu nghiên cứu 100 đối tượng gồm 49 nam và 51 nữ, tuổi trung bình là  $49,23 \pm 18,64$  tuổi, kết quả KCNĐ và KCVĐ thu được trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là  $23,3 \pm 6,0$ mm và  $16,0 \pm 2,1$ mm. Cho đến hiện nay, chưa ghi nhận đề tài nào trong nước nghiên cứu về vấn đề này nên chúng tôi không có số liệu để đối chiếu so sánh. Có nhiều nghiên cứu về kích thước của khoang ngồi đùi (KNĐ) và khoang vuông đùi (KVĐ) trên nhóm chứng và

bệnh nhân có triệu chứng BCNĐ. Chẳng hạn, theo Torriani và cộng sự (cs) KNĐ và KVĐ trên nhóm chứng lần lượt là  $23 \pm 8$ mm,  $12 \pm 4$ mm hay theo Khodair và cs thì kết quả KNĐ và KVĐ trên nhóm chứng là  $20.7 \pm 1.4$ mm,  $15 \pm 0.9$ mm. Tương tự, theo Özdemir và cs là  $25,6 \pm 7,5$ mm,  $15,6 \pm 5,4$ mm. Các kết quả này nhìn chung không khác biệt với nghiên cứu của chúng tôi.

- Một nghiên cứu khác của Bredella và cs cho kết quả lần lượt là  $30.6 \pm 9.3$ mm,  $19.3 \pm 7.1$ mm. Kết quả này tương đối có sự khác biệt với nghiên cứu chúng tôi. Điều này có thể lý giải liên quan đến mẫu nghiên cứu, tác giả tiến hành đo trên CHT hay có thể là các khác biệt

trong mẫu thu thập số liệu về chủng tộc, tư thế bệnh nhân trong quá trình khảo sát.

- Kết quả chúng tôi cũng có sự khác biệt với nghiên cứu của Won và cs trên 517 bệnh nhân có tổn thương hoại tử chỏm một bên thì kết quả đo được KCNĐ của khớp háng không tổn thương đối bên ở nam giới là  $33,2 \pm 9,2\text{mm}$  và ở nữ giới là  $24,33 \pm 8,9\text{mm}$ . Điều này cũng dễ dàng được giải thích là do sự khác biệt của mẫu nghiên cứu giữa chúng tôi và tác giả.

- Theo kết quả của Sussman và cs trên 16 tử thi thì KCNĐ là  $23,5 \pm 4,7\text{mm}$ . Kết quả này lớn hơn và khác biệt với nghiên cứu chúng tôi có thể được lý giải trên cơ sở tác giả tiến hành trên các tử thi với độ tuổi trung bình là 83,6 tuổi và đã cắt bỏ cơ mông lớn. Ngoài ra trong quá trình bảo quản cũng ảnh hưởng đến mô mềm giữa đùi và chậu, sau đó ảnh hưởng đến vị trí khớp háng. Bên cạnh đó 51,7% tử thi có bất thường cơ vuông đùi có lẽ do có tổn thương trước hay do thoái hóa.

- Một số nghiên cứu khác như của Atkins và cs so sánh giữa CHT và CLVT về sự thay đổi thông số KNĐ trong quá trình mang nặng và thay đổi vận động của khớp háng; hay như của Ohnishi và cs nghiên cứu về mối liên quan của KNĐ và các đặc điểm hình thái khớp háng trên CHT giữa bệnh nhân loạn sản khớp háng và bất chẹn đùi ở cổ cung cấp các kết quả giá trị khác nhau. Điều này có thể được giải thích rõ ràng bởi sự thay đổi kết quả các thông số phụ thuộc vào tư thế hay tình trạng bệnh lý của bệnh nhân. Theo nghiên cứu của Hatem và cs tư thế thay đổi của khớp háng sẽ ảnh hưởng lên KCNĐ, chẳng hạn như háng ở tư thế gập, dạng và xoay trong thì KCNĐ tăng lên trong khi đó háng ở tư thế duỗi, khép và xoay ngoài thì KCNĐ giảm xuống.

- Trong nghiên cứu chúng tôi thu được giá trị GUN:  $127,49 \pm 4,12^0$  và GCXĐ:  $24,10 \pm 4,44^0$ . Kết quả của chúng tôi cũng không khác biệt so với các nghiên cứu khác như của Ahmet Akca và cs, trị số GUN và GCXĐ trên nhóm chúng lần lượt là  $127,3 \pm 3,6^0$ ,  $22,2 \pm 10^0$ . Tác giả cũng cho thấy GUN và GCXĐ cao hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân BCNĐ so với nhóm chúng.

2. Liên quan giá trị các biến số khoảng cách ngồi đùi, khoảng cách vuông đùi, góc ụ ngồi và góc cổ xương đùi giữa hai bên

- Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy

không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các thông số KCNĐ, KCVD, GUN và GCXĐ giữa hai bên phải và trái. Điều này cũng được giải thích là mẫu nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên các bệnh nhân bình thường, đã loại trừ các mẫu không đủ tiêu chuẩn theo tiêu chuẩn loại trừ, tư thế bệnh nhân khảo sát trung gian, không chịu ảnh hưởng bởi các yếu tố gây nhiễu như mang nặng, dạng xoay khớp... Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Tuncer và cơ sở mẫu dân số Thổ Nhĩ Kỳ, tiến hành trên 320 đối tượng được chụp CHT, khảo sát 488 khớp háng sau khi đã loại ra khỏi nghiên cứu 152 khớp háng không đánh giá bởi có tiền sử chấn thương, gãy hay đau khớp cần can thiệp phẫu thuật.

3. Tương quan giá trị các biến số khoảng cách ngồi đùi, khoảng cách vuông đùi, góc ụ ngồi và góc cổ xương đùi theo giới tính, tuổi

- Kết quả cho thấy có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa giới tính với KCNĐ (Tương quan không đáng kể,  $r = -0,245$ ;  $p < 0,001$ ). Điều này cũng phù hợp với kết quả của Royo và cs KCNĐ ở nữ là nhỏ hơn so với nam giới ( $r = -0,191$ ;  $p < 0,001$ ;). Bằng cách sử dụng CLVT để đo KCNĐ ở người khỏe mạnh thì kết quả thu được theo nghiên cứu của Hujazi I và cs trên 149 bệnh nhân (298 khớp háng) sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê giữa nam và nữ. Có lẽ sự khác biệt là do cấu trúc giải phẫu khung chậu nữ so với nam giới về cấu trúc của ụ ngồi và góc mu ở nữ là lớn hơn nam giới.

- Nghiên cứu chúng tôi đưa ra kết quả có sự tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa tuổi với GCXĐ ( $p = 0,04 < 0,05$ ), nghĩa là tuổi càng lớn thì GCXĐ càng nhỏ và ngược lại (Tương quan không đáng kể với  $r = -0,146$ ). Hiện tại chúng tôi chưa tìm thấy các nghiên cứu có kết quả tương quan này như nghiên cứu của chúng tôi, có thể ở một số nghiên cứu các xác định GCXĐ khác với nghiên cứu chúng tôi. Tuy nhiên theo nghiên cứu của Ahmet Akca và cs, trị số GUN và GCXĐ lớn hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân BCNĐ so với nhóm chúng với kết quả lần lượt là  $131,6 \pm 5,0^0$  và  $27,9 \pm 8,9^0$  và điều này vẫn có ý nghĩa sau khi chuẩn hóa theo tuổi và giới tính.

- Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa KCNĐ với GCXĐ (Tương quan không

đáng kể) cũng được đưa ra ở nghiên cứu này của chúng tôi. Điều này cũng khá tương đồng với nghiên cứu của Won và cs tiến hành trên 517 bệnh nhân ( $r = - 0.155$ ). Nghiên cứu chỉ ra không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa giới tính với các thông số KCVĐ, GUN và GCXĐ cũng như giữa tuổi với các thông số KCNĐ, KCVĐ và GUN.

- Bên cạnh đó, chúng tôi cũng tiến hành xét tương quan KCNĐ với các thông số KCVĐ, GUN và GCXĐ. Kết quả cho thấy có sự tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa KCNĐ với KCVĐ (Tương quan mạnh với  $r = 0,804$ ) nghĩa là nếu KCNĐ tăng lên thì KCVĐ cũng tăng thêm và ngược lại. Điều này cũng dễ dàng được lý giải dựa trên sự khác biệt về cách xác định KCNĐ và KCVĐ bởi khoảng cách ngò - đùi là khoảng trống nhỏ nhất giữa vỏ xương phía ngoài của ụ ngò và vỏ xương phía trong của mấu chuyễn bé trên hình mặt phẳng trục trong khi đó KCVĐ là khoảng trống nhỏ nhất giữa bề mặt trên ngoài của gân khoeo và bề mặt sau trong của gân thắt lưng chậu hay mấu chuyễn bé trên hình mặt phẳng trục. Nghiên cứu chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Royo và cs tiến hành trên 137 đối tượng với hệ số tương quan thu được là  $r = 0,761$ .

## 5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi trên 100 đối tượng, kết quả thu nhận được:

- KCNĐ là  $23,3 \pm 6,0\text{mm}$ ; KCVĐ:  $16,0 \pm 2,1\text{mm}$ ; GUN:  $127,49 \pm 4,120$  và GCXĐ:  $24,10 \pm 4,440$ .

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các thông số KCNĐ, KCVĐ, GUN và GCXĐ giữa hai bên phải và trái.

- Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa giới tính với KCNĐ (Tương quan không đáng kể với  $r = - 0,245$ ). Không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa giới tính với các thông số KCVĐ, GUN và GCXĐ.

- Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa tuổi với GCXĐ (Tương quan không đáng kể  $r = - 0,146$ ). Không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa tuổi với các thông số KCNĐ, KCVĐ và GUN.

- Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa KCNĐ với KCVĐ (Tương quan mạnh với  $r = 0,804$ ). Có mối tương quan nghịch có ý

nghĩa thống kê giữa KCNĐ với GCXĐ (Tương quan yếu với  $r = - 0,259$ ). Không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa KCNĐ với GUN.

## 6. HẠN CHẾ VÀ HƯỚNG NGHIÊN CỨU TRONG TƯƠNG LAI

- Hạn chế: Do đây chỉ là nghiên cứu bước đầu với cỡ mẫu còn hạn chế là 100 đối tượng hoặc phương pháp đo đạc chúng tôi sử dụng CLVT nên kết quả của chúng tôi có thể có sự khác biệt, không tương đồng với một số nghiên cứu khác. Các báo cáo và nghiên cứu sau hy vọng chúng tôi sẽ đáp ứng được các vấn đề còn tồn tại này.

- Hướng nghiên cứu: Nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn hơn, sử dụng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác như CHT. Bên cạnh đó có thể tiến hành đo đạc ở các tư thế khác nhau như xoay, gập đùi... hay trên các bệnh nhân có biểu hiện BCNĐ, nhằm tìm ra các tham số có giá trị giúp ích cho bác sĩ lâm sàng đề ra các chiến lược điều trị tối ưu cho bệnh nhân này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Akça A, Şafak KY, İliş ED, Taşdemir Z, Baysal T. Ischiofemoral impingement: assessment of MRI findings and their reliability. Acta ortopedica brasileira. 2016;24:318-321.
2. Tosun O, Algin O, Yalcin N, Cay N, Ocakoglu G, Karaoglanoglu M. Ischiofemoral impingement: evaluation with new MRI parameters and assessment of their reliability. Skeletal radiology. 2012;41(5):575-587.
3. Ali AM, Whitwell D, Ostlere SJ. Case report: imaging and surgical treatment of a snapping hip due to ischiofemoral impingement. Skeletal radiology. 2011;40(5):653-656.
4. Finnoff JT, Bond JR, Collins MS, Sellon JL, Hollman JH, Wempe MK. Variability of the ischiofemoral space relative to femur position: an ultrasound study. PM. 2015;7(9):930-937.
5. Khodair SA, Ghieda UE, Elsayed AS. Ischiofemoral impingement syndrome: spectrum of MRI findings in comparison to normal subjects. The Egyptian Journal of Radiology Nuclear Medicine. 2014;45(3):819-824.

6. Lee S, Kim I, Lee SM, Lee JJAorm. Ischiofemoral impingement syndrome. 2013;37(1):143-146.
7. Torriani M, Souto SCL, Thomas BJ, Ouellette H. Ischiofemoral impingement syndrome: an entity with hip pain and abnormalities of the quadratus femoris muscle. American journal of roentgenology. 2009;193(1):186-190.
8. Tuncer K, Polat G, Karaman A, Yılar S, Alper F. Evaluation of Ischiofemoral Space and Quadratus Femoris Space by Magnetic Resonance Imaging. Van Medical Journal. 2019;26(4):475-478.
9. Hujazi I, Jones T, Johal S, Bearcroft P, Muniz-Terra G, Khanduja V. The normal ischiofemoral distance and its variations. Journal of hip preservation surgery. 2016;3(3):197-202.
10. Won H, Lee YK, Lee BS, Park JW, Won S, Koo KH. Normal ischiofemoral distance and its associated factors: computed tomography-based study. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic Related Surgery. 2020;36(1):150-155.
11. Ohnishi Y, Suzuki H, Nakashima H, Murata Y. Radiologic correlation between the ischiofemoral space and morphologic characteristics of the hip in hips with symptoms of dysplasia. American Journal of Roentgenology. 2018;210(3):608-614.
12. Sussman WI, Han E, Schuenke MD. Quantitative assessment of the ischiofemoral space and evidence of degenerative changes in the quadratus femoris muscle. Surgical Radiologic Anatomy. 2013;35(4):273-281.
13. Maraş Özdemir Z, Aydingöz Ü, Görmeli CA, Sağır Kahraman AJEr. Ischiofemoral space on MRI in an asymptomatic population: normative width measurements and soft tissue signal variations. 2015;25(8):2246-2253.
14. Barros AAG, Santos FBGd, Vassalo CC, Costa LP, Couto SGP, Soares ARdGJRB. Evaluation of the ischiofemoral space: a case-control study. 2019;52:237-241.
15. López-Royo MP, Valero-Tena E, Roca MJTBJoR. Anatomical analysis of the pelvis to identify any predisposing anatomical factors for ischiofemoral space pathology: a retrospective study. 2020;93(1108):20190556.
16. Hatem M, Martin RL, Nimmons SJ, Martin HD. Frequency of ischiofemoral space discrepancy when comparing magnetic resonance images of distinct institutions for the same patient. Taylor & Francis; 2021:242-246.

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.9

## Quy trình giải trình tự Sanger chẩn đoán các biến thể đa hình đơn Nucleotide trên gen CLDN-1 liên quan đến bệnh viêm da cơ địa

Lê Dương Hoàng Huy<sup>1,2</sup>, Nguyễn Đoàn Huỳnh Anh Phúc<sup>1</sup>, Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Hóa Sinh - Sinh Học Phân Tử Y Học, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>Trung Tâm Nghiên Cứu Y Sinh - Đơn vị Dịch Vụ, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>3</sup>Trung Tâm Nghiên Cứu Y Sinh - Đơn vị Phân Tử, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

**Giới thiệu:** Tổn thương hàng rào bảo vệ da trong viêm da cơ địa (VDCĐ) có liên quan đến yếu tố di truyền, trong đó các biến thể đa hình đơn nucleotide (SNP) trên gen CLDN-1 mã hóa protein claudin-1 được mô tả có liên quan đến bệnh sinh của VDCĐ. Việc xác định chính xác các biến thể này góp phần thực hiện các nghiên cứu nhằm nâng cao hiệu quả quản lý bệnh nhân VDCĐ, trong đó kỹ thuật giải trình tự Sanger được xem là tiêu chuẩn vàng trong xác định các biến thể.

**Mục tiêu:** Xây dựng quy trình giải trình tự Sanger và khảo sát bốn biến thể rs17501010, rs9290927, rs9290929 và rs893051 trên gen CLDN-1 liên quan đến VDCĐ.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Thiết kế 4 cặp đoạn mồi đặc hiệu cho các biến thể, tối ưu hóa nhiệt độ bắt cặp của phản ứng PCR đa mồi chứa cả 4 biến thể và tối ưu hóa phản ứng giải trình tự Sanger trên hệ thống Applied Biosystems 3500 Series Genetic Analyzer của hãng Thermo Fisher. Áp dụng toàn bộ quy trình giải trình tự Sanger đã tối ưu lên 12 mẫu máu của bệnh nhân VDCĐ nhằm đánh giá thông số kỹ thuật và đặc điểm của các biến thể.

**Kết quả:** Xây dựng thành công quy trình giải trình tự Sanger bao gồm: thiết kế được bốn cặp đoạn mồi khuếch đại đặt hiệu bốn biến thể quan tâm, tối ưu hóa được nồng độ DNA, primer và chu trình nhiệt của phản ứng PCR đa mồi chứa bốn biến thể quan tâm, tối ưu hóa nồng độ DNA đầu vào của phản ứng giải trình tự. Khảo sát được 12/12 mẫu DNA từ bệnh nhân VDCĐ với tất cả kết quả giải trình tự có vị trí nucleotide nằm trong vùng QVB cao.

**Kết luận:** Quy trình có thể đưa vào ứng dụng để xác định biến thể đa hình đơn nucleotide. Đồng thời là các kết quả bước đầu, hứa hẹn ứng dụng kỹ thuật sinh học phân tử để khảo sát các đặc điểm di truyền ở bệnh viêm da cơ địa. Từ đó đưa ra các chiến lược phù hợp để tiếp cận và quản lý bệnh VDCĐ ở Việt Nam.

**Từ khóa:** Giải trình tự Sanger, bệnh viêm da cơ địa, CLDN-1, protein claudin-1.

### Abstract

#### Sanger sequencing process of single nucleotide polymorphisms variants in CLDN-1 genes associated with atopic dermatitis

**Introduction:** Damage to the skin barrier in atopic dermatitis (AD) is related to genetic factors, in which a single nucleotide polymorphism (SNP) variant on the gene CLDN-1 encoding the claudin-1 protein has been described as having related

Ngày nhận bài:

20/11/2022

Ngày phân biện:

20/12/2022

Ngày đăng bài:

20/01/2023

Tác giả liên hệ:

Lê Dương Hoàng Huy

Email: huyldh@pnt.

edu.vn

ĐT: 0783639199

to the pathogenesis of AD. Accurate identification of these variants contributes to the implementation of studies to improve the management of patients with AD, in which Sanger sequencing is considered the gold standard in identifying variants.

**Objective:** Develop Sanger sequencing and investigate variants rs17501010, rs9290927, rs893051 and rs9290929 on related CLDN-1 gene related atopic dermatitis.

**Materials and methods:** Design 4 pairs of primers specific for variants, optimize the pairing temperature of multiplex PCR containing all 4 variants, and optimize Sanger sequencing on Applied Biosystems 3500 Series Genetic Analyzer by Thermo Fisher. Applying the entire optimized Sanger sequencing procedure to 12 blood samples of AD patients to evaluate the specifications and characteristics of the variants.

**Results:** Successfully built Sanger sequencing included: designing four pairs of amplifying primers that signal the four variants of interest, optimizing the concentration of DNA, primer and thermal cycling of the multi - primed PCR reaction containing four variants of interest, optimizing the input DNA concentration of the sequencing reaction. Surveyed 12/12 DNA samples from AD patients with all sequencing results having nucleotide positions in the high QVB region.

**Conclusion:** The procedure is applicable to the identification of single nucleotide polymorphisms. At the same time, these are initial results, promising to apply molecular biology techniques to investigate genetic characteristics in atopic dermatitis. From there, provide appropriate strategies to approach and manage AD in Vietnam.

**Keywords:** Sanger sequencing, atopic dermatitis, CLDN-1, claudin-1 protein.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm da cơ địa (VDCĐ) là một bệnh viêm da mãn tính thường gặp, chiếm 15 - 30% ở trẻ em, 2 - 10% ở người lớn [1]. Cơ chế bệnh sinh của VDCĐ phức tạp, là kết quả của sự tương tác giữa yếu tố di truyền và yếu tố môi trường. Lâm sàng của bệnh đa dạng, thay đổi theo tuổi, tái đi tái lại nhiều lần và điều trị bệnh nhân VDCĐ mức độ trung bình đến nặng còn nhiều khó khăn, thách thức. Trong đó, lớp hàng rào thứ hai bên dưới lớp sừng (lớp hàng rào thứ nhất) là các điểm nối kín (tight junctions) với chức năng khóa kín và kiểm soát con đường vận chuyển giữa hai tế bào thượng bì góp phần quan trọng vào cơ chế bệnh sinh của VDCĐ [2]. Điểm nối kín cấu tạo bởi nhiều protein xuyên màng, giá đỡ và điều hòa khác nhau, trong đó claudin-1 với sự phân bố đa dạng là thành phần được nghiên cứu nhiều nhất [3 - 5]. Gen CLDN1 mã hóa protein claudin-1 có nhiều biến thể di truyền đa hình đơn nucleotid (SNP) cụ thể là rs17501010, rs9290927, rs893051,

rs9290929 đã được nhiều nghiên cứu mô tả mối liên quan với VDCĐ [6 - 9]. Thông tin các SNP này sẽ góp phần vào tối ưu hóa quy trình chẩn đoán, hướng dẫn điều trị và các kế hoạch can thiệp cộng đồng. Từ đó, đặt ra nhu cầu về một công cụ chẩn đoán có độ tin cậy cao nhằm xác định giá trị lâm sàng của các SNPs, cũng như hoạt động chẩn đoán thường quy. Vì vậy, chúng tôi tiến hành xây dựng quy trình chẩn đoán các SNPs trên gen CLDN1 với các mục tiêu sau:

1. Thiết kế các đoạn mồi sử dụng trong quá trình giải trình tự DNA bằng phương pháp Sanger chẩn đoán các biến thể rs17501010, rs9290927, rs893051 và rs9290929.
2. Tối ưu hóa phản ứng PCR đa mồi khuếch đại các đoạn DNA chứa các biến thể nêu trên.
3. Tối ưu lượng DNA đầu vào phản ứng giải trình tự Sanger từ sản phẩm PCR.
4. Đánh giá các thông số kỹ thuật của quy trình vừa xây dựng trên 12 mẫu DNA của người.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu thực nghiệm.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: từ tháng 01/08/2022 đến tháng 15/11/2022, tại Trung tâm Nghiên cứu Y sinh, trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.

Phương pháp nghiên cứu:

Đối tượng nghiên cứu: Các đặc điểm kỹ thuật của thí nghiệm chẩn đoán các SNP bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger, bao gồm: trình tự mỗi khuếch đại đoạn nucleotide có chứa các SNP; chu trình nhiệt phản ứng PCR đa môi khuếch đại đoạn gen cần giải trình tự; lượng DNA đầu vào của phản ứng giải trình tự Sanger, chỉ số chất lượng của Sanger gồm LOR và QVB. Mẫu máu dùng để xây dựng quy trình được lấy từ những người tình nguyện đang làm việc tại Trung tâm Nghiên cứu Y sinh, mẫu dùng để đánh giá quy trình lấy từ bệnh nhân được chẩn đoán VDCĐ theo tiêu chuẩn của Hanifin và Rajka (1980) tại bệnh viện Da liễu TPHCM.

Các bước tiến hành nghiên cứu

1. Lấy máu tĩnh mạch người tình nguyện, ly trích DNA (TopPure Blood DNA Extraction Kit - ABT, Việt Nam) có sử dụng thêm dung dịch ly giải hồng cầu ACK (Ammonium Chloride, Potassium Bicarbonate). Tiêu chí chất lượng cần đạt: nồng độ DNA thu được > 500 ng/ml; độ tinh khiết OD<sub>260/280</sub> từ 1,8 - 2,0.

2. Sử dụng thông tin từ cơ sở dữ liệu của Trung tâm Thông tin Công nghệ Sinh học Quốc gia - NCBI. Trích xuất ra đoạn trình tự gen quan tâm trên bộ gen người (phiên bản GRCh38), sau đó sử dụng nền tảng Primer - BLAST của cơ sở dữ liệu của NCBI để thiết kế hai cặp đoạn môi cho mỗi biến thể rs17501010, rs9290927, rs9290929 và rs893051 trên gen CLDN-1 với các tiêu chí: (1) độ dài môi: 15 - 30 nucleotide, (2) nồng độ GC trong khoảng 40 - 60%, (3) nhiệt độ nóng chảy trong khoảng 57 - 62 độ C, (4) chiều dài đoạn khuếch đại trong khoảng 400 - 1000bp.

3. Xác định tổ hợp các cặp môi từ các cặp môi vừa thiết kế ở mục 2 và chu trình nhiệt bằng phản ứng PCR đa môi (AmpliQa Gold™ 360

kit, ThermoFisher, Hoa Kỳ). Tổ hợp môi và chu trình nhiệt được xem là tối ưu khi: (1) có 4 sản phẩm PCR có độ dài ứng với độ dài đoạn gen được khuếch đại, (2) sản phẩm PCR trên gel điện di (LabChip GX Touch HT Nucleic Acid Analyzer) có đỉnh rõ, (3) không có sản phẩm phụ hoặc tín hiệu nhiễu (đỉnh phụ).

4. Tinh sạch sản phẩm PCR (ExoSAP-IT PCRproduct Cleanup Reagent, Thermo, Hoa Kỳ).

5. Xác định nồng độ DNA từ PCR đa môi của từng SNP để đưa vào giải trình tự với hệ thống SeqStudio Genetic Analyzer 3500 bằng sinh phẩm BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (ThermoFisher, Hoa Kỳ).

6. Tinh sạch sản phẩm bước 5 bằng ethanol và tái huyền phù với dung dịch Hi-Di™ Formamide. Điện di mao quản bằng SeqStudio Genetic Analyzer 3500.

7. Sử dụng phần mềm Sequencing Analysis Software v6.0 và Variant Reporter™ Software v2.0 để đánh giá chỉ số QVB (Quality value of Base - chỉ số ước tính độ chính xác của mỗi nucleotid base được gọi ra) và LOR (Length of Read - khoảng chiều dài dài nhất đọc được không bị gián đoạn của nucleotid). Kết quả được xem là đạt khi: (1) tỉ lệ LOR so với chiều dài thiết kế  $\geq 90\%$ , (2) SNP nằm trong vùng có QVB  $\geq 20$ .

8. Đánh giá lại toàn bộ quy trình với các điều kiện thử nghiệm đã tối ưu từ bước 1 đến bước 7 trên 12 mẫu DNA của bệnh nhân VDCĐ.

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel, phần mềm Sequencing Analysis Software v6.0 và phần mềm Variant Reporter™ Software v2.0.

Đạo đức trong nghiên cứu: Chứng nhận chấp thuận đạo đức trong nghiên cứu y sinh, số 693/TĐHYKPNT-HĐĐĐ ngày 01/07/2022 của Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.

## 3. KẾT QUẢ

### 1. Trình tự các đoạn môi được thiết kế để xác định các SNP

Trình tự các cặp môi thiết kế được trình bày trong bảng 2, thỏa các tiêu chí ban đầu. Sau khi tiến hành các phản ứng tiếp sau, cặp môi nào không đạt hiệu sẽ được thiết kế lại.

**Bảng 1.** Trình tự và đặc điểm các cặp môi đã thiết kế cho 4 SNP quan tâm

STT	Tên biến thể	Tên cặp môi	Trình tự (5' - 3')	Độ dài (nu)	Tm	GC%	Độ dài đoạn gen khuếch đại
1	rs17501010	CLDN1_10F01	CAAAAGTAGGGCACCTCCCAG	20	60.04	60	592
		CLDN1_10R01	AGAATGGTTTCATGGGCTGCT	20	59.97	50	
2		CLDN1_10F02	AAGGCAGAGAGAAGCAGCAG	20	60.04	55	633
		CLDN1_10R02	ACTCACAGATACCCCAACCCT	20	59.58	55	
3		CLDN1_27F01	GACTCAACAAGCCATCCCCA	20	59.96	55	647
		CLDN1_27R01	TGGCCTGTTCCCTGGACAATG	20	60.25	55	
4	rs9290927	CLDN1_27F02	CTGGCCCTGTGATAGGTGTC	20	59.62	60	748
		CLDN1_27R02	TAGCATGATGGGTGAGGTGC	20	59.62	55	
5		CLDN1_29F01	CTTGTCGACTGATGCTTGG	20	59.83	55	604
		CLDN1_29R01	ACAGCACTAGGGTTTGAGCC	20	59.96	55	
6	rs9290929	CLDN1_29F02	AAGAGGCAGCATGGCAGATT	20	60.03	50	467
		CLDN1_29R02	CAGCACTAGGGTTTGAGCCA	20	59.96	55	
7		CLDN1_51F01	GGCCTTCACTCCCTCAACTC	20	60.04	60	490
		CLDN1_51R01	TTGGGCTTCATTCTCGCCTT	20	59.96	55	
8	rs893051	CLDN1_51F02	CCCCAAATCTCGGAATGCCT	20	60.11	55	548
		CLDN1_51R02	GCAGCTGTTGGGCTTCATTC	20	60.11	55	

## 2. Tối ưu hóa phản ứng PCR đa môi khuếch đại các đoạn gen chứa các SNP

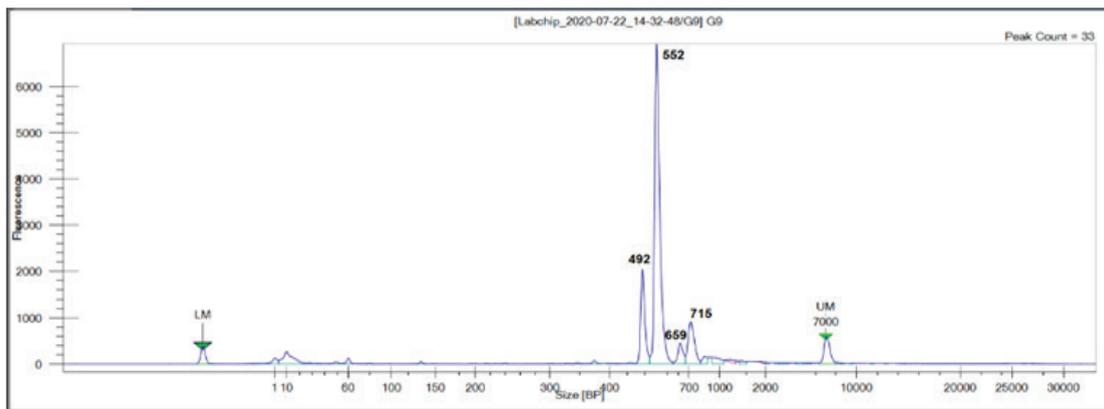
Thực hiện các phản ứng, thay đổi nhiệt độ bắt cặp theo gradient nhiệt độ tăng dần từ nhiệt độ lý thuyết. Từ các dãy gradient nhiệt độ đó chọn ra nhiệt độ tối ưu và điện di các sản phẩm tương ứng bên hình 1.



**Hình 1.** Kết quả điện di gel sản phẩm PCR khuếch đại các cặp đoạn môi đã thiết kế với nhiệt độ tối ưu

Nhận xét: Trong mẻ chạy, với nhiệt độ tối ưu chọn ra được từ dãy gradient, các sản phẩm đều rõ, không có sản phẩm phụ, hiện diện đúng kích thước đã thiết kế. Có thể sử dụng các nhiệt độ này để thực hiện các phản ứng PCR đơn môi.

Thực hiện 16 phản ứng là 16 tổ hợp của 4 cặp đoạn môi, thay đổi các cặp đoạn môi và chu trình nhiệt. Kết quả điện di trên labchip sản phẩm PCR khuếch đại của 1 tổ hợp biến thể được minh họa ở hình 1. Tổng hợp các điều kiện tối ưu hóa PCR của các cặp môi được liệt kê trong bảng 2.



**Hình 2:** Kết quả điện di sản phẩm PCR khuếch đại các biến thể rs17501010, rs9290927, rs9290929 và rs893051 trên gen CLDN-1 bằng các cặp môi CLDN\_10\_01; CLDN\_27\_02; CLDN\_29\_02; CLDN\_51\_02

Nhận xét: Trong mẻ chạy gồm 16 tổ hợp, mẫu có hai điểm đánh dấu marker gồm điểm đánh dấu dưới (LM, Lower Marker) và điểm đánh dấu trên (Upper Marker) rõ ràng. Các đỉnh sản phẩm rõ, có 4 đỉnh rõ tương ứng với chiều dài khuếch đại đã thiết kế, không có đỉnh phụ.

**Bảng 2.** Tổ hợp các cặp môi và chu trình nhiệt trong phản ứng PCR đa môi

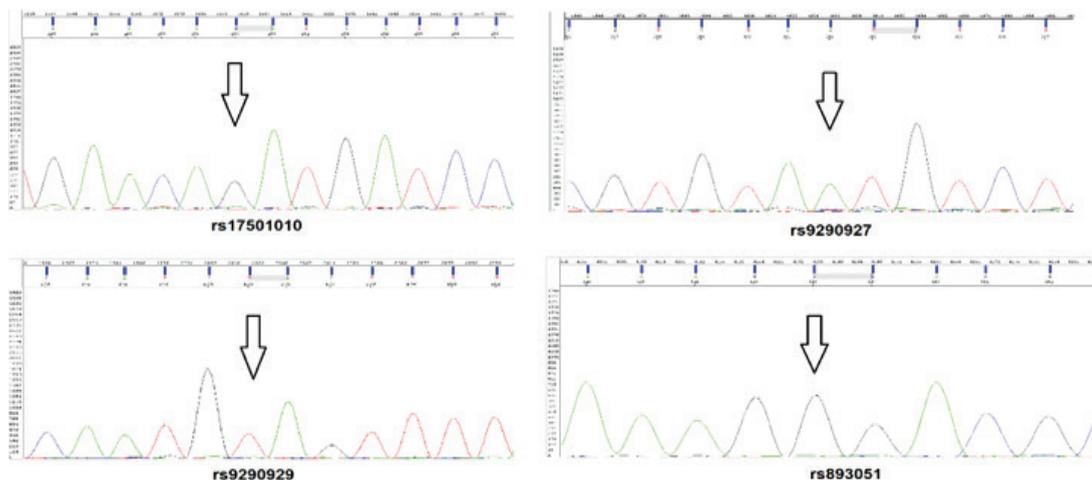
STT	Tên cặp môi	Lượng DNA đầu vào PCR đa môi	Chu trình nhiệt			
			Hoạt hóa thành phần của mix	95	10 phút	01 chu kỳ
1	CLDN1_10_01	50 ng	Biến tính	95	30 giây	35 chu kỳ
2	CLDN1_27_02		Bắt cặp	57	30 giây	
3	CLDN1_29_02		Nối dài	72	60 giây	
4	CLDN1_51_02		Nối dài cuối	72	7 phút	01 chu kỳ

**3. Tối ưu lượng DNA đầu vào phản ứng giải trình tự Sanger từ sản phẩm PCR.**

Thực hiện giải trình tự với các với sản phẩm PCR đa môi, có thay đổi lượng DNA đầu vào với từng SNP để được. Kết quả lượng sản phẩm PCR đầu vào tối ưu cho phản ứng giải trình tự được thể hiện qua bảng 3. Một số hình ảnh giải trình tự được thể hiện ở các hình 2.

**Bảng 3.** Trình tự đoạn môi và lượng DNA tối ưu của từng SNP

STT	Tên SNP	Trình tự đoạn môi sử dụng để giải trình tự	Lượng DNA đầu vào của mỗi phản ứng giải trình tự
1	rs17501010	CAAAGTAGGGCACCTCCCAG	10 - 12 ng
2	rs9290927	TAGCATGATGGGTGAGGTGC	5 - 6 ng
3	rs9290929	CAGCACTAGGGTTTGAGCCA	5 - 6 ng
4	rs893051	GCAGCTGTTGGGCTTCATTC	5 - 6 ng



**Hình 3:** Kết quả giải trình tự Sanger bốn biến thể rs17501010, rs9290927, rs893051 và rs9290929 trên gen CLDN-1 với nồng độ DNA đầu vào đã tối ưu hóa. (Mũi tên chỉ vị trí của SNP, nucleotide tại vị trí này hiện diện rõ, không quan tâm là nucleotide gì).

Nhận xét: Đây là mẫu DNA của người tình nguyện, hình ảnh các đỉnh tín hiệu rõ ràng, không có tín hiệu nhiễu. Tại vị trí của biến thể đa hình (vị trí mũi tên), có đỉnh tín hiệu rõ ràng, không có tín hiệu nhiễu làm sai lệch kết quả. QVB đều  $\geq 20$ .

**4. Đánh giá quy trình giải trình tự trên 12 mẫu DNA bệnh nhân VDCĐ**

Thực hiện giải trình tự với các thông số thí nghiệm tối ưu đã xác định để phân tích 4 biến thể quan tâm trên mẫu DNA của 12 mẫu DNA, dựa trên các tiêu chí đã mô tả. Kết quả các chỉ số trung bình được thể hiện qua bảng 4, các chỉ số của từng mẫu được thể hiện chi tiết qua bảng 5 trong phần phụ lục.

**Bảng 4.** Kết quả đánh giá quy trình giải trình tự Sanger trên 12 mẫu

Tên SNP	LOR so với chiều dài đoạn thiết kế	Trung bình vị trí SNP có QVB $\geq 20$	Trung bình vị trí bắt đầu có QVB $\geq 20$	Trung bình vị trí kết thúc có QVB $\geq 20$	Đánh giá
rs17501010	95,15%	470,92	104,62	559,92	Đạt
rs9290927	96,35%	392,38	102,46	696,00	Đạt
rs9290929	93,79%	172,23	85,92	433,46	Đạt
rs893051	94,71%	353,31	51,15	518,31	Đạt

Nhận xét: Quy trình tối ưu hóa sau khi áp dụng lên các mẫu DNA của bệnh nhân viêm da cơ địa đều cho kết quả giải trình tự đạt chất lượng, tại vị trí các biến thể quan tâm, SNP được xác định rõ.

#### 4. BÀN LUẬN

Trong các kỹ thuật có thể phát hiện các biến đổi đa hình đơn nucleotide, giải trình tự Sanger được xem là tiêu chuẩn vàng. Kỹ thuật này cung cấp một kết quả tin cậy về trình tự của chính đoạn gen hoặc đoạn trình tự đang quan tâm. Đối với những biến thể đa hình đơn nucleotide mới hoặc vừa được mô tả vai trò trên y văn thì việc lựa chọn một kỹ thuật có độ chính xác cao được xem là thiết yếu. Điều này vừa có ý nghĩa về mặt khoa học, vừa được xem là thước đo để phát triển và đánh giá các kỹ thuật khác như qPCR.

Nghiên cứu đã tự thiết kế các cặp mồi cho mỗi SNP quan tâm, có tính đặc hiệu cao thể hiện qua kết quả PCR và giải trình tự. Ưu điểm của việc sử dụng đoạn mồi tự thiết kế là có thể điều chỉnh chiều dài đoạn khuếch đại theo nhu cầu, từ đó có thể tạo ra các phản ứng PCR đa mồi. Việc thiết kế này tạo điều kiện cho nhóm nghiên cứu tối ưu phản ứng PCR đa mồi so với sử dụng đoạn mồi có sẵn từ các nghiên cứu khác, kết quả là nhóm chủ động thiết kế các sản phẩm lệch nhau từ 50 đến 100 nucleotid, điều này sẽ tạo điều kiện cho việc đánh giá các sản phẩm khi thực hiện PCR đa mồi. Mặt khác, các đoạn mồi tự thiết kế sau khi đã kiểm tra chất lượng và xây dựng đúng quy trình chuẩn có thể được sử dụng mà không lo ngại vấn đề bản quyền so với các đoạn mồi đã được công bố trước. Cuối cùng, một quy trình thiết kế mồi chung, với các bước hướng dẫn cụ thể, có thể sử dụng để áp dụng cho các vùng gen hay trình tự quan tâm về sau.

Trong nghiên cứu này, ngoài việc kiểm tra tính đặc hiệu của từng cặp mồi trên gel agarose, với mỗi SNP nhóm thiết kế hai cặp đoạn mồi cho mỗi SNP, với 4 SNP riêng biệt nhóm tạo được

16 tổ hợp các cặp đoạn mồi, để đánh giá kết quả của 16 phản ứng PCR đa mồi một cách chính xác và đặc hiệu hơn, nhóm đã sử dụng hệ thống LabChip GX Touch HT Nucleic Acid Analyzer. Kết quả dựa vào đỉnh của biểu đồ để có thể đánh giá sản phẩm của phản ứng PCR đa mồi.

Trong quá trình giải trình tự Sanger trên hệ thống Applied Biosystems 3500 Series Genetic Analyzer của hãng Thermo Fisher, chất lượng của sản phẩm giải trình tự được đánh giá thông qua thông số QVB hay còn gọi là Phred quality score. Đây là điểm chất lượng, là thước đo chất lượng của việc xác định các nucleobase được tạo ra bằng cách giải trình tự DNA tự động. QVB  $\geq 20$  có nghĩa là khả năng nucleotide này được đọc không chính xác là 1%. Chúng tôi đã sử dụng thêm chỉ số QVB (Quality value of Base - chỉ số ước tính độ chính xác của mỗi nucleotid base được gọi ra) và LOR (Length of Read - khoảng chiều dài dài nhất đọc được không bị gián đoạn của nucleotid) làm thước đo cho chất lượng chuỗi tổng thể. Việc kết hợp nhiều tiêu chuẩn để đánh giá chất lượng kết quả giải trình tự được xem là thiết yếu. Trong nghiên cứu này ở tất cả các mẫu, chỉ số QVB  $\geq 20$  đều kéo dài và chứa cả SNP quan tâm. Chiều dài LOR luôn được kéo dài hơn 90%.

Áp dụng toàn bộ quy trình sau khi chuẩn hóa lên 12 mẫu DNA của bệnh nhân viêm da cơ địa, kết quả về các thông số kỹ thuật đều đạt các tiêu chí đã đặt ra và không có sự khác biệt với các tiêu chuẩn mà nhà sản xuất khuyến cáo. Cụ thể, đối với chiều dài đoạn khuếch đại, số lượng nucleotide có QVB  $\geq 20$  luôn bao phủ được vùng chứa các SNP cần được gọi, phần nucleotide có chất lượng QVB thấp thường tập

trung ở đoạn đầu và đoạn cuối của phần giải trình tự, không có tình trạng nằm rải rác, không gây mất tính liên tục của chiều dài đoạn trình tự, minh chứng của điều này là chỉ số LOR của tất cả các mẫu đều > 90%. Điều này phù hợp với nguyên tắc giải trình tự Sanger và khuyến cáo nhà sản xuất [10, 11]. Về cường độ tín hiệu thì các nucleotide có chất lượng QVB cao đều có cường độ tín hiệu khá tương đồng nhau, dao động trong khoảng 600 - 1300. Kết hợp với việc tinh sạch mẫu tốt để khử các tín hiệu nhiễu, từ đó làm tăng chất lượng của mỗi nucleotide được xác định. Tín hiệu tại ngay vị trí SNP quan tâm luôn rõ ràng, nếu là đồng hợp thì có 1 loại tín hiệu duy nhất, nếu là dị hợp thì hai đỉnh có độ cao tương đồng, đỉnh đồng vị trí.

Hiện chưa thấy thông tin nào về các biến thể này tại Việt Nam cũng như trong khu vực, Trong tương lai, việc ứng dụng kỹ thuật này sẽ hỗ trợ thu thập các thông tin di truyền dạng SNP trên bệnh nhân VDCĐ nói riêng và các bệnh lý khác.

## 5. KẾT LUẬN

Đã xây dựng và tối ưu quy trình giải trình tự Sanger để xác định biến thể đa hình đơn nucleotide: rs17501010, rs9290927, rs893051 và rs9290929 trên gen CLDN-1. Bước đầu áp dụng quy trình trên người tình nguyện, làm cơ sở cho các khảo sát với cỡ mẫu đại diện giúp tiếp cận và quản lý ở phương diện phân tử bệnh nhân VDCĐ ở Việt Nam.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. McAleer, M., G. O'Regan, and A. Irvine, Atopic dermatitis. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. 2018, Elsevier.
2. Kubo, A., K. Nagao, and M.J.T.J.o.c.i. Amagai, Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. 2012. 122(2): p. 440-447.
3. Bergmann, S., et al., Claudin-1 decrease impacts epidermal barrier function in atopic dermatitis lesions dose-dependently. 2020. 10(1): p. 1-12.
4. Furuse, M., et al., Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier a lesson from claudin-1-deficient mice. 2002. 156(6): p. 1099-1111.
5. Tokumasu, R., et al., Dose-dependent role of claudin-1 in vivo in orchestrating features of atopic dermatitis. 2016. 113(28): p. E4061-E4068.
6. Yu, H.-S., et al., Claudin-1 polymorphism modifies the effect of mold exposure on the development of atopic dermatitis and production of IgE. 2015. 135(3): p. 827-830. e5.
7. Asad, S., et al., The tight junction gene Claudin-1 is associated with atopic dermatitis among Ethiopians. 2016. 30(11): p. 1939-1941.
8. De Benedetto, A., et al., Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. 2011. 127(3): p. 773-786. e7.
9. De Benedetto, A., et al., Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis. 2011. 128(1): p. 242-246. e5.
10. Phred - Quality Base Calling. Retrieved 2011. 02: p. 24.
11. Ledergerber, C. and C. Dessimoz, Base-calling for next-generation sequencing platforms. *Briefings in bioinformatics*, 2011. 12(5): p. 489-497.

**PHỤ LỤC**

**Bảng 5:** Kết quả chi tiết đánh giá quy trình giải trình tự Sanger trên 12 mẫu

Tên SNP	Số TT mẫu	LOR so với chiều dài đoạn thiết kế	Vị trí SNP có QVB $\geq 20$	Vị trí bắt đầu có QVB $\geq 20$	Vị trí kết thúc có QVB $\geq 20$	Đánh giá
rs17501010	ADE01	95,27%	477	103	560	Đạt
	ADE02	96,28%	458	115	546	Đạt
	ADE03	92,91%	456	122	546	Đạt
	ADE04	92,57%	474	102	565	Đạt
	ADE05	95,61%	472	102	562	Đạt
	ADE06	95,27%	473	99	561	Đạt
	ADE07	95,44%	475	100	564	Đạt
	ADE08	95,61%	475	101	564	Đạt
	ADE09	95,78%	472	99	561	Đạt
	ADE10	95,27%	475	102	561	Đạt
	ADE11	96,62%	473	99	564	Đạt
	ADE12	95,44%	470	96	562	Đạt
rs9290927	ADE01	95,99%	392	83	718	Đạt
	ADE02	96,12%	391	106	583	Đạt
	ADE03	96,52%	394	124	656	Đạt
	ADE04	95,59%	387	96	715	Đạt
	ADE05	96,26%	392	107	708	Đạt
	ADE06	96,39%	393	101	721	Đạt
	ADE07	96,39%	393	100	710	Đạt
	ADE08	96,66%	395	107	656	Đạt
	ADE09	96,52%	394	103	710	Đạt
	ADE10	96,79%	395	102	724	Đạt
	ADE11	96,66%	395	102	723	Đạt
			96,39%	392	104	708

Tên SNP	Số TT mẫu	LOR so với chiều dài đoạn thiết kế	Vị trí SNP có QVB $\geq 20$	Vị trí bắt đầu có QVB $\geq 20$	Vị trí kết thúc có QVB $\geq 20$	Đánh giá
rs9290929	ADE01	93,36%	174	83	435	Đạt
	ADE02	93,79%	174	84	435	Đạt
	ADE03	94,86%	178	90	439	Đạt
	ADE04	93,58%	172	83	436	Đạt
	ADE05	94,22%	175	86	436	Đạt
	ADE06	94,00%	175	87	436	Đạt
	ADE07	94,22%	175	86	436	Đạt
	ADE08	91,86%	145	56	406	Đạt
	ADE09	92,93%	170	81	431	Đạt
	ADE10	94,22%	176	85	437	Đạt
	ADE11	93,79%	174	85	435	Đạt
	ADE12	94,22%	175	124	436	Đạt
rs893051	ADE01	94,34%	347	16	517	Đạt
	ADE02	94,53%	407	49	518	Đạt
	ADE03	95,62%	354	34	524	Đạt
	ADE04	94,71%	349	25	519	Đạt
	ADE05	94,53%	348	75	518	Đạt
	ADE06	94,71%	349	81	519	Đạt
	ADE07	94,34%	347	27	517	Đạt
	ADE08	95,07%	351	82	521	Đạt
	ADE09	94,53%	348	75	518	Đạt
	ADE10	94,34%	347	39	517	Đạt
	ADE11	94,89%	350	51	520	Đạt
	ADE12	94,71%	349	80	510	Đạt

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.10

## Khảo sát hệ mạch nông võng mạc và độ dày hắc mạc vị trí dưới hoàng điểm trên bệnh nhân bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch sử dụng SD OCT và OCT Angiography

Đoàn Kim Thành<sup>1</sup>, Trịnh Nguyễn Thúy Vy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Mắt, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>Phòng khám đa khoa, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Xác định sự thay đổi của độ dày hắc mạc vị trí dưới hoàng điểm (SFCT) và mật độ tưới máu của lớp mạch nông võng mạc (%SRVD) trên bệnh nhân bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch bằng SD-OCT và OCT A.

**Đối tượng - phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang, 40 bệnh nhân bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch được chụp SD-OCT và OCT A từ tháng 4/2022 đến tháng 10/2022 tại Bệnh viện Mắt Thành phố Hồ Chí Minh.

**Kết quả:** 40 bệnh nhân được ghi nhận kết quả chụp SD-OCT và OCT A có độ tuổi trung bình  $41,4 \pm 1,62$  tuổi (31 - 45 tuổi); nam 29 (72,5%), nữ 11 (27,5%). Dấu hiệu giảm thị lực gặp phần lớn, thị lực trung bình  $0,33 \pm 0,07$  logMAR. SFCT trung bình của mắt bệnh là  $367,6 \pm 19,0$   $\mu$ m, mắt chứng là  $302,0 \pm 16,6$   $\mu$ m ( $p < 0,05$ ). % SRVD từng vùng được ghi nhận và tính toán chỉ số trung bình cho từng vùng gồm trung tâm, toàn bộ, viền trong và viền ngoài trên bệnh nhân cấp tính, mạn tính và mắt chứng.

**Kết luận:** SD-OCT và OCTA cho kết quả có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê trên SFCT trên mắt có bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch so với mắt chứng trên 40 bệnh nhân được chọn theo những tiêu chí đặt ra. Có thể trong tương lai, OCT A có thể trở thành những cận lâm sàng không xâm lấn hiệu quả cho tiên lượng, định hướng và theo dõi điều trị cho bệnh nhân bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch.

**Từ khóa:** Bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch, SD-OCT, OCT A, độ dày hắc mạc vị trí dưới hoàng điểm, mật độ tưới máu lớp mạch nông võng mạc.

### Abstract

#### Evaluation of the superficial retinal vessel density and the subfoveal choroidal thickness in central serous chorioretinopathy using SD OCT and OCT Angiography summary

**Objective:** To quantitatively assess the changes of subfoveal choroidal thickness (SFCT) and superficial retinal vessel density (% SRVD) in acute and chronic central serous chorioretinopathy (CSC) patients using Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) and Optical Coherence Tomography Angiography (OCT A).

**Method:** Cross - sectional, case - control study on 40 CSC patients in Ho Chi Minh City Eye Hospital from April 2022 to October 2022.

**Result:** A total of 40 subjects (80 eyes) were included in this study, with 33 eyes in acute CSC, 7 eyes in chronic CSC, and 40 eyes in control groups. The mean age was  $41,4 \pm 1,62$  years (ranging from 31 to 45 years). The proportions of male and female patients were 72,5% and 27,5% respectively. The major symptom

Ngày nhận bài:

20/11/2022

Ngày phân biện:

20/12/2022

Ngày đăng bài:

20/01/2023

Tác giả liên hệ:

Đoàn Kim Thành

Email: dkthanh1605@gmail.com

ĐT: 0919239204

was reduced vision, and the mean BCVA is  $0,33 \pm 0,07$  logMAR. Mean SFCT of CSC eyes was  $367,6 \pm 19,0$   $\mu\text{m}$ , which is  $302,0 \pm 16,6$   $\mu\text{m}$  in controls ( $p < 0,05$ ). Mean % SRVD of chronic CSC, acute CSC and controls were recorded and calculated for each regions.

**Conclusions:** In SD-OCT and 6 x 6 - mm OCTA images, varied SFCT and %SRVD were observed in CSC patients and SFCT was found to be changed statistically significant. In the near future, SD-OCT and OCTA could serve as a reliable tool to evaluate different courses of CSC quantitatively.

**Keywords:** Central serous chorioretinopathy, SD-OCT, OCTA, subfoveal choroidal thickness, superficial retinal vessel density.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý hắc võng mạc trung tâm thanh dịch là một bệnh lý thường gặp, đứng thứ tư trong các nguyên nhân bệnh lý của võng mạc gây giảm hoặc mất thị lực phổ biến, sau thoái hoá võng mạc tuổi già, bệnh võng mạc đái tháo đường và tắc tĩnh mạch võng mạc. Tỷ lệ của hắc võng mạc trung tâm thanh dịch là 1/10.000 [3, 4]. Trước đây, việc khảo sát hệ mạch hắc võng mạc thường dựa trên chụp mạch huỳnh quang, tuy nhiên phương pháp này lại có tính xâm lấn và có nguy cơ xảy ra biến chứng. SD-OCT và OCTA là hai phương tiện khảo sát hình ảnh học không xâm lấn mới giúp quan sát tình trạng võng mạc, hắc mạc cũng như mạch máu võng mạc không cần tiêm thuốc nhuộm. OCT lần đầu tiên được giới thiệu bởi nhóm tác giả Micheal R - Hee, Huang và Fujimoto (viện nghiên cứu Massachuset) vào năm 1991 [2]. Từ đây OCT liên tục được nghiên cứu và phát triển. Tuy vậy, những nghiên cứu cung cấp cụ thể thông tin về sự thay đổi của dòng chảy hệ mạch nông võng mạc cũng như sự thay đổi của độ dày hắc mạc vị trí dưới hoàng điểm (SFCT) vẫn còn rất ít. Vậy sự thay đổi này như thế nào trên mắt người Việt Nam bị bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch? Để trả lời phần nào cho câu hỏi trên, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu khảo sát các chỉ số SFCT trung bình và % SRVD trung bình của từng vùng khác nhau trên mắt người có bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch một bên và mắt bình thường, sử dụng SD-OCT và OCT A.

## 2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng

40 bệnh nhân bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch được thực hiện chụp SD-OCT và

OCTA tại khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Mắt Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 4/2022 đến tháng 10/2022.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang.

Các chỉ tiêu nghiên cứu

Tuổi, giới, nghề nghiệp, tiền căn, triệu chứng cơ năng.

Thị lực, dấu hiệu thực thể, các tổn thương trên SD-OCT, độ dày hắc mạc dưới hoàng điểm (SFCT), mật độ tưới máu mạng mạch nông võng mạc tại hoàng điểm (% SRVD).

### 3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Office Excel 2020 và SPSS version 27.0.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực hiện trên 40 trường hợp bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch cấp và mạn tính từ tháng 4/2022 đến tháng 10/2022, trong đó số bệnh nhân nam là 29 bệnh nhân (72,5%), số bệnh nhân nữ là 11 bệnh nhân, chiếm 27,5%, tỷ lệ nam/nữ = 2,64/1. Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là  $41,4 \pm 1,62$  tuổi. Trong đó, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 32 tuổi và bệnh nhân lớn tuổi nhất là 56 tuổi. Nghề nghiệp chủ yếu là cán bộ công chức (nhân viên văn phòng, giáo viên) (75%). Số bệnh nhân không tìm được yếu tố nguy cơ chiếm 47,5% với 19 bệnh nhân.

**Bảng 1.** Đặc điểm dịch tễ

Đặc điểm dịch tễ	Tần số	Tỷ lệ %
Độ tuổi		
< 30 tuổi	0	0
31 - 45 tuổi	35	87,5
> 45 tuổi	5	12,5

Đặc điểm dịch tễ	Tần số	Tỷ lệ %
Giới		
Nam	29	72,5
Nữ	11	27,5
Nghề nghiệp		
Cán bộ công chức	30	75,0
Lao động chân tay	10	25,0
Yếu tố ảnh hưởng		
Không rõ	19	47,5
Stress kéo dài	11	27,5
Hút thuốc lá	8	20,0
Corticosteroids	2	5,0

Thị lực trung bình của 40 mắt nghiên cứu là  $(0,33 \pm 0,07)$  logMAR. Đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có thị lực từ 4/10 đến 7/10. Tỷ lệ bệnh ở mắt phải và mắt trái là tương đương nhau (20 bệnh nhân cho mỗi bên mắt bệnh). Số bệnh nhân cấp tính là 33 (82,5%), mạn tính là 7 (17,5%), triệu chứng thường gặp nhất là nhìn mờ, có ở 29 bệnh nhân (72,5%). Khi soi đáy mắt, hình ảnh bong thanh dịch võng mạc quan sát được trên 22 bệnh nhân (55%).

**Bảng 2.** Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	Tần số	Tỷ lệ %
Thị lực		
8/10 → 10/10	7	17,5
4/10 → 7/10	22	55
≤ 3/10	11	27,5

**Bảng 4.** Trung bình % SRVD ở các thể bệnh

	%SRVD			
	Trung tâm	Toàn bộ	Viền trong	Viền ngoài
Cấp	26,4 ± 3,4	42,8 ± 1,9	43,2 ± 1,9	43,3 ± 1,9
Mạn	25,2 ± 5,8	42,3 ± 2,7	43,8 ± 1,6	42,4 ± 3,2
Chứng	21,2 ± 2,9	42,3 ± 1,5	41,9 ± 1,6	43,2 ± 1,5

Khảo sát trên 40 mắt gồm 33 mắt có bệnh cấp tính, 7 mắt có bệnh mạn tính và 40 mắt bình thường, chụp OCT A 6 x 6 - mm lớp mạch nông võng mạc cho thấy có sự thay đổi mật độ mạch máu lớp nông ở các vị trí khác nhau tại hoàng điểm.

Đặc điểm lâm sàng	Tần số	Tỷ lệ %
Tình trạng bệnh		
Cấp tính	33	82,5
Mạn tính/tái phát	7	17,5
Mắt bệnh		
Mắt trái	20	50,0
Mắt phải	20	50,0
Triệu chứng cơ năng		
Nhìn mờ	29	72,5
Ám điểm	25	62,5
Biến dạng hình	14	35
Thay đổi màu sắc	8	20,0
Triệu chứng thực thể		
Bong thanh dịch VM/ BMST	22	55,0
Bong VM cảm thụ	5	12,5
Xuất tiết	2	5,0
Phù hoàng điểm	0	0,0

Trên SD-OCT và OCT A, có 40 bệnh nhân có bong thanh dịch VM (100%), trong đó, 18 bệnh nhân có kèm bong BMST (45%).

**Bảng 3.** Độ dày vùng hắc mạc dưới hoàng điểm (SFCT)

Tổng	Bệnh	367,6 ± 19,0	p
	Chứng	302,0 ± 16,6	< 0,05

Phép kiểm t-test

Kết quả nghiên cứu cho thấy SFCT trung bình của mắt bệnh là  $367,6 \pm 19,0$  μm và của mắt chứng là  $302,0 \pm 16,6$  μm. Điều này cho thấy SFCT có tăng lên ở mắt bệnh so với mắt còn lại ( $p < 0,05$ ).

#### 4. BÀN LUẬN

Bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch đặc trưng bởi sự xuất hiện một vùng bong thanh dịch của võng mạc cảm thụ ra khỏi lớp BMST. [1] Trước đây, chụp mạch huỳnh quang được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh, tuy nhiên, từ khi SD-OCT được phổ biến rộng rãi hơn, cùng với ưu điểm không xâm lấn và phù hợp với nhiều đối tượng, phương pháp này đã trở thành một công cụ hỗ trợ chẩn đoán hiệu quả. OCT A cũng dần trở thành một phương tiện hữu ích cho những nghiên cứu về hệ mạch máu võng mạc - hắc mạc trong nhiều bệnh lý khác nhau. Đối với bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch, những kết quả thu được trên SD-OCT và OCT A đã cho thấy những sự thay đổi của SFCT và % SRVD.

Khảo sát trên 40 bệnh nhân (80 mắt) gồm 33 mắt có bệnh cấp tính, 7 mắt có bệnh mạn tính và 40 mắt bình thường, kết quả nghiên cứu cho thấy độ dày của hắc mạc vị trí dưới hoàng điểm (SFCT) trung bình của mắt bệnh là  $367,6 \pm 19,0\mu\text{m}$  và của mắt chứng là  $302,0 \pm 16,6\mu\text{m}$ . Điều này cho thấy SFCT có tăng lên ở mắt bệnh so với mắt còn lại ( $p < 0,05$ ). So sánh với công bố trước đó của Massimo Nicolo và cộng sự (2017) [5], SFCT trung bình của mắt bệnh là  $337,0 \pm 57,93\mu\text{m}$ ; SFCT trung bình của mắt chứng là  $211,2 \pm 60,1\mu\text{m}$ , trên mắt không bệnh là  $298,6 \pm 57,87\mu\text{m}$ , p lần lượt là  $p < 0,0001$  và  $p = 0,06$ . Tuy nhiên, sự khác biệt giữa mắt bệnh và mắt còn lại không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này có sự khác nhau giữa hai nghiên cứu có thể do cỡ mẫu có sự khác nhau, cũng như thiết bị chụp nghiên cứu khác nhau. Nghiên cứu của Massimo Nicolo và cộng sự nghiên cứu trên 29 bệnh nhân, dùng phương pháp cận lâm sàng SS-OCT và SS-OCT A.

Khi chụp OCT A (Angiography 6 x 6 - mm) lớp mạch nông võng mạc vùng hoàng điểm, kết quả cho thấy có sự thay đổi mật độ mạch máu lớp nông ở các vùng khác nhau tại hoàng điểm, tuy nhiên cần khảo sát thêm nhiều ca nữa để có thể đưa ra kết luận chính xác về sự khác biệt này.

Bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch là một bệnh lý hắc - võng mạc thường là vô

căn, đặc trưng bởi sự bong thanh dịch lớp tế bào thần kinh vùng hoàng điểm ở cực sau của võng mạc, nhưng hiện nay, nguyên nhân phần lớn được cho là do có sự gia tăng tính thấm của các mao mạch hắc mạc. Khi tiến hành siêu âm Doppler trên các bệnh nhân có bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch, người ta tìm thấy được sự giảm dòng chảy trên các động mạch ở cực sau nhãn cầu, đồng thời tương quan nghịch giữa SFCT và dòng chảy động mạch cực sau cũng được phát hiện. Một số tác giả nghiên cứu cho rằng việc giảm dòng chảy này sẽ gây ra hệ quả tắc nghẽn mạch máu hắc mạc và tăng tính thấm thành mạch.

#### 5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 40 trường hợp bệnh nhân bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch được chụp SD-OCT và OCT A tại Bệnh viện Mắt Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 4/2022 đến tháng 10/2022, chúng tôi nhận thấy đây là hai phương pháp cận lâm sàng không xâm lấn, hiệu quả trong việc khảo sát võng mạc, hắc mạc và hệ mao mạch các lớp của hắc - võng mạc, từ đó có thể tiên lượng, định hướng và theo dõi điều trị cho bệnh nhân bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch, đặc biệt là những bệnh nhân có bệnh mạn tính. Tuy nhiên, cần khảo sát thêm nhiều trường hợp nữa để tính toán và đưa ra kết luận chính xác về sự thay đổi cũng như phân tích tương quan giữa các chỉ số nghiên cứu trên SD-OCT, OCTA và thị lực.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hội nhãn khoa Mỹ. Tập 12: Võng mạc và dịch kính. Giáo trình khoa học cơ sở và lâm sàng. NXB Thanh Niên Hà Nội; 1999:7-16.
2. Huang David, Swanson Eric A., Lin Charles P., et al. Optical Coherence Tomography. Science. 1991/11/22 1991;254(5035):1178-1181. doi:10.1126/science.1957169
3. Kitzmann Anna S., Pulido Jose S., Diehl Nancy N., Hodge David O., Burke James P. The Incidence of Central Serous Chorioretinopathy in Olmsted County,

- Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology*. 2008/01 2008;115(1):169-173. doi:10.1016/j.optha.2007.02.032
4. Wang Maria, Munch Inger Christine, Hasler Pascal W., Prünke Christian, Larsen Michael. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmologica*. 2008/06/28 2008; 86(2):126-145. doi:10.1111/j.1600-0420.2007.00889.x
5. Nicolò Massimo, Rosa Raffaella, Musetti Donatella, Musolino Maria, Saccheggiani Michela, Traverso Carlo Enrico. Choroidal Vascular Flow Area in Central Serous Chorioretinopathy Using Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017/04/05 2017; 58(4):2002. doi:10.1167/iovs.17-21417

DOI: 10.59715/pntj.mp.2.1.11

## Phổ vi khuẩn gây nhiễm trùng bàn chân đái tháo đường và tính đề kháng kháng sinh

Lê Tuyết Hoa<sup>1</sup>, Nguyễn Cao Trí Hiệp<sup>2</sup>, Đỗ Linh Chi<sup>2</sup>, Lê Văn Hoan<sup>2</sup>, Nguyễn Thanh Huyền<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Phương Nam<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Nội, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>Sinh viên Khoa Y, Đại học Quốc gia TP.HCM

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Khảo sát phổ vi khuẩn gây nhiễm trùng bàn chân ở người đái tháo đường, phân theo mức độ nhiễm trùng hoặc bệnh động mạch ngoại biên hay viêm xương và xác định mức độ đề kháng kháng sinh thông dụng.

**Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang trên 50 mẫu bệnh phẩm được lấy chuẩn từ sang thương bàn chân nhiễm trùng ở người bệnh đái tháo đường có kết quả cấy. Định danh vi khuẩn bằng phương pháp thường quy hoặc hệ thống Vitek 2 tự động. Xác định tính nhạy cảm kháng sinh bằng phương pháp khuếch tán đĩa thạch và MIC/E-test.

**Kết quả:** Có 63 loại vi khuẩn được phân lập. Nhiễm khuẩn Gr- (66,7%) gặp nhiều gấp hai lần khuẩn Gr+ (31,7%) và phần lớn nhiễm đơn khuẩn (74%). Các vi khuẩn thường gặp là *E. coli* (20,6%), *Proteus spp.* (19%), *S. aureus* (19%), *K. pneumoniae* (14,3%) và hiếm gặp trực khuẩn Gr- không lên men. Mức độ nhiễm trùng càng nặng thì tác nhân Gr- gặp càng nhiều, nhưng phổ vi khuẩn không khác nhau giữa nhóm viêm xương và không viêm xương, giữa nhóm có bệnh động mạch ngoại biên và không bệnh động mạch ngoại biên.

*S.aureus* kháng rất cao với clindamycin (83%), ciprofloxacin (75%), vẫn còn nhạy với tobramycine (92%), TMP/SMZ (80%) và vancomycine (67%). Tỷ lệ nhiễm MRSA lên đến 75% trong số các trường hợp nhiễm *S.aureus*

Trực khuẩn Gr- thường gặp còn nhạy với ampicillin nhưng với amoxicillin/clavulanic chỉ còn 67%, với aminoglycoside hay TMP/SMZ chỉ nhạy khoảng 70%, nhạy imipenem 100%. Vi khuẩn Gr- đề kháng cephalosporin thế hệ 3 rất thay đổi (30 - 50%). *E. coli* kháng ciprofloxacin (75%) nhưng *Proteus spp.* hay *K.pneumonia* vẫn nhạy (75%). Các khuẩn Gr- tiết ESBL chiếm 21%.

**Kết luận:** Lựa chọn kết hợp kháng sinh nên dựa vào mức độ nhiễm trùng hơn là có viêm xương hay bệnh động mạch ngoại biên. Không dùng clindamycin để điều trị *S.aureus*, khuyến cáo dùng vancomycin/linezolid do tỷ lệ nhiễm MRSA quá cao. Cần nhắc các kháng sinh khác ngoài imipenem đối với Gr âm vì tỷ lệ kháng thuốc rất thay đổi.

**Từ khóa:** Nhiễm trùng bàn chân đái tháo đường, phổ vi khuẩn, đề kháng kháng sinh

Ngày nhận bài:

20/11/2022

Ngày phản biện:

20/12/2022

Ngày đăng bài:

20/01/2023

Tác giả liên hệ:

Lê Tuyết Hoa

Email:

letuyethoa@gmail.com

ĐT: 0913156131

### Abstract

#### Bacteria profile and the antibiotic resistance in diabetic foot infections

**Objectives:** The aim of the study was to investigate the bacteria profile of diabetic foot infection and to assess the antimicrobial resistance pattern.

**Methods:** The cross - sectional study included 50 samples with positive culture results. Microorganisms were identified by the routine method or the automated Vitek 2 system. The antibiotic resistance was also determined by agar perfusion disc and MICE/E-test.

**Results:** A total of 63 microbial species were isolated. Negative - Gr bacteria were found twice as many as positive Gr microorganisms (66.7% vs. 31.7%). The common bacteria species were *E. coli* (20.6%), *Proteus spp.* (19%), *S. aureus* (19%), and *K. pneumonia* (14.3%). Non - fermented negative - Gr bacilli were rarely recognized. The more severe the infection grade the high frequency infected with negative bacilli. Bacteria species were isolated in the wounds with osteomyelitis or in the ischemic ulcers undifferent from the whole 63 microorganisms.

*S.aureus* showed very high resistance to clindamycin, and ciprofloxacin, but still high sensitivity to tobramycin, TMP/SMZ, and vancomycin. The rate of MRSA isolation was up to 75% among isolated *S.aureus*.

Most negative - Gr species were highly sensitive to ampicillin but the sensitivity rate was 60% - 70% to amoxicillin/clavulanic, aminoglycoside or TMP/SMZ. The most effective antibiotic against negative bacteria was imipenem (100%). The resistance to 3rd generation cephalosporin was found changeable (30 - 50%). *E. coli* was resistant to ciprofloxacin up to 75% but *Proteus spp.* or *K.pneumonia* was still sensitive to the antibiotic (75%). The negative-Gr ESBL was 21%.

**Conclusions:** Reasonable use of antibiotics for initial treatment should be favored based on infection grade than the presence of osteomyelitis or peripheral artery disease. We recommend not indicating clindamycin for *S.aureus* infection and should take vancomycin /linezolid. For negative Gr infection, with the exception of imipenem, the other antibiotics are cautiously considered because of the inconstant resistant pattern.

**Key words:** Diabetic foot infection, bacteria profile, antibiotic resistance.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng bàn chân là biến chứng thường gặp ở người bệnh đái tháo đường (ĐTĐ). Ở nước ta tỉ lệ nhiễm trùng ở các vết loét bàn chân rất cao làm tăng nguy cơ đoạn chi. Kiểm soát nhiễm trùng đòi hỏi kiểm soát tốt đường huyết, đánh giá đầy đủ về sang thương, nhận diện vi khuẩn gây bệnh và lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm. Kháng sinh được khởi trước khi có kết quả cấy và kháng sinh đồ, vì vậy hiểu rõ phổ vi khuẩn của nhiễm trùng bàn chân ĐTĐ rất quan trọng. Năm 2016 Khoa Nội Tiết bệnh viện Nguyễn Tri Phương đã báo cáo phổ vi khuẩn gây nhiễm trùng bàn chân (NTBC) [1] và nghiên cứu này là đánh giá định kỳ sau 5 năm. Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định phổ vi khuẩn gây nhiễm trùng bàn chân
2. Khảo sát tính đề kháng kháng sinh với các kháng sinh thông dụng

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu hàng loạt ca, thực hiện tại khoa Nội Tiết BV Nguyễn Tri Phương từ tháng 11/2020 - 08/2021. Chọn mẫu thuận lợi là những bàn chân có nhiễm trùng và cấy mũ hay dịch tiết phân lập được vi khuẩn. Ghi nhận mức

độ nhiễm trùng, tình trạng bệnh động mạch ngoại biên (BĐMNB) và hiện diện viêm xương.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Đái tháo đường típ 2: Theo tiêu chuẩn của ADA 2020 [2] hoặc có dùng thuốc hạ đường huyết  
Đặc điểm của loét bao gồm:

1. Bệnh động mạch ngoại biên: triệu chứng thực thể của thiếu dưỡng bàn chân (mất mạch bàn chân, thiếu dưỡng da và phần phụ của da, da lạnh, vết loét tím đen không chảy máu...) và tắc hẹp động mạch trên siêu âm Doppler chi dưới.

2. Viêm xương: que thăm dò chạm xương kèm X quang có hình ảnh viêm xương.

3. Mức độ nhiễm trùng: Phân độ PEDIS trong nhiễm trùng bàn chân ĐTĐ theo IWGDF/ IDSA 2019 [3]

- Độ 1: Không có dấu hiệu viêm tại chỗ/ toàn thân
- Độ 2: Có ít nhất 2 trong các dấu hiệu sưng, nóng tại chỗ, đỏ da hơn 0,5 cm quanh vết loét, đau tại chỗ, chảy mũ (và loại trừ các nguyên nhân gây viêm khác)
- Độ 3: Không có dấu hiệu đáp ứng viêm toàn thân và nhiễm trùng tại chỗ với quãng đo > 2cm hoặc tổn thương đến mô dưới da, dây chằng, cơ, khớp, xương

• Độ 4: có  $\geq 2$  dấu hiệu đáp ứng viêm toàn thân (SIRS): nhiệt độ  $> 38^{\circ}\text{C}$  hoặc  $< 36^{\circ}\text{C}$ , nhịp tim  $> 90$  lần/phút, nhịp thở  $> 20$  lần/phút hoặc  $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ , bạch cầu  $> 12.000/\text{mm}^3$  hoặc  $< 4.000/\text{mm}^3$  hoặc có  $> 10\%$  tế bào non.

Phương pháp lấy mẫu: phết dịch tiết mủ sâu sau khi làm sạch vết thương với nước muối sinh lý. Mẫu được chuyển đến khoa vi sinh trong vòng 1 giờ.

Phương pháp cấy định danh vi khuẩn Môi trường BA (Blood Agar), hoặc MC (MacConkey Agar) được dùng nuôi cấy vi khuẩn (VK). Điều chế môi trường nuôi cấy theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nhận diện vi khuẩn bằng phương pháp sinh hóa (hệ thống Vitek 2 tự động). Không cấy định danh vi khuẩn yếm khí. Đánh giá độ nhạy cảm với kháng sinh của vi khuẩn hiếu khí

bằng phương pháp khuếch tán đĩa Kirby của Bauer trên các đĩa thạch Muller - Hinton. Đề kháng methicillin của *Staphylococcus aureus* được thực hiện bằng kỹ thuật khuếch tán đĩa bằng môi trường thạch Mueller - Hinton chứa 4% NaCl với 1  $\mu\text{g}$  đĩa oxacillin. Kháng vancomycin được phát hiện sơ bộ bằng 30  $\mu\text{g}$  đĩa vancomycin và được xác nhận thêm bằng xét nghiệm HiComb MIC từ HiMedia. Thử nghiệm beta - lactamase phổ rộng (ESBL) bằng sử dụng đĩa ceftazidime (30g) và ceftazidime - clavulanic acid (30g/10g).

Phương pháp xử lý số liệu Tỷ lệ phân lập được một loại VK là số lần cấy được VK đó trên toàn bộ số VK phân lập được. Tính tỷ lệ phần trăm đề kháng kháng sinh (KS) của các VK thường gặp.

### 3. KẾT QUẢ

#### 3.1. Phổ vi khuẩn của 50 bàn chân nhiễm trùng

Nghiên cứu thực hiện trên 50 mẫu cấy dương tính từ 50 sang thương loét. Phân lập được 63 vi khuẩn gồm 43 vi khuẩn Gr- (68,25%) và 20 vi khuẩn Gr+ (31,75%). Có 37 (74%) mẫu đơn khuẩn và 13 (26%) mẫu đa khuẩn.

**Bảng 1.** Các vi khuẩn phân lập từ 50 mẫu bệnh phẩm

Vi khuẩn	Số vi khuẩn phân lập được (n = 63)
<b>Gram dương, n (%)</b>	<b>20 (31,7)</b>
<i>S. aureus</i>	12(19)
<i>Staphylococcus coagulase (-)</i>	1 (1,6)
<i>Streptococcus spp.</i>	5 (7,9)
<i>Enterococcus spp.</i>	2 (3,2)
<b>Gram âm Enterobacterceae, n (%)</b>	<b>42 (66,7)</b>
<i>E. coli</i>	13 (20,6)
<i>Proteus mirabilis/vulgaris</i>	12 (19)
<i>K. pneumonia</i>	9 (14,3)
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1 (1,6)
<i>Citrobacter freundii</i>	4 (6,4)
<i>Enterobacter cloacea</i>	1 (1,6)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (3,2)
<b>Trực khuẩn Gr âm không lên men, n (%)</b>	
<i>Acinetobacter baumanii</i>	<b>1 (1,58)</b>

Phổ VK phổ biến là *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus spp.*, kể đến là *K. pneumoniae*, *Streptococcus spp.* và các *Enterobacter* khác

Trong số các khuẩn Gr+, *Staphylococcus aureus* gặp nhiều nhất 19%, *Streptococcus spp.* 7,9%,

*Enterococcus spp.* 3,2%. Trong số các VK Gr-, *Escherichia coli* và *Proteus spp.* được phân lập nhiều nhất 20,6% và 19%, *Klebsiella pneumonia* 14,3%, *Citrobacter freundii* 6,4%. Chỉ có 1 trường hợp (1,58%) cấy ra *Enterobacteriaceae* không lên men, nhiễm *Acinetobacter baumannii*. Không trường hợp nào nhiễm *Pseudomonas aeruginosa*.

**Bảng 2.** Phân bố vi khuẩn theo nhóm nhiễm đơn khuẩn hoặc đa khuẩn

<b>Đơn khuẩn (n = 37)</b>		<b>Đa khuẩn (n = 13)</b>	
Vi khuẩn Gr dương	15 (40,5)	Phối hợp	
<i>S. aureus</i>	11 (29,7)	<i>S. aureus</i> + Gr-	1 (7,7)
<i>S. coagulase (-)</i>	1 (2,7)		
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (2,7)	<i>Streptococcus</i> + Gr-	4 (30,7)
<i>Enterococcus spp.</i>	2 (5,4)		
Vi khuẩn Gr âm	22 (59,5)	Ít nhất 2 Gr âm	8 (61,5)

Nhiễm đơn khuẩn chiếm đa số (74%), trong đó ưu thế là vi khuẩn Gr- 22 mẫu (59,5%) như *E. coli* và *Proteus spp.* trong khi 15 mẫu Gr+ thì 11 mẫu là *S. aureus* (73,3%). Các mẫu đa khuẩn chiếm 26%, luôn có mặt VKGr-.

### 3.2. Phổ vi khuẩn phân theo đặc điểm của sang thương loét

Theo mức độ nhiễm trùng

Trong 50 bàn chân được lấy mẫu phân lập VK, có 18, 24 và 8 bàn chân nhiễm trùng độ 2, độ 3 và độ 4. Mức độ nhiễm trùng càng nặng thì tỉ lệ nhiễm khuẩn Gr- càng cao.

**Bảng 3.** Tác nhân gây bệnh theo mức độ nhiễm trùng

<b>Vi khuẩn phân lập</b>	<b>PEDIS độ 2 (n = 18)</b>	<b>PEDIS độ 3 (n = 24)</b>	<b>PEDIS độ 4 (n = 8)</b>
<b>Gram dương</b>	<b>9 (47,36%)</b>	<b>9 (26,47%)</b>	<b>2 (20%)</b>
<i>S. aureus</i>	8	3	1
<i>Staphylococcus coagulase (-)</i>	0	1	0
<i>Streptococcus spp.</i>	0	4	1
<i>Enterococcus spp.</i>	1	1	-
<b>Gram âm Enterobacterceae</b>	<b>9 (47,36%)</b>	<b>25 (73,53%)</b>	<b>8 (80%)</b>
<i>E. coli</i>	5	7	1
<i>Proteus spp.</i>	2	7	3
<i>K. pneumonia</i>	2	5	2
<i>Enterobacter agglomerans</i>	0	0	1
<i>Citrobacter freundii</i>		3	1
<i>Enterobacter cloacea</i>		1	
<i>Enterobacter aerogenes</i>		2	
<b>Trực khuẩn Gr- không lên men</b>			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<b>1 (5,26%)</b>		

**Tình trạng viêm xương**

Ghi nhận 17 bàn chân (34%) bị viêm xương. Nhóm viêm xương có 82,4% nhiễm đơn khuẩn và 17,6% nhiễm đa khuẩn, trong khi nhóm không viêm xương các tỉ lệ này là 70% và 30%. Tất cả 17 bàn chân viêm xương đều có BDMNB và PEDIS độ 3 - 4. Nhóm không viêm xương chỉ 10 BN bị BDMNB (30,3%).

**Bảng 4.** Tác nhân gây bệnh theo tình trạng viêm xương

Vi khuẩn phân lập n = 63	Nhóm viêm xương n = 20	Nhóm không viêm xương n = 43	p
Vi khuẩn Gram +, n (%)	5 (25)	15 (34,9)	0,432
Vi khuẩn Gram-, n (%)	15 (75)	28 (65,1)	

Phổ VK không khác nhau giữa hai nhóm viêm xương và không viêm xương.

**Theo bệnh động mạch ngoại biên**

Trên 50 bàn chân có 27 bàn chân (54%) bị BDMNB, gồm 10 trường hợp (37%) hẹp động mạch mức độ trung bình và 17 người (63%) hẹp mức độ nặng.

Những bàn chân có BDMNB nhiễm Gr- dường như nhiều hơn nhóm không có BDMNB (55,8% so với 41,9% dù chưa có ý nghĩa thống kê. Phân tích riêng 17 người có BDMNB nặng, nhiễm VK Gr- lên đến 75% gấp 3 lần số nhiễm VK Gr+ (25%) (số liệu không trình bày).

**Bảng 5.** Tỉ lệ vi khuẩn phân theo tình trạng bệnh động mạch ngoại biên

Vi khuẩn	BDMNB n = 27	Không BDMNB n = 23	p
Gram dương, n = 20	10 (50)	10 (50)	0,597
Gram âm, n = 43	24 (55,8)	18 (41,9)	

**3.3. Đặc tính đề kháng kháng sinh của vi khuẩn**

**Tỉ lệ đề kháng kháng sinh của các cocci Gram dương**

Trong 12 mẫu nhiễm *S. aureus* có 9 MRSA (75%). *S. aureus* kháng hầu hết với clindamycin (83,4%), erythromycin (67%) và penicillin/ampicillin (58%). Đối với các kháng sinh quinolone, 75% kháng ciprofloxacin và 8% kháng levofloxacin. *S. aureus* còn rất nhạy với một aminoglycoside là tobramycin, chỉ đề kháng 8%. *S. aureus* nhạy trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMZ) 80%, nhạy vancomycin 67%.

**Bảng 6.** Tỉ lệ đề kháng kháng sinh của *S. aureus* (n = 12)

<i>S. aureus</i> (n = 12)	Clindamycin	Ampicillin	Erythromycin	Vancomycin	Tobramycin	Ciprofloxacin	Levo-floxacin
n (%)	10(83,4)	7 (58)	8(67)	4(33)	01(08)	9(75)	1(08)

**Bảng 7.** Tỉ lệ đề kháng kháng sinh của *Streptococcus spp.* (n = 5)

<i>Streptococcus spp.</i> (n = 5)	Cefepim	Ampicillin	Tetracyclin	Ery-thromycin	Penicillin	Clari-thromycin	Ceftriaxion	Levo-floxacin
n (%)	1(20)	3 (60)	5(100)	5(100)	1(20)	1(20)	1(20)	1(20)

*Streptococcus spp.* kháng hoàn toàn tetracyclin và erythromycin, đề kháng penicillin, ampicillin đáng kể. So với *S. aureus*, *Streptococcus spp.* nhạy với TMP/SMZ thấp hơn chỉ 40%, nhạy với amoxicillin/ clavulanate 60%. Không có dữ liệu về linezolid do tại BV kháng sinh này chưa ghi nhận kháng thuốc.

*Enterococcus spp.* (n = 2) vẫn còn nhạy ampicillin, cefepime, ceftazidime, imipenem.

Tỉ lệ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn Gram âm thường gặp

**Bảng 8.** Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn Gram âm

	Amox/ Clavu	Ampi- cilline	Ceftaz- idim	Cefo- taxim	Cefe- pim	Tobra- mycin	Gentamy- -cin	Ciprofloxacin	Tetra- cyclin	TMP/ SMZ
<i>E. coli</i> (n = 13), n (%)	7(54)	11(85)	3(23)	7 (54)	4(31)	3(23)	5(38)	8(62)	7(54)	5(38)
<i>Proteus</i> <i>spp.</i> (n = 12), n (%)	4(33)	8(67)	–	4(33)	–	4 (33)	4 (33)	3(25)	11(92)	9(75)
<i>K.</i> <i>pneumonia</i> (n = 9), n (%)	6(67)	9(100)	4(44)	3(33)	2 (22)	3(33)	4(44)	2(22)	4(44)	6(67)

Các khuẩn Gr- đều rất kháng ampicilline, riêng kháng amoxicillin - clavulanic thay đổi từ 33 - 67%. Đề kháng với các cephalosporin thế hệ 3 cũng thay đổi từ 20 - 55%. Các aminoglycosides hay TMP/SMZ chỉ nhạy 70% và với imipenem nhạy 100%.

*Proteus spp* và *K pneumonia* vẫn còn nhạy ciprofloxacin đến 75% nhưng *E.coli* đề kháng đến 62%. Ngược lại *Proteus spp.* và *K. pneumonia* đã kháng TMP/SMZ đến 75% nhưng *E. coli* chỉ kháng thấp hơn (gần 40%).

Trong số các VK Gr-, có 9 VK (21%) tiết ESBL, gồm 5 *E. coli* (38%), 2 *K. pneumonia* (22%) và 2 *Proteus spp.* (17%).

#### 4. BÀN LUẬN

##### 4.1. Phổ vi khuẩn gây nhiễm trùng bàn chân ĐTD

Trên 50 sang thương loét bàn chân có nhiễm trùng đa số ở độ PEDIS 3 - 4 đã phân lập được 63 loại VK. Nhiễm đơn khuẩn vẫn chiếm ưu thế, tương tự kết quả báo cáo 5 năm trước [1] và tương đồng với những cơ sở điều trị Nội Tiết khác tại TP Hồ Chí Minh như 70% tại BV Nhân Dân 115 [4] và 76% tại BV Chợ Rẫy [5]. Tại Anh Quốc, nghiên cứu CODIFI tại 25 cơ sở y tế trên 401 BN có tỷ lệ nhiễm đa khuẩn thấp hơn, chỉ 23% [6]. Nhưng tại Ấn Độ [7] hay khu vực Trung Mỹ - Caribe đa khuẩn chiếm đa số (66% và 57%, tương ứng) [8].

Chúng tôi ghi nhận tác nhân là trực khuẩn Gr- chiếm ưu thế (68,3%) trong khi 5 năm trước Gr+ là ưu thế 60% [1]. Điều này cho thấy phổ VK của NTBC tại BV NTP đã thay đổi theo chiều hướng giống với các cơ sở điều trị khác tại TP Hồ Chí Minh vốn luôn ưu thế là Gr- trong 5 năm qua [4], [5]. Ở nước phát triển có chất lượng điều trị - chăm sóc bàn chân tốt hơn ghi nhận phổ vi khuẩn chủ yếu nhiễm cocci Gr+. Theo y văn, những NTBC mới hoặc tiếp cận cơ sở điều trị sớm thường cấy ra cocci Gr+. chỉ những vết thương hoại tử nhiều ngày hoặc đã dùng KS tại tuyến trước hoặc có kèm BĐMNB mới đa nhiễm thêm Gr- [3].

**Bảng 9.** Vi khuẩn gây NTBC - ĐTD tại khoa Nội tiết của các bệnh viện

	BVCR 2016 [5]	BV 115, 2015 [4]	BV NTP, 2016 [1]	Nghiên cứu này (BV NTP)
Số VK phân lập (n)	118	176	174	63
Gr dương	44,3%	44,3%	59,8%	31,7%
<i>S. aureus</i> (%)	36,6	29,5	43,6	19,0

	<b>BVCR 2016 [5]</b>	<b>BV 115, 2015 [4]</b>	<b>BV NTP, 2016 [1]</b>	<b>Nghiên cứu này (BV NTP)</b>
<i>Streptococcus spp.</i>		6,8	15,5	7,9
<i>Enterococcus spp.</i>		2,3	0,6	3,2
Gr âm	54,6%	55,7%	40,2%	68,3%
<i>E. coli</i> (%)	18	13,6	10,3	20,6
<i>Enterobacter</i>		10,2	7,4	6,4
<i>Proteus spp.</i>		16	8,6	19,0
<i>K. pneumoniae</i>		5,1	7,5	14,3
<i>P. aeruginosa</i>		3,4	4,0	0,0
<i>A. baumannii</i>		4,6	2,3	1,6

Loại VK gây NTBC hàng đầu vẫn là *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *K. pneumoniae* và kế đến là *Streptococcus spp.* *Pseudomonas aeruginosa* rất ít gặp. 50 bàn chân trong nghiên cứu này không nhiễm *Pseudomonas spp* và năm 2016 chỉ có 5,3% nhiễm *P. aeruginosa* [1], còn tại BV Nhân Dân 115 là 1,7% [4] và tỉ lệ tại BV Chợ Rẫy cao hơn (8%) [5]. Loại vi khuẩn nhiễm trùng bàn chân gần như không thay đổi trong 10 năm qua bất kể đơn vị điều trị chuyên khoa nào [1], [4]. [5].

Phổ vi khuẩn ở các nước rất khác nhau. Tại Ấn Độ: nhiễm Gr- rất cao, riêng *P.aeruginosa* đến hơn 20% [7]. Viswanatham ghi nhận nhiễm Gr- gấp 3 lần Gr+ và hầu hết là đa kháng [9]. Không rõ lý do của sự khác biệt, nhưng yếu tố môi trường và khí hậu nóng ẩm, chất lượng quản lý bàn chân ĐTD, lạm dụng kháng sinh, kiến thức và hành vi chăm sóc bàn chân của bệnh nhân ... có thể lý giải được.

Nghiên cứu ghi nhận các trường hợp nhiễm *Staphylococcus* đa số là MRSA (75%). Tỉ lệ này cao hơn số liệu đã được báo cáo vào năm 2016 (chỉ 39,3%) [1] và nhiều hơn của BV Nhân Dân 115 (29,5%) [4] hay BV Chợ Rẫy (37,1%) [5]. Tỉ lệ nhiễm MRSA ở NTBC ĐTD rất thay đổi giữa các quốc gia. Một khi tỉ lệ lưu hành MRSA cao  $\geq 30\%$ , Hướng dẫn đồng thuận hiện khuyến không nên dùng penicillin hay oxacillin, chọn các KS có hiệu quả trên MRSA như vancomycin hay linezolid [3].

#### 4.2. Phổ vi khuẩn theo đặc điểm của sang thương loét

Những loét nhiễm trùng PEDIS độ 2 có tỉ lệ nhiễm Gr+ và Gr- như nhau. Nhưng độ PEDIS cao hơn ghi nhận nhiễm VK Gr- nổi bật đồng thời nhiễm đa khuẩn tăng cao hơn ở sang thương có PEDIS độ 2. Do đó thường phải kết hợp kháng sinh phổ rộng cho những bàn chân nhiễm trùng PEDIS 3 - 4.

Có đến 37% bị viêm xương là quá cao. Nhiễm trùng bàn chân ở người ĐTD rất dễ viêm xương nếu người bệnh đến muộn [3]. Phổ vi khuẩn ở ổ loét kèm viêm xương không khác nhiễm trùng mô mềm và đa số vẫn là Gr- như của tổng mẫu. Vi khuẩn Gr+ tìm thấy đều là *S.aureus*.

Tỉ lệ nhiễm Gr- ở bàn chân có BĐMN (56%) cao hơn bàn chân không BĐMN (42%) nhưng chưa có ý nghĩa thống kê do mẫu nhỏ.

#### 4.3. Tính đề kháng kháng sinh

MRSA nhạy trimethoprim/sulfamethoxazole 100%, vẫn còn nhạy tương đối cao với vancomycine, linezolid và tetracycline, tương tự với nghiên cứu năm 2016 [1]. Vì thế trên lâm sàng có thể sử dụng các KS này điều trị những trường hợp nhiễm trùng mức độ nhẹ - trung bình, nhất là khi chuyển từ chích vancomycine sang uống..

Kết quả nghiên cứu cho thấy *S. aureus* kháng clindamycin đã lên đến 84% trong khi

năm 2016 chỉ kháng 45% [1]. Các BV khác ghi nhận tỉ lệ kháng rất cao, ở BV Chợ Rẫy là 90% [5] và BV Nhân Dân 115 93% [4]. Tình trạng này tương tự ở nhiều quốc gia, Brazil năm 2014 ghi nhận kháng clindamycin 59% [10]. Do vậy không nên chọn KS này cho NTBC đài tháo đường hiện tại.

Đối với các cocci Gr+ không phải *S.aureus* (*Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*), từ 2016 đến nay vẫn kháng hoàn toàn với erythromycin, tetracycline [1].

Các vi khuẩn Gr- hầu hết kháng ampicillin (chẳng hạn *K. pneumonia* kháng 100%) và tetracycline. Chưa ghi nhận kháng imipenem và còn nhạy khá cao với aminoglycoside, đặc điểm này không thay đổi sau 5 năm [1]. Tỉ lệ kháng cephalosporin thế hệ 3 của các *Enterobacterceae* khoảng 30% tăng hơn 5 năm trước chỉ khoảng 11% đến 25% [1] và tỉ lệ kháng TMP/SMZ không thay đổi từ 60 - 80% [1]. Báo cáo từ BV Chợ Rẫy cho thấy *E.coli* kháng cephalosporin cao hơn, đến 87% [5]. Tình trạng kháng cephalosporin của *E.coli* liên quan đến gia tăng chủng đa kháng. Khoa vi sinh trong thời gian nghiên cứu không khảo sát tính đề kháng với piperacillin - tazobactam, một KS được dùng phổ biến trên lâm sàng và theo quan sát vẫn có hiệu quả điều trị.

Đối với kháng sinh nhóm quinolone, dữ liệu về đề kháng levofloxacin của các vi khuẩn Gr- trong nghiên cứu này không đầy đủ nhưng báo cáo năm 2016 *E.coli* nhạy levofloxacin đến 60 - 75% [1]. Hiện *E.coli* đã kháng ciprofloxacin (62%), tỉ lệ này tương tự của 5 năm trước là 72,7%. Các vi khuẩn Gr- khác hiện đã ciprofloxacin 20% so với năm 2016 tỉ lệ này là 30 - 40% [1]. *K. pneumonia* và *Proteus spp.* kháng TMP/SMZ nhiều hơn *E.coli* (75% so với 38%). Kết quả này không khác 5 năm trước [1].

Vi khuẩn Gr- tiết ESBL ghi nhận có 21% khá tương đồng với tỉ lệ 27% của 5 năm trước [1] và *E.coli* luôn là khuẩn đa kháng thuốc chủ yếu (38%), không khác với dữ liệu trước đó (53,3%) [1].

Ưu điểm và hạn chế

Đây là một nghiên cứu cắt ngang với cỡ mẫu nhỏ do tình hình dịch COVID-19 khiến người bệnh khó tiếp cận với chăm sóc nội viện nhưng dữ liệu được thu thập đầy đủ và chính xác. Kết

quả của khảo sát giúp nhận biết những thay đổi kiểu đề kháng KS của tác nhân gây nhiễm trùng bàn chân ĐTĐ theo thời gian. Nghiên cứu còn nhận diện được chủng VK trên các sang thương chuyên biệt dựa trên mức độ nhiễm trùng, hiện diện viêm xương hoặc BĐMNB vốn chưa được đề cập ở các nghiên cứu trước đây.

Một hạn chế của nghiên cứu là chỉ khảo sát VK ái khí hoặc kỵ khí tùy nghi, không cấy kỵ khí như một thực hành thường qui.

## 5. KẾT LUẬN

Nhiễm trùng bàn chân ở người bệnh ĐTĐ tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương do nhiễm đa số *S.aureus* và *E.coli*. Vi khuẩn Gr âm chiếm ưu thế và mức độ nhiễm trùng càng nặng nhiễm khuẩn Gr âm càng cao. Lựa chọn kết hợp các KS nên dựa vào mức độ nhiễm trùng hơn là yếu tố có BĐMNB hay viêm xương. Sau 5 năm, tình trạng nhiễm Gr âm và các khuẩn đa kháng ngày càng tăng. Ngoại trừ imipenem, mức độ đề kháng kháng sinh đối với vi khuẩn Gr âm rất thay đổi, tiếp tục đề kháng ciprofloxacin đáng kể. Nếu nhiễm *S.aureus* không nên dùng clindamycin, nên lựa chọn vancomycin/linezolid. Kết quả của nghiên cứu hữu ích hướng dẫn các bác sĩ lâm sàng lựa chọn kháng sinh phù hợp, tránh lạm dụng kháng sinh mới không cần thiết lại làm tăng chi phí điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Tuyết Hoa (2016) Vi khuẩn định danh từ nhiễm trùng bàn chân đài tháo đường và tính nhạy cảm kháng sinh. Y Học TP Hồ Chí Minh. Phụ bản tập 20\*, Số 2\*:340-347
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2020, 32 (Suppl. S1), S11-S61 [CrossRef]
3. The International Working Group on Diabetic Foot (2019). Guidance on The Diabetic foot. The IWGDF, Caphri Institute, Maastricht, The Netherlands.
4. Mai Trọng Trí (2015) Đặc điểm lâm sàng và vi khuẩn học trên vết loét nhiễm khuẩn bàn chân đài tháo đường. có nhiễm trùng và sự nhạy cảm kháng sinh ban đầu. Luận Văn tốt nghiệp bác sĩ Nội trú chuyên ngành Nội Tiết, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

- 5 Trần Thị Liễu, Nguyễn Thị Bích Đào (2016) Khảo sát vi trùng học của vết loét bàn chân đái tháo đường có nhiễm trùng và sự nhạy cảm kháng sinh ban đầu. Luận Văn tốt nghiệp chuyên khoa II chuyên ngành Nội Tiết. Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, năm 2016
- 6 Lipsky BA, Nelson M (2013) Concordance in DFU Study: The CODIFI Study. *BMJ Open* 3:e002370
- 7 Kumar MS, Lakshmi V, Rajagobalan R (2006) Occurrence of extended-spectrum beta lactasemase among Enterobacteriaceae spp. isolated at a tertiary care institution. *Indian J Med Microbiol* 24:208-211
- 8 Hatipoglu M (2014), “The microbiologic profile of Diabetic Foot Infections in Turkey: a 20 year systemic review” *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 33 (6):871-876
- 9 Sugandhi, P., Prasanth, D. A. (2014). Bacteriological profile of diabetic foot infections. *Nature*, 3(7), pp. 1107-1111.

DOI: 10.59715/pntjimp.2.1.12

## Khảo sát điều kiện, năng lực học tập và nhu cầu hỗ trợ của tân sinh viên năm 2022 tại Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Phùng Đức Nhật<sup>1</sup>, Hồ Nguyễn Anh Tuấn<sup>1</sup>, Hoàng Thị Diễm Phương<sup>1</sup>, Dương Thị Minh Tâm<sup>1</sup>, Trần Huy Hùng<sup>1</sup>, Ngô Quốc Cường<sup>1</sup>, Trần Cao Duy<sup>1</sup>, Trương Công Hòa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

Với mục đích hiểu rõ hơn về các đặc tính cá nhân, điều kiện học tập, năng lực tự học và nhu cầu hỗ trợ của tân sinh viên (SV) nhập học năm 2022 tại trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Nhà trường đã tiến hành nghiên cứu thông qua hình thức khảo sát online với tên đăng nhập là mã sinh viên. Kết quả nghiên cứu cho thấy đa số SV có khả năng tự học, nhưng vẫn còn một bộ phận SV chưa biết và chưa từng được hướng dẫn cách tự học, bên cạnh đó vẫn còn khá nhiều SV chưa có chứng chỉ tin học và ngoại ngữ trước khi vào trường. Từ kết quả trên là cơ sở để Nhà trường cung cấp các hoạt động hỗ trợ, đáp ứng nhu cầu học tập và sinh hoạt cũng như có những điều chỉnh trong chương trình đào tạo, giảng dạy phù hợp nhằm nâng cao chất lượng đào tạo trong dạy và học. Kết quả nghiên cứu là một trong những kênh thông tin về chất lượng đầu vào, nhằm định hướng đào tạo với nguồn lực của trường, phù hợp với SV để từ đó giúp Nhà trường đưa ra các phương pháp giảng dạy thích hợp, bảo đảm đạt chất lượng chuẩn đầu ra cho các SV theo học tại Trường.

**Từ khóa:** Tân sinh viên, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.

### Abstract

#### Survey of the habits, conditions, learning capacity and support demand of new students in 2022 of Pham Ngoc Thach University of Medicine

In order to better understand the personal characteristics, studying conditions, self - study ability, and needed support of freshman (SV) enrolling in 2022 at Pham Ngoc Thach Medical University, the University has conducted the research through an online survey with student's Uni ID as login username. The survey results show that the majority of students have ability to self - study, there are still quite a lot of students who did not learn or guided on self - study. Besides, there are still quite a lot of students who do not have certificates of computer science and foreign languages before enrolling for school. The above results oriented for the University to provide support activities that meet the learning needs and living need as well as to make adjustments in the appropriate training and teaching programs to improve the training quality in teaching and learning. Research results are one of the information channels about input quality, in order to orient training with the school's resources, suitable for students, thereby helping the University to come up with appropriate teaching methods, ensuring achieve the output standard quality for students studying at the University.

**Keywords:** Freshman, Pham Ngoc Thach University of Medicine.

**Ngày nhận bài:**

20/11/2022

**Ngày phân biện:**

20/12/2022

**Ngày đăng bài:**

20/01/2023

**Tác giả liên hệ:**

Hoàng Thị Diễm Phương

**Email:** diemphuongyd93@gmail.com

**ĐT:** 0765580157

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khảo sát sinh viên (SV) đầu vào là một hoạt động cần thiết thực hiện thường quy trong công tác ở các trường đại học, cao đẳng trên cả nước hiện nay. Theo Công văn 1668/QLCL-KĐCLGD ngày 31/12/2019 của Cục Quản lý chất lượng thuộc Bộ Giáo dục Đào tạo, ban hành quy định về kiểm định chất lượng cơ sở giáo dục đại học, việc khảo sát lấy ý kiến các bên liên quan trong đó bao gồm các đối tượng như người học, cựu người học là một trong những hoạt động bắt buộc thực hiện [1]. Với mục đích nâng cao chất lượng và hiệu quả công tác tổ chức đào tạo, cũng như ngày càng hoàn thiện cho công tác bảo đảm chất lượng của Nhà trường, việc khảo sát tân sinh viên sẽ nhằm tiếp thu ý kiến đóng góp của SV, giúp hiểu rõ hơn tâm tư nguyện vọng của người học cũng như đáp ứng những mong muốn, nguyện vọng chính đáng của SV trong thời gian học tập tại Trường. Ngoài ra, việc tiến hành khảo sát đầu vào ở sinh viên cũng nhằm đảm bảo lợi ích, tạo điều kiện để người học được bày tỏ ý kiến, quan điểm cá nhân của bản thân.

Tại Việt nam, thực tế nhiều trường đại học, cao đẳng đã triển khai tốt hoạt động này. Với tỷ lệ phản hồi là 59,43%, kết quả khảo sát lấy ý kiến phản hồi của sinh viên nhập học về công tác tuyển sinh, đón tiếp và nhập học của trường Đại học Tây Nguyên năm 2021 cho thấy: 41,7% SV chọn trường do yêu thích bản thân; 60,2% SV cho rằng bản thân yêu thích ngành học đã trúng tuyển. Về những mong muốn khi học tại trường, SV cho rằng có việc làm đúng với ngành học chiếm tỷ lệ cao nhất (82,8%) kế đến là sinh viên mong muốn nắm vững chuyên môn và kỹ năng thực hành chiếm 76,4% [2]. Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia - Hồ Chí Minh (HCM) cũng tiến hành thường quy hàng năm khảo sát lấy ý kiến của tân sinh viên về hoạt động hướng nghiệp, tư vấn tuyển sinh và tìm hiểu mức độ sẵn sàng của tân sinh viên đối với ngành học, trường học [3] hay Trường Đại học Nông Lâm TP.HCM, Đại học Ngoại Thương Hà Nội, Đại học Giao Thông Vận tải cũng tiến hành khảo sát trên đối tượng là tân sinh viên để tìm hiểu thực trạng công tác tuyển sinh, nhập học tại cũng như tìm hiểu nhu cầu và kỳ vọng của SV [4, 5, 6].

Việc tiến hành khảo sát không chỉ được thực hiện ở các trường đại học, cao đẳng trong nước mà các trường trên thế giới cũng tiến hành thực hiện hoạt động này. Hằng năm Viện Công nghệ Massachusetts tiến hành khảo sát trực tuyến đối với tân sinh viên về một loạt các chủ đề bao gồm đặc điểm nhân khẩu học, kỳ vọng về trải nghiệm đại học, kinh nghiệm ở trường trung học, mục tiêu bằng cấp và kế hoạch nghề nghiệp, tài chính đại học, thái độ, giá trị và mục tiêu cuộc sống, và lý do theo học đại học với tỷ lệ trả lời câu hỏi là 76%. Kết quả của khảo sát này cho thấy SV rất quan tâm đến vấn đề được học thực tập (84%) và có đến 88% SV cho rằng mong muốn nhà trường có thể giúp cho họ cơ hội được khám phá và theo đuổi mục tiêu của bản thân [7]. Hay trường Đại học Bang NC ở Mỹ cũng tiến hành khảo sát tân sinh viên hằng năm. Cuộc khảo sát thu thập thông tin về các yếu tố ảnh hưởng đến quyết định đăng ký và theo học tại Đại học Bang NC; kinh nghiệm nộp đơn và nhập học; mục tiêu, sở thích và kỳ vọng trong những năm đại học; và đặc điểm nhân khẩu học và nền tảng gia đình [8].

Như vậy, việc tiến hành khảo sát đầu vào ở tân sinh viên là có cơ sở pháp lý và cơ sở thực tiễn. Đây là công việc cần thiết và được tiến hành thực hiện thường quy nhằm đảm bảo chất lượng trong giáo dục và đào tạo của Nhà trường.

Một trong những triết lý giáo dục của Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch (ĐHYKPNT) là “Lấy người học làm trung tâm”, nên Trường đã tổ chức mọi hoạt động của mình xoay quanh việc công tác phục vụ chất lượng tốt nhất cho người học. Vì thế, Trường càng cần phải chủ động có kênh thông tin để góp phần đo lường chất lượng đào tạo của mình, đó là kênh lấy ý kiến phản hồi của SV.

Nghiên cứu này nhằm mục đích tổng kết, phân tích các ý kiến phản hồi của tân sinh viên của Trường ĐHYKPNT. Qua đó, Trường biết rõ hơn về thực tế hoạt động của Trường so với thực trạng cũng như nhu cầu của SV; từ đó đề ra kế hoạch cải tiến, góp phần nâng cao chất lượng đào tạo và tăng mức độ hài lòng cho SV - một đối tượng trung tâm của Trường.

Khảo sát được thực hiện với các mục tiêu nghiên cứu dưới đây:

1. Xác định các đặc tính và khả năng tự học của tân sinh viên Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch năm 2022

2. Xác định nhu cầu hỗ trợ từ Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch của tân sinh viên năm 2022

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Với đối tượng khảo sát là tân sinh viên năm 2022 của trường ĐHYKPNT, nhóm nghiên cứu đã sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, với kỹ thuật chọn mẫu toàn bộ. Thời gian thực hiện khảo sát từ ngày 23/9/2022 đến ngày 05/10/2022. Địa điểm thực hiện tại trường ĐHYKPNT. Kết quả đã tiến hành khảo sát được 1285 tân sinh viên.

Công cụ khảo sát là Bộ câu hỏi (BCH) soạn sẵn được chia thành 3 phần: Thông tin chung, nhu cầu hỗ trợ của nhà trường và trắc nghiệm khả năng tự học. BCH khảo sát được xây dựng với các biến số liên quan đến các đặc tính, thói quen của SV, khả năng tự học cũng như những

nhu cầu hỗ trợ từ phía Nhà trường của tân SV. BCH sau khi được xây dựng sẽ tiến hành thử nghiệm với 15 SV và được gửi đến cho các Khoa/phòng/đơn vị trong trường có liên quan để góp ý chỉnh sửa. Sau khi thử nghiệm, căn cứ vào những ý kiến đóng góp để hoàn chỉnh BCH cuối cùng. Trong phiếu khảo sát để thu thập số liệu, nhóm nghiên cứu đã thông tin rõ ràng về mục đích, yêu cầu và cách trả lời nghiên cứu, cũng như tính bảo mật của bảng hỏi.

Khảo sát được thực hiện bằng hình thức trực tuyến, thông qua Google Form. Sinh viên sẽ đăng nhập bằng tài khoản của mình với tên truy cập là mã sinh viên (được Nhà trường cung cấp trước đó). Toàn bộ sinh viên trước khi làm thủ tục nhập học đều được thực hiện khảo sát này.

Thông tin khảo sát được xuất ra từ Google Form thành tập tin Excel, sau đó sẽ được xuất qua phần mềm Stata 14 để tiến hành phân tích kết quả. Thực hiện thống kê mô tả tần số và tỷ lệ phần trăm về đặc tính cá nhân; thói quen tự học; khả năng tự học.

## 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc tính mẫu nghiên cứu

**Bảng 1:** Đặc tính nền của mẫu khảo sát (n = 1285)

Đặc tính	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
<b>Giới</b>		
Nữ	727	56,6
Nam	558	43,4
<b>Hộ khẩu</b>		
Thành phố HCM	692	53,9
Tỉnh	593	46,1
<b>Ngành</b>		
Y khoa	681	53,0
Điều dưỡng	178	13,9
Dinh dưỡng	61	4,7
Dược học	87	6,8
Răng hàm mặt	85	6,6
Kỹ thuật xét nghiệm y học	49	3,8
Kỹ thuật hình ảnh y học	48	3,7
Khúc xạ nhãn khoa	39	3,0

<b>Đặc tính</b>	<b>Tần số (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Y tế công cộng	33	2,6
Kỹ thuật phục hồi chức năng	24	1,9
<b>Dân tộc</b>		
Kinh	1176	91,5
Hoa	64	5,0
Khơ - me	10	0,8
Chăm	6	0,5
Mường	3	0,2
Nùng	2	0,2
Tày	2	0,2
Lào	1	0,1
Ê - đê	1	0,1
M'ông	1	0,1
Gié - Triêng	1	0,1
Khác	18	1,4
<b>Nghề nghiệp cha</b>		
Công nhân viên chức	170	13,2
Buôn bán	169	13,2
Công nhân	150	11,7
Nông dân	106	8,2
Giáo viên	56	4,4
Bác sĩ	49	3,8
Tài xế	43	3,3
Kỹ sư	38	3,0
Bộ đội	14	1,1
Hưu trí	12	0,9
Khác	478	37,2
<b>Nghề nghiệp mẹ</b>		
Nội trợ	209	16,3
Buôn bán	169	13,2
Giáo viên	119	9,3
Công nhân viên chức	63	4,9

Đặc tính	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Nông dân	54	4,2
Điều dưỡng	52	4,0
Công nhân	51	4,0
Bác sĩ	35	2,7
Thợ may	24	1,9
Kế toán	19	1,5
Hưu trí	9	0,7
Khác	481	37,4

Trong toàn bộ sinh viên (SV) tham gia khảo sát đầu vào năm 2022, giới tính là nữ chiếm tỷ lệ cao hơn (56,6%) và có 53,9% có hộ khẩu tại TP.HCM. Về ngành học, chiếm hơn một nửa là đối tượng Y đa khoa (53%). Đa số sinh viên thuộc dân tộc Kinh (91,5%), ngoài ra sinh viên còn thuộc một vài dân tộc khác như dân tộc Hoa (5%), dân tộc Khơ - me (0,8%), dân tộc Chăm (0,5%). Về nghề nghiệp của cha, chiếm tỷ lệ cao nhất là công nhân viên chức và buôn bán (đều chiếm 13,2%) và kế đến là công nhân (11,7%). Về nghề nghiệp của mẹ, nội trợ chiếm tỷ lệ cao nhất (16,3%), tiếp theo là buôn bán (13,2%) và giáo viên (9,3%).

### 3.2. Thông tin chung

**Bảng 2:** Các thông tin chung của đối tượng (n = 1285)

Đặc tính	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
<b>Lý do chọn Trường PNT</b>		
Yêu thích của bản thân	1025	79,8
Tư vấn gia đình	165	12,8
Tư vấn thầy cô	45	3,5
Tư vấn bạn bè	20	1,6
Không có lựa chọn khác	16	1,2
Khác	14	1,1
<b>Lý do chọn Ngành</b>		
Yêu thích của bản thân	922	71,8
Tư vấn gia đình	181	14,1
Có ba/mẹ người thân trong ngành	103	8,0
Tư vấn thầy cô	26	2,0
Tư vấn bạn bè	24	1,9
Khác	29	2,3
<b>Là ngành học trúng tuyển theo nguyện vọng yêu thích nhất</b>		
Có	1117	86,9
Không	168	13,1

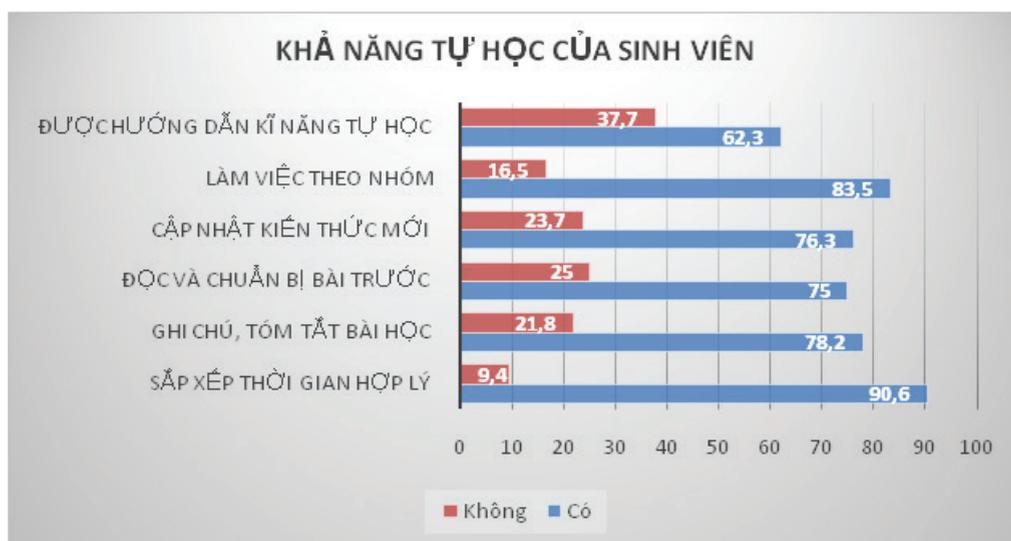
<b>Đặc tính</b>	<b>Tần số (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Hiện tại đang sống chung với</b>		
Ba mẹ	1023	79,6
Anh/chị/em	625	48,6
Họ hàng/bà con	131	10,2
Bạn bè	110	8,6
Vợ/chồng	2	0,2
Người yêu	3	0,2
Khác	33	2,6
<b>Nơi sinh sống hiện tại</b>		
Nhà riêng	704	54,8
Nhà trọ	398	31,0
Ký túc xá	53	4,1
Khác	130	10,1
<b>Trình độ ngoại ngữ</b>		
Chưa có chứng chỉ	939	73,1
IELTS	155	12,1
Cử nhân ngoại ngữ	3	0,2
TOEFL	3	0,2
DELFD/DALF	2	0,2
TOEIC	1	0,1
Khác	182	14,2
<b>Trình độ tin học</b>		
Chưa có chứng chỉ (CC)	1120	87,2
CC ứng dụng CNTT cơ bản	120	9,3
CC ứng dụng CNTT nâng cao	6	0,5
Khác	39	3,0
<b>Thiết bị công nghệ đang sử dụng</b>		
Điện thoại thông minh	1228	95,6
Máy tính xách tay	892	69,4
Máy tính bảng	180	14,0
Máy tính để bàn	158	12,3
Điện thoại bình thường	89	6,9
Khác	2	0,2

<b>Đặc tính</b>	<b>Tần số (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Thiết bị di động kết nối Internet</b>		
Thường xuyên kết nối qua sóng Wifi	797	62,0
24/7 thông qua kết nối 3G	301	23,4
Chỉ kết nối khi ở nhà	179	13,9
Ít khi kết nối Internet	8	0,6
<b>Sử dụng mạng xã hội</b>		
Có	1276	99,3
Không	9	0,7
<b>Tham gia mạng xã hội</b>		
Facebook	1271	98,9
Zalo	1198	93,2
Instagram	882	68,6
Twitter	178	13,9
Viber	48	3,7
Khác	12	0,9
<b>Thói quen đọc sách</b>		
Có	1122	87,3
Không	163	12,7
<b>Loại sách hay đọc</b>		
Truyện tranh	672	52,3
Tiểu thuyết	579	45,1
Khoa học	564	43,9
Trình thám	462	36,0
Triết lý	197	15,3
Ngoại văn	132	10,3
Kiểm hiệp	75	5,8
Khác	46	3,6
<b>Trải qua khóa học online</b>		
Có	1100	85,6
Không	185	14,4
<b>Đã từng học trường khác trước khi vào trường</b>		
Có	110	8,6
Không	1175	91,4

Đặc tính	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
<b>Nhà trường cần làm để hỗ trợ các bạn tân SV</b>		
Tạo các hoạt động giao lưu	210	16,3
Lắng nghe sinh viên	175	13,6
Học bổng cho SV	159	12,4
Hỗ trợ học phí	137	10,7
Hướng dẫn về các nội quy, quy định của Nhà trường	110	8,6
Xây dựng lịch học hợp lý	109	8,5
Có thêm kí túc xá	34	2,6
Khác	351	27,3

Đa số SV chọn học ở trường ĐHYKPNT là do sự yêu thích của chính bản thân về trường (79,8%). Phần lớn các bạn chọn ngành học là do sự yêu thích của bản thân (71,8%). Đa số SV cho rằng ngành trúng tuyển là theo nguyện vọng yêu thích nhất (86,9%). Hầu hết SV đang sống chung với ba mẹ (79,6%). Về nơi sống hiện tại, chiếm tỷ lệ cao nhất là các bạn sống ở nhà riêng (54,8%) và thấp nhất là sống ở Kí túc xá (4,1%). Đa số các bạn SV chưa có chứng chỉ ngoại ngữ (73,1%). Ngoài ra, về trình độ ngoại ngữ hiện tại của SV là IELTS (12,1%), Cử nhân ngôn ngữ anh (0,3%). Về trình độ tin học, đa số các bạn chưa có chứng chỉ (87,2%). Hầu hết các bạn sinh viên đang sử dụng điện thoại thông minh (95,6%). Đa phần các bạn có sử dụng mạng xã hội, và loại mạng xã hội các bạn tham gia phổ biến nhất là Facebook (98,9%), Zalo (93,2%). Đa số SV cho biết là có thói quen đọc sách (87,3%) và các loại sách hay đọc nhất là truyện tranh (52,3%). Phần lớn SV đã từng trải qua khóa học online (85,6%) và chưa từng học trường khác trước khi vào trường (91,4%). Ý kiến của SV về những việc làm hỗ trợ của Nhà trường, chiếm tỷ lệ cao nhất (16,3%) SV cho rằng Nhà trường nên tạo các hoạt động giao lưu, kế đến là lắng nghe sinh viên (13,6%).

### 3.2. Trắc nghiệm khả năng tự học



**Biểu đồ 1:** Khả năng tự học của sinh viên



**Biểu đồ 2:** Công cụ hỗ trợ quá trình tự học của sinh viên

Đa số SV biết cách sắp xếp thời gian hợp lý cho học tập và các hoạt động khác (90,6%). Phần lớn SV có ghi chú, tóm tắt bài học (78,2%); có đọc và chuẩn bị bài trước khi đến lớp (75%). Chiếm đa số các bạn SV có lên kế hoạch ôn tập bài (79,2%); và có cập nhật kiến thức mới (76,3%). Chủ yếu các bạn SV cho biết đã từng làm việc và cảm thấy hài lòng với làm việc theo nhóm (83,5%); Về khả năng tự học, chiếm phần lớn (62,3%) SV đã được hướng dẫn tự học, tuy nhiên vẫn có đến 37,7% SV chưa được hướng dẫn kỹ năng tự học. Về việc sử dụng công cụ hỗ trợ quá trình tự học, chiếm tỷ lệ cao nhất là Tóm tắt lại bài giảng theo ý cá nhân (Takenote) (79%), kế đến là Xem lại các video ghi hình bài giảng (74,5%) và Dựa vào các tóm tắt bài giảng của bạn bè/thầy cô (Handout) (60,9%).

#### 4. BÀN LUẬN

Kết quả khảo sát tại trường ĐHYKPNT có tỷ lệ phản hồi ở tân sinh viên là 100%, cao hơn hẳn so với các trường khác, như trường Đại học Tây Nguyên (59,43%) [2] hay Viện Công nghệ Massachusetts (76%) [7]. Với một tỷ lệ phản hồi 100%, cỡ mẫu đã đại diện hoàn toàn cho dân số được khảo sát. Đây là cơ hội giúp Nhà trường có được nhiều thông tin cũng như thu thập được đầy đủ các quan điểm, ý kiến của tân sinh viên, từ đó sẽ giúp có một cái nhìn toàn diện hơn để đưa ra những điều chỉnh phù hợp nhằm đáp ứng yêu cầu, nguyện vọng chính đáng của đa số tân sinh viên. Để có một tỷ lệ phản hồi đầy đủ như vậy là do Nhà trường tiến hành khảo sát trước

khí tân sinh viên làm thủ tục nhập học, điều này giúp cho việc phản hồi đạt như mong muốn.

Khảo sát cho kết quả có 79,8% SV chọn trường ĐHYKPNT và 71,8% SV có ngành học trúng tuyển là do sự yêu thích của bản thân; kết quả này cao hơn so với trong khảo sát của Đại học Tây Nguyên với tỷ lệ lần lượt là 41,7% và 60,2% [2]. Sự yêu thích của bản thân SV sẽ giúp cho SV có động lực và cố gắng trong quá trình học tập và rèn luyện. Ngoài ra, tỷ lệ SV đang sống nhà trọ chiếm 31%, tỷ lệ này thấp hơn so với trong khảo sát của Đại học Tây Nguyên (43,67%) [2]. Bên cạnh đó với 46,1% SV có hộ khẩu ở tỉnh, đây là những số liệu cần thiết nhằm giúp Nhà trường có thể đưa ra các biện pháp nhằm hỗ trợ, giúp đỡ các bạn SV trong việc tìm kiếm nơi ở, để các bạn ổn định và có thể tập trung vào việc học tập. Mặt khác, theo kết quả khảo sát, có 8,5% sinh viên thuộc dân tộc khác, bao gồm cả SV có quốc tịch nước ngoài như Campuchia, Lào; đây là những đối tượng cần nhận được sự quan tâm từ Nhà trường, như việc áp dụng chính sách hỗ trợ về tiếng Việt, về miễn giảm học phí dành cho các SV dân tộc thiểu số và các hỗ trợ khác trong học tập.

Kết quả khảo sát cho thấy có đến 73,1% SV chưa có chứng chỉ ngoại ngữ; một tỷ lệ rất thấp các bạn SV có chứng chỉ như TOEFL (0,2%), DELF/DALF (0,2%), TOEIC (0,1%). Điều này cho thấy Nhà trường cần khuyến khích SV trong việc bổ sung và nâng cao trình độ ngoại ngữ, khuyến khích thi chính thức để lấy chứng chỉ. Bên cạnh đó là Trường cần mở rộng, liên

kết với các Trường trên địa bàn TP.HCM có thẩm quyền cấp các chứng chỉ ngoại ngữ quốc tế để cùng đào tạo và tổ chức thi cấp chứng chỉ ngoại ngữ cho các tân SV. Trường có thể mở các Câu lạc bộ tiếng Anh để các bạn SV có thể rèn luyện và nâng cao kỹ năng ngoại ngữ của mình. Ngoài ra, Nhà trường có thể hỗ trợ giúp SV lập kế hoạch học ngoại ngữ đến năm cuối của từng ngành học có thể thi đầu ra chứng chỉ Ngoại ngữ 6 bậc đạt kết quả như mong muốn là việc cần thiết.

Tương tự như vậy, tỷ lệ các bạn SV chưa có chứng chỉ tin học khá cao (chiếm 87,2%). Vì vậy, việc tăng cường 2 kỹ năng cơ bản là ngoại ngữ và tin học cho các bạn SV là vấn đề cần được quan tâm từ phía Nhà trường.

Kết quả khảo sát còn cho thấy, SV chủ yếu có khả năng tự học và biết cách để ôn tập bài. Đối với nhóm SV này, Nhà trường cần khuyến khích và tạo điều kiện để các bạn SV có thể phát huy khả năng tự học vốn có của mình. Tuy nhiên, gần ¼ SV lại chưa được hướng dẫn kỹ năng tự học, chưa đọc bài trước khi đến lớp, chưa cập nhật kiến thức, chưa có kế hoạch ôn bài, đối với nhóm SV này, Nhà trường cần quan tâm và có cách hỗ trợ sinh viên phù hợp và xem đây là một hoạt động thường xuyên.

Việc tự học là rất quan trọng, là một kỹ năng thiết yếu trong quá trình học tập, sáng tạo của SV. Tự học đã và đang trở thành một trong những năng lực cốt lõi của SV ở thời hiện đại. Vì thế, trong đề tài này có tiến hành khảo sát liên quan đến thói quen học tập và khả năng tự học của SV, giúp Nhà trường có một cái nhìn thực tế và bao quát để điều chỉnh việc dạy học phù hợp, cũng như tiến hành bồi dưỡng, hướng dẫn kỹ năng tự học cho nhóm SV chưa có được kỹ năng này. Đây chính là một trong những điểm mạnh của khảo sát tân SV trường ĐHYKPNT, trong khi các trường khác chưa thấy thực hiện, như đại học Tây Nguyên hay Viện Công nghệ Massachusetts [2, 7].

Tuy nhiên trong khảo sát này chưa tìm hiểu về trải nghiệm tâm lý SV, về những khó khăn SV đang gặp phải (như phải đi làm thêm để trang trải cuộc sống,...), hay những đánh giá về công tác tuyển sinh của Nhà trường; Đây cũng là những nội dung cần được xem xét, bổ sung trong những khảo sát ở những năm tiếp theo của Nhà trường.

## 5. KẾT LUẬN

Kết quả của cuộc khảo sát cho thấy, đa số SV biết cách tự học. Đây là kết quả giúp cho Nhà trường có điều chỉnh trong chương trình đào tạo như tăng cường thực tập kết hợp với giảng dạy lý thuyết, và tạo thêm nhiều khu tự học để SV tự chủ động trong việc học của mình. Bên cạnh đó, đối với tỷ lệ SV chưa từng được hướng dẫn kỹ năng tự học, Nhà trường nên chú trọng vào nhóm đối tượng này để có thể kịp thời hướng dẫn, trau dồi kỹ năng giúp SV có thể tự học một cách chủ động. Kết quả còn cho thấy, vẫn còn phần lớn SV chưa có chứng chỉ tin học và ngoại ngữ. Việc này cho thấy Nhà trường cần mở các khóa đào tạo hai kỹ năng cần thiết này để giúp SV ngày càng hoàn thiện hơn về các kỹ năng cơ bản, hoặc việc hỗ trợ giúp SV lập kế hoạch học ngoại ngữ đến năm cuối của từng ngành học có thể thi đầu ra chứng chỉ Ngoại ngữ 6 bậc đạt kết quả như mong muốn là việc cần thiết. Kết quả nghiên cứu là một trong những kênh thông tin về chất lượng đầu vào, giúp Trường có các giải pháp giảng dạy phù hợp, đảm bảo đạt chất lượng chuẩn đầu ra cho các SV theo học tại Trường.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Giáo dục Đào tạo. Công văn số 1668/QLCL-KĐCLGD ngày 31/12/2019 của Cục Quản lý chất lượng, thay thế Bảng hướng dẫn đánh giá ban hành kèm theo Công văn số 768/QLCL-KĐCLGD ngày 20/4/2018 của Cục Quản lý chất lượng. Năm 2019.
2. Trường Đại học Tây Nguyên. Báo cáo Kết quả khảo sát lấy ý kiến phản hồi của sinh viên nhập học năm 2020 về công tác tuyển sinh, đón tiếp và nhập học. Ngày 26/12/2020
3. Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM. Khảo sát lấy ý kiến của tân sinh viên về hoạt động hướng nghiệp, tư vấn tuyển sinh năm 2021 và tìm hiểu mức độ sẵn sàng của tân sinh viên đối với ngành học, trường học. Ngày 14/10/2021
4. Trường Đại học Nông lâm TP.HCM, 2022. <https://qmo.nlu.edu.vn/van-ban/khao-sat-tan-sinh-vien-nhu-cau-va-ky-vong>
5. Trường Đại học Ngoại Thương, 2021. <https://www.ftu.edu.vn/c%3%A1c-th%3%B4ng-b%3%A1o/3593-thong>

- bao-kh-o-sat-tinh-tr-ng-nh-p-h-c-c-a-tan-sinh-vien-k60
6. Đại học Giao thông Vận tải, 2021. <https://ut.edu.vn/thong-bao-moi/thong-bao-ve-viec-khao-sat-cac-ben-lien-quan-tai-truong-dh-gtvt-tpHCM-nam-hoc-2021-2022-2559.html>
  7. Massachusetts Institute of Technology, 2019. First-year students are surveyed on a range of topics before they arrive on campus.
  8. NC State University, 2021. Incoming First-Year Student Survey. January, 2022.

#### **Danh mục từ viết tắt**

- CNTT: Công nghệ thông tin
- ĐHYKPNT: Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
- HCM: Hồ Chí Minh
- SV: Sinh viên

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.13

## Tối ưu hóa quy trình chiết Triterpenoid và Polyphenol từ nấm Linh Chi đỏ (*ganoderma lucidum*)

Lê Nhất Linh<sup>1</sup>, Trần Thị Phương Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Hà Phúc Tâm<sup>1</sup>, Trương Quốc Kỳ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Khoa Dược, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh

### Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** Triterpenoid và polyphenol là hai nhóm hoạt chất quan trọng trong nấm Linh chi đỏ (*Ganoderma lucidum*). Việc khảo sát xây dựng quy trình chiết nhằm thu được hàm lượng triterpenoid và polyphenol tối ưu là một vấn đề cần thiết.

**Mục tiêu:** Khảo sát và tối ưu hóa điều kiện chiết triterpenoid và polyphenol từ nấm Linh chi đỏ (*Ganoderma lucidum*).

**Đối tượng - Phương pháp nghiên cứu:** Bột dược liệu nấm Linh chi đỏ (*Ganoderma lucidum*) được chiết bởi các dung môi và thời gian chiết khác nhau nhằm thu được điều kiện phù hợp. Phần mềm Design Expert được sử dụng để tối ưu hóa nhiệt độ chiết và tỷ lệ dược liệu/dung môi.

**Kết quả:** Đã xây dựng quy trình chiết triterpenoid và polyphenol từ nấm Linh chi đỏ (*Ganoderma lucidum*). Điều kiện chiết tối ưu là dung môi chiết ethanol 70%, thời gian chiết 120 phút, nhiệt độ chiết 80°C và tỷ lệ dược liệu/dung môi là 1/100 (g/ml).

**Kết luận:** Đề tài này đã xây dựng thành công quy trình chiết triterpenoid và polyphenol từ nấm Linh chi đỏ (*Ganoderma lucidum*). Điều kiện chiết tối ưu là tiền đề cho việc bào chế các sản phẩm bổ trợ sức khỏe an toàn và hiệu quả tốt cho người sử dụng.

**Từ khóa:** Triterpenoid, polyphenol, nấm Linh chi đỏ, quy trình chiết, tối ưu hóa.

### Abstract

#### Method optimization for the extraction of triterpenoids and polyphenols from ganoderma lucidum

**Background:** Triterpenoids and polyphenols from *Ganoderma lucidum* have many important pharmacological properties. Therefore, it is critical to investigate and develop an optimal method for the extraction of triterpenoids and polyphenols from *Ganoderma lucidum*.

**Objectives:** To investigate and optimize the extract conditions of triterpenoids and polyphenols compounds from *Ganoderma lucidum*.

**Materials and methods:** *Ganoderma lucidum* dry powdered samples were extracted in different conditions to obtain the appropriate solvent ratio and exaction time. The Design Expert program was used to optimize temperature and solid - liquid ratio.

**Results:** The optimal conditions for the extraction of triterpenoids and polyphenols from *Ganoderma lucidum* were: ethanol 70%, 120 min, 80°C and solid - liquid ratio of 1/100 (g/ml).

**Conclusions:** The method for the extraction of triterpenoids and polyphenols from *Ganoderma lucidum* was successfully optimized. The optimal extract conditions can serve as a reference to develop safe and efficient herbal health supplements.

**Keywords:** Triterpenoids, polyphenols, *Ganoderma lucidum*, extraction process, optimization.

Ngày nhận bài:

20/11/2022

Ngày phản biện:

20/12/2022

Ngày đăng bài:

20/01/2023

Tác giả liên hệ:

Lê Nhất Linh

Email: linhln@pnt.edu.vn

ĐT: 0342228379

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nấm Linh chi đã còn được biết đến với các tên Linh chi thảo, Nấm lim, Nấm trường thọ, có tên khoa học là *Ganoderma lucidum*, họ Nấm gỗ (*Ganodermataceae*) [1]. Linh chi thường được dùng tại các nước châu Á như Việt Nam, Hàn Quốc, Trung Quốc và Nhật Bản với tác dụng tăng cường sức khỏe, kéo dài tuổi thọ [2]. Linh chi là một loại nấm hóa gỗ, mũ nấm hình thận, hình tròn hoặc hình quạt. Cuống nấm thường cắm lệch sang một phía của mũ nấm và thường có dạng hình trụ tròn hoặc dẹt, có thể phân nhánh cuống và màu khác nhau tùy loài [1]. Bộ phận dùng chính của Linh chi là quả thể và bào tử. Sau khi được thu hoạch, Linh chi được phơi sấy khô và bào chế thành các dạng bột, nước uống hoặc đông khô và các dạng bào chế khác để sử dụng hỗ trợ điều trị bệnh [3, 4].

Các hợp chất có hoạt tính sinh học trong nấm Linh chi rất đa dạng như triterpenoid, polyphenol, polysaccharid, steroid, germanium hữu cơ và các nhóm hoạt chất khác [5]. Trong đó triterpenoid và polyphenol là hai nhóm hoạt chất đóng vai trò quan trọng trong Linh chi với nhiều hoạt tính giá trị như chống oxy hoá, kháng khuẩn, kháng viêm, ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase và ngừa ung thư [6, 7]. Triterpenoid đã được chứng minh có nhiều tác dụng như chống khối u [8], chống HIV-1, hạ huyết áp, điều hoà miễn dịch [9], kháng androgen, chống viêm gan B, chống oxy hóa, hoạt động kháng khuẩn [10], các triterpenoid trong nấm Linh chi cũng cho các tác dụng

tương tự thậm chí mạnh hơn, chẳng hạn như tác dụng chống ung thư của nấm Linh chi được mô tả trong nhiều báo cáo tiền lâm sàng [10]. Các hợp chất polyphenol trong thực vật đã được nghiên cứu và chứng minh nhiều tác dụng như chống viêm, chống dị ứng, chống oxy hóa và kháng khuẩn. Trên hệ tim mạch, polyphenol cho tác dụng giãn mạch, chống huyết khối [11]. Acid protocatechuic là một polyphenol trong Linh chi [12], đã được chứng minh có nhiều tác dụng dược lý như chống loét dạ dày thông qua cơ chế tăng cường và bảo vệ niêm mạc, chống ung thư thông qua cơ chế trực tiếp chặn vị trí liên kết của tác nhân gây ung thư với DNA, ức chế sinh gốc tự do và ảnh hưởng tới phản ứng chuyển hóa một số tác nhân gây ung thư [13]. Một polyphenol khác từ Linh chi là p-hydroxy benzoic acid [12], đã được nghiên cứu là có hoạt tính kháng khuẩn, kháng viêm, chống xơ vữa động mạch, hạ đường huyết [14].

Trên thế giới và tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu xây dựng quy trình chiết nấm Linh chi. Trong đó, nhiều nghiên cứu sử dụng phương pháp chiết với siêu âm [5, 15, 16]. Phương pháp chiết với siêu âm giúp đem lại nồng độ hoạt chất cao, tuy nhiên có nhược điểm là khó áp dụng cho quy mô công nghiệp [17]. Vì vậy, đề tài “Tối ưu hóa quy trình chiết triterpenoid và polyphenol từ nấm Linh chi đỏ (*Ganoderma lucidum*)” được thực hiện với phương pháp chiết nóng, nhằm tạo tiền đề cho việc đưa dược liệu vào sản xuất công nghiệp và tạo ra các chế phẩm có nguồn gốc từ dược liệu để tăng tác dụng hỗ trợ điều trị bệnh.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nấm Linh chi được nuôi trồng, thu hái, sơ chế và đóng gói dạng túi 500g tại Trại nấm Linh chi Ngọc Anh có địa chỉ tại Ấp 2, Xã An Nhơn Tây, Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh.

### 2.2. Trang thiết bị, hóa chất, dung môi

Trang thiết bị

Trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1.** Trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu

Tên thiết bị	Model	Hãng (xuất xứ)
Bộ chiết soxhlet tự động	E800	Buchi (Thụy Sĩ)
Bể siêu âm	S100H	Elma (Đức)
Máy đo quang phổ UV - Vis	Lambda 365	PerkinElmer (Hoa Kỳ)

Hóa chất, dung môi

Hóa chất, dung môi sử dụng trong nghiên cứu được trình bày trong Bảng 2.

**Bảng 2.** Hóa chất, dung môi sử dụng trong nghiên cứu

Hóa chất, dung môi	Hãng (xuất xứ)
Thuốc thử Folin - Ciocalteu	Merck (Đức)
acid pecloric 70%	Alpha (Ấn Độ)
Vanillin	Shanghai Zhanyun Chemical (Trung Quốc)
Chất chuẩn acid gallic	Sigma - Aldrich (Hoa Kỳ)
Ethanol 96%	Nguyenlongtech (Việt Nam)

### 2.3. Thử độ tinh khiết và độ ẩm

Mẫu là nấm Linh chi đã được cắt lát, sấy khô. Xay dược liệu thành bột và tiến hành kiểm nghiệm độ ẩm và tro toàn phần theo Dược điển Việt Nam V, chuyên luận Linh Chi [18].

Độ ẩm

Không quá 17,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g; 100°C; 5h).

Tro toàn phần

Không quá 3,0% (Phụ lục 9.8).

### 2.4. Khảo sát điều kiện chiết

Khảo sát dung môi chiết

Dựa vào tài liệu tham khảo, dung dịch cồn là dung môi phổ biến trong việc hoà tan hai nhóm hoạt chất chính là triterpenoid và polyphenol có trong nấm Linh chi. Điều kiện chiết ban đầu được chọn ở nhiệt độ 90°C trong 80 phút [12], tỷ lệ dược liệu/dung môi là 1/100 trong đó có 1g dược liệu được chiết trong 100 ml dung dịch cồn với nồng độ cồn khác nhau là 40%, 50%, 60%, 70%, 80% và 90%. Dựa vào kết quả khảo sát hàm lượng triterpenoid và polyphenol toàn phần trong dịch chiết để lựa chọn dung môi chiết có

nồng độ phù hợp cho các khảo sát tiếp theo.

Khảo sát thời gian chiết

Sử dụng nồng độ cồn đã lựa chọn, tiến hành thực hiện khảo sát với điều kiện thời gian chiết là 30, 60, 90, 120, 150 và 180 phút. Dựa vào kết quả khảo sát hàm lượng triterpenoid và polyphenol toàn phần trong dịch chiết để lựa chọn thời gian chiết phù hợp cho các khảo sát tiếp theo.

Xử lý số liệu khảo sát dung môi chiết - thời gian chiết

Dùng phần mềm SPSS 20.0 để phân tích số liệu, dùng phép kiểm Kruskal - Wallis để so sánh sự khác biệt của các yếu tố khảo sát với độ hấp thu tại bước sóng xác định của dịch chiết.

Tối ưu hóa quy trình chiết bằng phần mềm

Quy trình được tối ưu hóa bằng Phần mềm Design Expert 12 (StatEase) Sử dụng mô hình central composite design (CCD), với biến độc lập là nhiệt độ chiết và tỷ lệ dược liệu/dung môi (g/ml), biến phụ thuộc là hàm lượng polyphenol toàn phần trong dịch chiết. Các mức của biến độc lập được cài đặt như Bảng 3.

**Bảng 3.** Các mức của từng biến độc lập

Biến độc lập	- $\alpha$	-1	0	+1	+ $\alpha$
Nhiệt độ chiết (°C)	37,57	50	80	110	122,43
Tỷ lệ dược liệu/dung môi (g/ml)	1/30	1/50	1/100	1/150	1/170

Dựa vào các dữ liệu thực nghiệm, phần mềm Design Expert sử dụng phân tích ANOVA để đánh giá ảnh hưởng của các biến độc lập lên biến phụ thuộc và đề xuất điều kiện chiết tối ưu. Điều kiện này sau đó được áp dụng để chiết triterpenoid và so sánh với các điều kiện khác.

### 2.6. Xác định hàm lượng triterpenoid và polyphenol toàn phần trong dịch chiết

Xác định hàm lượng triterpenoid toàn phần trong dịch chiết

Lấy chính xác 10 ml dịch chiết vào chén nung đã cân trước, cô dịch chiết tới gần khô.

Hòa tan cặn còn lại bằng chính xác 10 ml methanol. Lấy 200 µl dung dịch thu được, trộn với 300 µl dung dịch vanillin - acid acetic băng (5%, kl/tt), 1 ml dung dịch acid perchloric 70%. Dung dịch mẫu được ủ trong 45 phút ở 60°C sau đó làm mát trong bể nước đá, sau đó thêm 4,5 ml dung dịch acid acetic băng. Mẫu trắng được chuẩn bị với methanol. Hàm lượng triterpenoid thể hiện qua độ hấp thu tại bước sóng 548 nm [12].

Xác định hàm lượng polyphenol toàn phần trong dịch chiết

Lấy chính xác 10 ml dịch chiết vào chén nung đã cân trước, cô dịch chiết tới cặn khô. Hòa tan cặn còn lại bằng chính xác 10 ml methanol. Lấy 1 ml dung dịch trên, thêm 5 ml dung dịch thuốc thử Folin - Ciocalteu đã pha loãng với nước theo tỷ lệ 1 : 10, thêm 4 ml dung dịch Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 75 g/l, vortex trong vòng 15 giây, ủ 30 phút ở 40°C. Mẫu được đo ở bước sóng 765 nm, mẫu trắng được chuẩn bị với methanol. Hàm lượng polyphenol thể hiện qua độ hấp thu tại bước sóng 765 nm và được tính toán dựa vào đường chuẩn acid gallic theo công thức sau [16]:

$$A = \frac{C \times V \times n}{m \times (100 - a)}$$

Trong đó:

A là hàm lượng polyphenol toàn phần (mg/g);

C là nồng độ tính toán từ phương trình đường chuẩn (mg/ml);

V là thể tích dịch chiết đem đi phân tích (ml);

n là hệ số pha loãng;

m là khối lượng nguyên liệu ban đầu (g);

a là độ ẩm nguyên liệu.

### 3. KẾT QUẢ

#### 3.1. Khảo sát nguyên liệu đầu vào

Độ ẩm của mẫu khoảng 9,81%, độ tro toàn phần khoảng 2,19%. Do đó mẫu dược liệu đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V.

#### 3.2. Khảo sát dung môi chiết và thời gian chiết

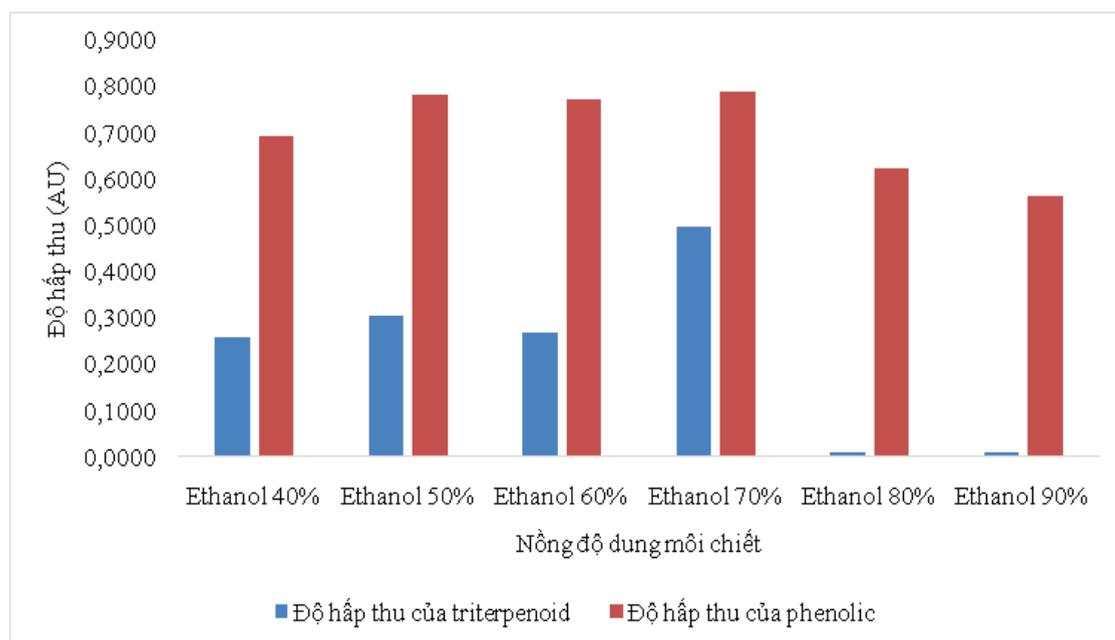
Khảo sát dung môi chiết

Kết quả khảo sát dung môi chiết với nồng độ khác nhau được trình bày ở Bảng 4 và Hình 1. Hàm lượng triterpenoid và polyphenol toàn phần trong dịch chiết thể hiện qua độ hấp thu của dịch chiết tại các bước sóng lần lượt là 548 nm và 765 nm. Các kết quả cho thấy dịch chiết ethanol 70% có hàm lượng triterpenoid và polyphenol toàn phần cao nhất. Do đó ethanol 70% được chọn làm dung môi chiết cho các thử nghiệm tiếp theo.

**Bảng 4.** Kết quả khảo sát nồng độ dung môi chiết

Nhóm hoạt chất	Nồng độ cồn khảo sát	Trung bình	P-value*
Triterpenoid	40%	0,2572	0,007
	50%	0,3056	
	60%	0,2672	
	70%	0,4978	
	80%	0,0102	
	90%	0,0101	
Polyphenol	40%	0,6925	0,005
	50%	0,7795	
	60%	0,7725	
	70%	0,7877	
	80%	0,6225	
	90%	0,5634	

Chú thích: \*Phép kiểm Kruskal - Wallis (p - value < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê)



**Hình 1.** Kết quả khảo sát nồng độ dung môi chiết

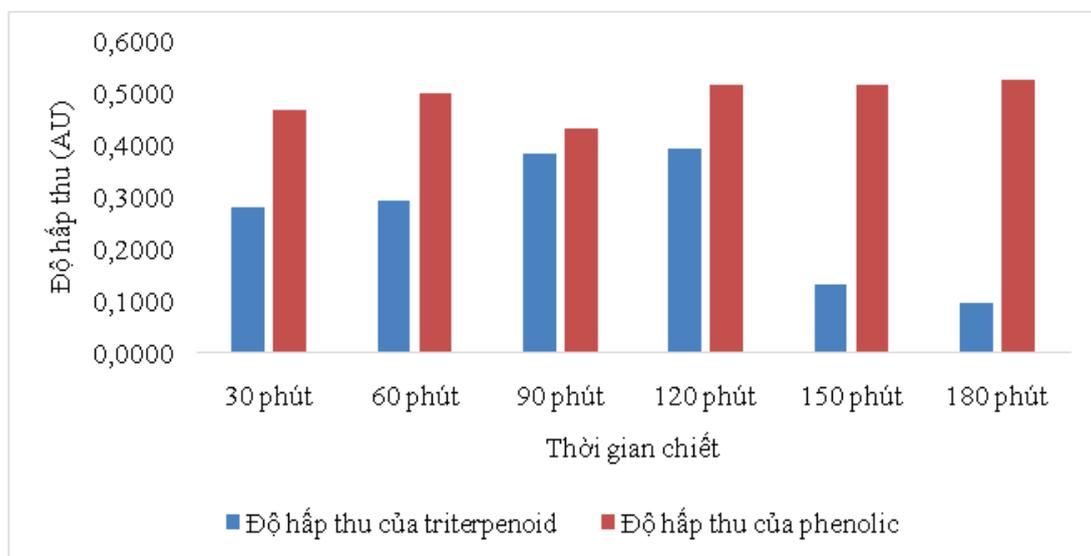
#### Khảo sát thời gian chiết

Kết quả khảo sát thời gian chiết được trình bày ở Bảng 5 và Hình 2. Hàm lượng triterpenoid và polyphenol toàn phần trong dịch chiết thể hiện qua độ hấp thu tại các bước sóng lần lượt là 548 nm và 765 nm. Các kết quả cho thấy dịch chiết 120 phút cho hàm lượng triterpenoid và polyphenol toàn phần tối ưu nhất, do đó điều kiện này được chọn cho các thử nghiệm tiếp theo.

**Bảng 5.** Kết quả khảo sát thời gian chiết

Nhóm hoạt chất	Thời gian chiết khảo sát	Trung bình	p-value
Triterpenoid	30 phút	0,2819	0,005
	60 phút	0,2942	
	90 phút	0,3839	
	120 phút	0,3920	
	150 phút	0,1327	
	180 phút	0,0973	
Polyphenol	30 phút	0,4663	0,006
	60 phút	0,5002	
	90 phút	0,4315	
	120 phút	0,5174	
	150 phút	0,5177	
	180 phút	0,5272	

Chú thích: \*Phép kiểm Kruskal - Wallis (p - value < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê)



**Hình 2.** Kết quả khảo sát thời gian chiết

### 3.3. Tối ưu hóa nhiệt độ chiết và tỷ lệ dược liệu/dung môi

Thiết kế và tối ưu hóa thực nghiệm

Tiến hành cài đặt giới hạn dưới, giới hạn trên của từng biến độc lập và thực hiện thí nghiệm theo các điều kiện phần mềm đề xuất. Dữ liệu của 13 thực nghiệm được trình bày trong Bảng 6.

Hàm lượng polyphenol trong dịch chiết của từng thí nghiệm được xác định thông qua phương trình đường chuẩn acid gallic:  $y = 12,577x + 0,1231$ ;  $R^2 = 0,9959$  trong đó x là nồng độ của polyphenol (mg/ml), y là độ hấp thu đo ở bước sóng 765 nm.

**Bảng 6.** Dữ liệu thực nghiệm theo mô hình CCD

Thí nghiệm	Nhiệt độ chiết (°C)	Tỷ lệ dược liệu/dung môi (g/ml)	Hàm lượng polyphenol toàn phần (mg/g)
1	80	1/100	2,59
2	80	1/100	2,85
3	50	1/50	2,03
4	110	1/50	3,02
5	37,57	1/100	1,15
6	80	1/100	3,77
7	80	1/29,29	1,88
8	50	1/150	2,24
9	80	1/100	2,95
10	110	1/150	2,79
11	122,43	1/100	2,91
12	80	1/170,71	2,74
13	80	1/100	2,85

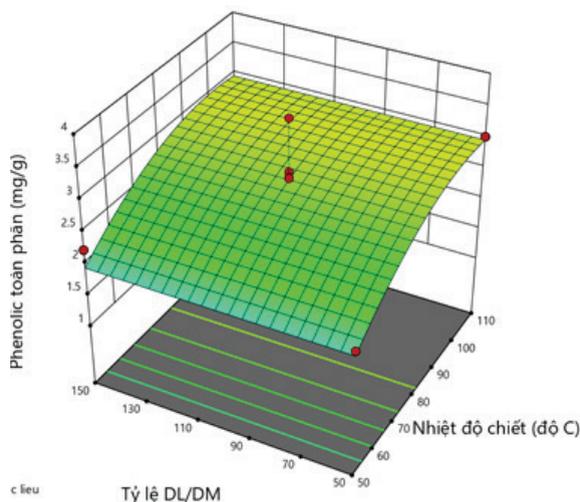
Phân tích kết quả

Kết quả phân tích phương sai (ANOVA) được trình bày trong Bảng 7. Trị số p-value < 0,05 cho thấy mô hình có ý nghĩa về mặt thống kê. Các thông số còn lại trong giới hạn cho phép.

**Bảng 7.** Kết quả phân tích phương sai của các biến phụ thuộc

Biến phụ thuộc	p-value	R2 dự đoán (Predicted R2)	R2 hiệu chỉnh (Adjusted R2)	Độ chính xác thích hợp (Adequate precision)
Hàm lượng polyphenol toàn phần (mg/g)	0,0111	0,3921	0,5123	7,2985

Ảnh hưởng của các biến độc lập lên biến phụ thuộc được thể hiện trong Hình 3.



**Hình 3.** Ảnh hưởng của nhiệt độ chiết và tỷ lệ dược liệu/dung môi tới hàm lượng polyphenol toàn phần trong dịch chiết

Phần mềm đề xuất điều kiện tối ưu dựa trên các dữ liệu thực nghiệm và các điều kiện ràng buộc giữa các biến độc lập và biến phụ thuộc. Điều kiện có chỉ số mong muốn (desirability value) cao đồng nghĩa với khả năng tái lập cao khi so sánh dữ liệu dự đoán của phần mềm và dữ liệu từ thực nghiệm kiểm chứng. Điều kiện tối ưu được chọn là nhiệt độ chiết 80°C và tỷ lệ dược liệu/dung môi là 1/100 (g/ml), với chỉ số mong muốn là 0,799.

Thực nghiệm kiểm chứng

Tiến hành lặp lại 5 lần thực nghiệm tối ưu đã được đề xuất. Dữ liệu đánh giá được thể hiện trong Bảng 8.

**Bảng 8.** Kết quả thực nghiệm kiểm chứng

Biến phụ thuộc	Giá trị trung bình dự đoán	Khoảng tin cậy 95% cho giá trị dự đoán		Giá trị trung bình thực nghiệm
		Giới hạn dưới	Giới hạn trên	
Hàm lượng polyphenol toàn phần (mg/g)	2,997	2,410	3,584	3,002

Giá trị trung bình thực nghiệm nằm trong khoảng tin cậy của giá trị dự đoán, do đó mô hình được kiểm chứng.

Khi áp dụng điều kiện này để chiết triterpenoid trong Linh Chi, kết hợp với so sánh với các điều kiện nhiệt độ và tỷ lệ dược liệu/dung môi còn lại, các kết quả ghi nhận trong Bảng 9, cho thấy nhiệt độ chiết 80°C và tỷ lệ dược liệu/dung môi 1/100 là điều kiện phù hợp để chiết triterpenoid.

**Bảng 9.** Khảo sát điều kiện chiết triterpenoid

Nhiệt độ (°C)	Tỷ lệ dược liệu/dung môi (g/ml)	Độ hấp thu của dịch chiết tại bước sóng 548 nm (AU)
80	1/100	0,3919
80	1/170	0,1001
80	1/30	0,2804
110	1/50	0,3892
110	1/150	0,0936
50	1/150	0,2265
50	1/50	0,2132
122	1/100	0,2059
37,5	1/100	0,0936

Điều kiện chiết tối ưu

Các kết quả khảo sát và tối ưu hóa cho thấy điều kiện chiết thu được hàm lượng triterpenoid và polyphenol cao nhất là: dung môi chiết ethanol 70%, thời gian chiết 120 phút, nhiệt độ chiết 80°C và tỷ lệ dược liệu/dung môi là 1/100 (g/ml).

#### 4. BÀN LUẬN

Nấm Linh chi đỏ (*Ganoderma lucidum*) là dược liệu quý, được sử dụng rộng rãi trong dân gian cũng như trong các bài thuốc cổ truyền. Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu quy trình chiết xuất nấm Linh chi đỏ, hướng tới hai nhóm hoạt chất chính là polysaccharides và triterpenoid [16, 19]. Tuy nhiên chưa có đề tài thực hiện nghiên cứu trên nhóm hoạt chất polyphenol. Triterpenoid và polyphenol là hai nhóm hoạt chất với nhiều tác dụng dược lý quan trọng trong Linh chi. Đề tài đã khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình chiết triterpenoid và polyphenol trong nấm Linh chi đỏ, kết hợp với tối ưu hóa quy trình chiết bằng phần mềm, từ đó tìm ra điều kiện chiết phù hợp. Điều kiện chiết thu được hàm lượng hoạt chất cao là tiền đề trong việc bào chế các sản phẩm bổ trợ sức khỏe mang lại hiệu quả cao. Phương pháp chiết nóng với quy trình chiết đơn giản, phù hợp để phát triển tăng cỡ lô để áp dụng trên quy mô công nghiệp.

#### 5. KẾT LUẬN

Đề tài này đã xây dựng thành công quy trình chiết triterpenoid và polyphenol từ nấm Linh chi đỏ (*Ganoderma lucidum*). Điều kiện chiết cho hàm lượng triterpenoid và polyphenol tối ưu, phù hợp cho các nghiên cứu tiếp theo về phát triển dạng bào chế phục vụ cộng đồng.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ, T.L., Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam. 2013: Hồng Đức.
2. Nguyen, A.N., et al., A cross-cultural examination of Australian, Chinese and Vietnamese consumers' attitudes towards a new Australian wine product containing *Ganoderma lucidum* extract. *Food Research International*, 2019. 115: p. 393-399.
3. Chen, X., et al., Iridal-type triterpenoids with anti-HBV activity from *Iris confusa*. *Fitoterapia*, 2018. 129: p. 126-132.
4. Eom, H.J., et al., Cytotoxic Triterpenoids from the Barks of *Betula platyphylla* var.

- japonica. *Chemistry & biodiversity*, 2017. 14(4): p. e1600400.
5. Shen, S.-F., et al., Production of triterpenoid compounds from *Ganoderma lucidum* spore powder using ultrasound-assisted extraction. *Preparative biochemistry & biotechnology*, 2020. 50(3): p. 302-315.
  6. Zhao, X.-R., et al., Isolation and identification of oxygenated lanostane-type triterpenoids from the fungus *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry Letters*, 2016. 16: p. 87-91.
  7. Hennieke, F., et al., Distinguishing commercially grown *Ganoderma lucidum* from *Ganoderma lingzhi* from Europe and East Asia on the basis of morphology, molecular phylogeny, and triterpenic acid profiles. *Phytochemistry*, 2016. 127: p. 29-37.
  8. Kimura, Y., M. Taniguchi, and K. Baba, Antitumor and antimetastatic effects on liver of triterpenoid fractions of *Ganoderma lucidum*: mechanism of action and isolation of an active substance. *Anticancer research*, 2002. 22(6A): p. 3309-3318.
  9. Boh, B., *Ganoderma lucidum*: a potential for biotechnological production of anti-cancer and immunomodulatory drugs. *Recent patents on anti-cancer drug discovery*, 2013. 8(3): p. 255-287.
  10. Liang, C., et al., Review of the molecular mechanisms of *Ganoderma lucidum* triterpenoids: Ganoderic acids A, C2, D, F, DM, X and Y. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019. 174: p. 130-141.
  11. Dias, R., et al., Recent advances in extracting phenolic compounds from food and their use in disease prevention and as cosmetics. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2021. 61(7): p. 1130-1151.
  12. Oludemi, T., et al., Extraction of triterpenoids and phenolic compounds from *Ganoderma lucidum*: optimization study using the response surface methodology. *Food & function*, 2018. 9(1): p. 209-226.
  13. Batra, P., A.K. Sharma, and R. Khajuria, Probing *Lingzhi* or *Reishi* medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* (higher Basidiomycetes): a bitter mushroom with amazing health benefits. *International journal of medicinal mushrooms*, 2013. 15(2).
  14. Manuja, R., et al., A comprehensive review on biological activities of p-hydroxy benzoic acid and its derivatives. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, 2013. 22(2): p. 109-115.
  15. Ma, C.-w., et al., Optimization for the extraction of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* and their antioxidant and antiproliferative activities. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 2013. 44(6): p. 886-894.
  16. Anh, N.M., et al., Khảo sát yếu tố ảnh hưởng đến quá trình trích ly triterpenoid từ nấm linh chi (*Ganoderma lucidum*) bằng phương pháp enzyme có hỗ trợ siêu âm. *Tạp Chí Khoa Học Và Công Nghệ - Đại Học Đà Nẵng*, 2021. 19: p. 41 - 46.
  17. Geow, C.H., et al., A Review on Extraction Techniques and Its Future Applications in Industry. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 2021. 123(4): p. 2000302.
  18. Bộ Y Tế, *Dược điển Việt Nam V 2017*, Hà Nội: NXB Y học
  19. Huỳnh, P.C., et al., Nghiên cứu sơ chế, chiết xuất polysaccharide và triterpenoid thô từ quả thể nấm linh chi. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ-Đại học Đà Nẵng*, 2021: p. 41-46.

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.14

## Khảo sát mật độ mạch máu vùng hoàng điểm và vùng quanh gai giữa Glôcôm góc mở nguyên phát và Glôcôm giả tróc bao

Đoàn Kim Thành<sup>1</sup>, Bùi Lê Đan Thanh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Mắt, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Đánh giá mật độ mạch máu vùng hoàng điểm và quanh gai thị (mVD và pVD) bằng máy chụp cắt lớp cổ kết quang học mạch máu (OCTA) ở bệnh nhân glôcôm giả tróc bao (PVG) và bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát (POAG).

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả có phân tích với 61 mắt (40 bệnh nhân), 28 mắt PVG, 33 mắt POAG được chụp OCTA đánh giá mật độ mạch máu vùng hoàng điểm (mVD) quét khối 3\*3 mm và mật độ mạch máu quanh gai (pVD) quét khối 4,5\*4,5 mm. Bề dày lớp sợi thần kinh võng mạc quanh gai (pRNFL) và bề dày phức hợp tế bào hạch (GCC) được đánh giá bằng máy Spectral domain - OCT. Tương quan giữa các chỉ số mạch máu, cấu trúc và chỉ số trên thị trường Humphrey được kiểm định bằng hệ số tương quan Pearson.

**Kết quả:** Chỉ số mật độ mạch máu vùng hoàng điểm (mVD) trung bình ở mắt glôcôm giả tróc bao thấp hơn mắt glôcôm góc mở nguyên phát (24,37% so với 28,34% với  $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số mật độ mạch máu quanh gai ở nhóm PVG và nhóm POAG (42,62% so với 41,05% với  $p > 0,05$ ). Mật độ mạch máu vùng hoàng điểm có mối tương quan mức độ trung bình có ý nghĩa thống kê với các chỉ số cấu trúc (RNFL, GCC) ( $r = 0,52$  và  $0,49$ ,  $p < 0,01$ ). Trong khi đó mật độ mạch máu quanh gai có tương quan với chỉ số MD trên thị trường ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,001$ ).

**Kết luận:** OCTA cho thấy tưới máu vùng hoàng điểm ở bệnh nhân PVG giảm so với bệnh nhân POAG (24,37% so với 28,34% với  $p < 0,05$ ) giúp chứng minh cơ chế tổn thương mạch máu gây suy giảm tưới máu mô sợi thần kinh võng mạc trong cơ chế bệnh sinh của PVG có sự khác biệt so với glôcôm góc mở đơn thuần.

**Từ khóa:** Glôcôm giả tróc bao, máy chụp cắt lớp cổ kết quang học mạch máu, glôcôm góc mở nguyên phát, mật độ mạch máu quanh gai, mật độ mạch máu vùng hoàng điểm.

### Abstract

#### Evaluation of the macular and optic nerve head vessel density in the patients with primary open - angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma: an oct angiography study

**Purpose:** The purpose of this study was to explore macula vessel density (mVD) and peripapillary vessel density (pVD) parameters in exfoliation glaucoma (PVG) compared to primary open - angle glaucoma (POAG) using optical coherence tomography angiography (OCTA).

**Methods:** This was a cross - sectional observational study. Twenty - eight PVG and 33 POAG patients with comparable visual field defects on Humphrey

Ngày nhận bài:

20/11/2022

Ngày phản biện:

20/12/2022

Ngày đăng bài:

20/01/2023

Tác giả liên hệ:

Đoàn Kim Thành

Email: dkthanh1605@

gmail.com

ĐT: 0919239204

24 - 2 were recruited. Macular superficial vessel density (msVD) in the superficial macular layer was assessed with (3\*3 mm) and peripapillary vessel density (ppVD) with (4.5\*4.5 mm) OCTA scans. Area under the receiver operating curve was used for assessing diagnostic capability.

**Results:** In PXG group, all msVD parameters had lesser values, and especially in parafoveal region, statistically significant decrease was shown in all subdivisions except temporal ( $p = 0.056$ ). In the peripapillary region, none of the ppVD differed between groups. The msVD in PXG eyes significantly correlated with GCC and RNFL thickness, whereas visual field MD affected ppVD in PXG.

**Conclusions:** OCT-A manifests reduced macular perfusion in PXG patients compared with POAG patients (24.37% vs 28.34% with  $p < 0.05$ ) helping to demonstrate the mechanism of impaired vascular injury. The perfusion of retinal nerve fiber tissue in the pathogenesis of PXG is different from that of open - angle glaucoma alone.

**Keywords:** OCT - angiography; Pseudo - exfoliation glaucoma; Open - angle glaucoma; Optical coherence tomography angiography; macular vessel density; peripapillary vessel density

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh glôcôm là một bệnh lý của thần kinh thị giác trung bởi tổn thương tiến triển của thị trường và của các tế bào hạch võng mạc. Rối loạn chức năng mạch máu là một trong những yếu tố quan trọng bên cạnh sự gia tăng nhãn áp (IOP), vốn được coi là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất trong quá trình tiến triển của bệnh glôcôm [3].

Hội chứng giả trúc bao cũng được báo cáo là có liên quan với các tổn thương mạch máu trong các bệnh lý toàn thân [1] gợi ý rằng: hội chứng giả trúc bao gây ra bệnh lý glôcôm giả trúc bao (PXG) có liên quan đến các tình trạng mạch máu toàn thân và mạch máu ở mắt dẫn tới tiên lượng xấu hơn của PXG so với POAG [2, 6].

Một số nghiên cứu đã sử dụng OCTA để đánh giá và phát hiện sự giảm mật độ vi mạch quanh gai ở mắt PXG so với mắt bình thường [12] cũng như so sánh giữa PXG và POAG [7, 9, 13], tuy nhiên nghiên cứu về mật độ vi mạch vùng hoàng điểm chưa được quan tâm nhiều. Mục đích của các nghiên cứu này là xác định các đặc tính vi mạch ở vùng quanh gai và hoàng điểm giữa mắt POAG và PXG, phân tích mối tương quan giữa các đặc điểm chức năng, cấu trúc và mạch máu. Nhằm tìm mối tương quan giữa tổn thương mạch máu, giải phẫu và chức năng giải thích cho diễn tiến tự nhiên nhanh và nặng hơn của PXG so với POAG. Từ đó tiên

lượng độ nặng và lập kế hoạch theo dõi điều trị phù hợp cho bệnh nhân PXG. Đồng thời giúp đánh giá khả năng của OCTA trong vai trò một xét nghiệm cận lâm sàng để chẩn đoán độ nặng, theo dõi điều trị và tiên lượng PXG.

## 2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đây là một nghiên cứu cắt ngang mô tả có phân tích được thực hiện từ tháng 04/2022 đến tháng 08/2022, khảo sát 61 mắt (28 mắt PXG và 33 mắt POAG) của 40 bệnh nhân, thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu tại Bệnh viện Mắt TPHCM. Trong đó, 21 bệnh nhân được khảo sát 2 mắt và 19 bệnh nhân được khảo sát 1 mắt do mắt còn lại không thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

Tiêu chuẩn chọn vào:

Bệnh nhân PXG: Quan sát thấy vật liệu giả trúc bao ở bao trước thể thủy tinh hoặc bờ đồng tử hoặc cả hai trên thăm khám bằng đèn khe nhỏ dẫn đồng tử. Tổn thương đĩa thị, viền thần kinh thị dạng glôcôm. Tổn thương chiều dày lớp sợi thần kinh. Tổn thương thị trường dạng glôcôm ( $PSD < 5\%$  và GHT ngoài giới hạn bình thường). Bệnh nhân PXG được phân loại theo thang đo Hoddap - Anderson - Parrish [4].

Bệnh nhân POAG được chọn vào với tiêu chuẩn tương tự và không kèm quan sát trên khám lâm sàng thấy vật liệu giả trúc bao ở bao trước thể thủy tinh hoặc bờ đồng tử khi thăm khám bằng slitlamp nhỏ dẫn đồng tử.

Tiêu chuẩn loại trừ: Độ tuổi nhỏ hơn 18 và cao hơn 80 tuổi, thị lực tối đa < 20/40, có tật khúc xạ lớn hơn +3.00 Diopter (D) hoặc bé hơn -6.00D. Soi góc thấy góc đóng. Bệnh lý tại nhãn cầu hoặc bệnh lý toàn thân gây tổn thương thần kinh thị. Bất kì bệnh lý gây giảm, mất thị lực hoặc không tin cậy khi đo thị trường. Hình ảnh chụp OCT hoặc chụp OCT-A kém chất lượng: cường độ tín hiệu < 7. Bệnh nhân không đồng ý, không hợp tác tham gia nghiên cứu.

Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được khai thác bệnh sử, đo thị lực bằng bảng Snellen, điều chỉnh tật khúc xạ, thăm khám qua máy sinh hiển vi, soi đáy mắt bằng kính VolkWide field đánh giá võng mạc và đầu thị thần kinh. Sau đó, bệnh nhân sẽ được chụp cắt lớp cấu kết quang học (OCT) gai thị và hoàng điểm; đo thị trường 24 - 2, sử dụng thuật toán phân tích SITA, ghi nhận chỉ số độ lệch trung bình (MD) và chỉ số độ lệch riêng biệt (PSD). Khảo sát mạch máu trên OCT-A: đo mật độ mạch máu quanh gai (pVD) bằng cách quét khối 4,5 mm x 4,5 mm và mật độ mạch máu vùng hoàng điểm (mVD) 3mm x 3mm.

### 3. KẾT QUẢ

Có 61 mắt tham gia nghiên cứu trong đó 28 mắt thuộc nhóm bệnh PXG và 33 mắt trong nhóm POAG. Độ tuổi trung bình của nhóm PXG là  $72,82 \pm 7,49$  cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tuổi trung bình nhóm POAG là  $63,7 \pm 7,79$ . Tỷ lệ nam lớn hơn nữ ở cả 2 nhóm bệnh. Đồng thời đa số bệnh nhân có thị lực ở mức dưới < 4/10. Nhãn áp trung bình của các bệnh nhân tham gia nghiên cứu ở nhóm PXG là  $19,94 \pm 8,29$  mmHg còn ở nhóm POAG nhãn áp là  $18,97 \pm 7,59$  mmHg. Trong khi đó số lượng thuốc hạ nhãn áp trung bình được sử dụng ở nhóm bệnh nhân PXG nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với POAG ( $p < 0,05$ ). Về phân bố tỷ lệ bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu, tỷ lệ ở bệnh nhân ở giai đoạn nhẹ - trung bình ở nhóm PXG là 7/28 bệnh nhân mắt chiếm 33,3%. Ở nhóm POAG, tỷ lệ này là 57,1% với 12/31 bệnh nhân ở nhóm nhẹ - trung bình và 19 bệnh nhân ở giai đoạn nặng. Như vậy trong số bệnh nhân đến khám bệnh nhóm bệnh nặng chiếm đa số.

**Bảng 1.** Đặc điểm lâm sàng giữa nhóm PXG và nhóm POAG

Đặc điểm dịch tễ	PXG	POAG
Tuổi (năm) *	$72,82 \pm 7,49$	$63,7 \pm 7,79$
Giới tính	Nam 85,7% Nữ 14,3%	Nam 54,5% Nữ 45,5%
Thị lực (LogMAR) *	$0,53 \pm 0,30$	$0,42 \pm 0,30$
Nhãn áp (mmHg)*	$19,94 \pm 8,29$	$18,97 \pm 7,59$
Số nhóm thuốc hạ áp đang sử dụng*	$2,11 \pm 1,2$	$1,42 \pm 1,2$

\*: được trình bày dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn

Cấu trúc giải phẫu trên OCT và chức năng võng mạc trên đo thị trường

Ở nhóm POAG, trung vị của chỉ số MD là -17,46 (-27,3-8,62). Với nhóm PXG, trung vị MD là -19,18 (-28,27- -11,45). Các kết quả thị trường khác như độ nhạy võng mạc riêng biệt và chỉ số thị trường giữa nhóm POAG và nhóm PXG cũng không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ tổn thương thị trường ở 2 nhóm ( $p > 0,05$ ). Các chỉ số đánh giá cấu trúc võng mạc như bề dày lớp sợi thần kinh trung bình, phía trên, phía mũi và phía dưới của nhóm PXG lớn hơn POAG. Trong khi đó bề dày lớp sợi thần kinh phía thái dương ở nhóm POAG cao hơn PXG. Tuy nhiên qua phép kiểm định t và kiểm định t hiệu chỉnh tuổi và giới tính; chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa độ dày lớp sợi thần kinh ở 2 nhóm bệnh với  $p > 0,05$  cả trước và sau khi hiệu chỉnh. Độ dày trung bình lớp tế bào hạch không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

**Bảng 2.** Giá trị khảo sát bằng OCT và thị trường giữa hai nhóm PXG và POAG

Đặc điểm cận lâm sàng	PXG	POAG	p
C/D trung bình	0,79 ± 0,11	0,83 ± 0,09	> 0,05
MD (dB)	-19,18 (-28,27- -11,45)	-17,46 (-27,3-8,62)	> 0,05
PSD (dB)	6,43 ± 3,31	6,53 ± 3,31	> 0,05
RNFL trung bình(μm)	66,29 ± 14,30	63,03 ± 11,25	> 0,05
GCC trung bình (μm)	59,04 ± 15,31	60,39 ± 10,67	> 0,05

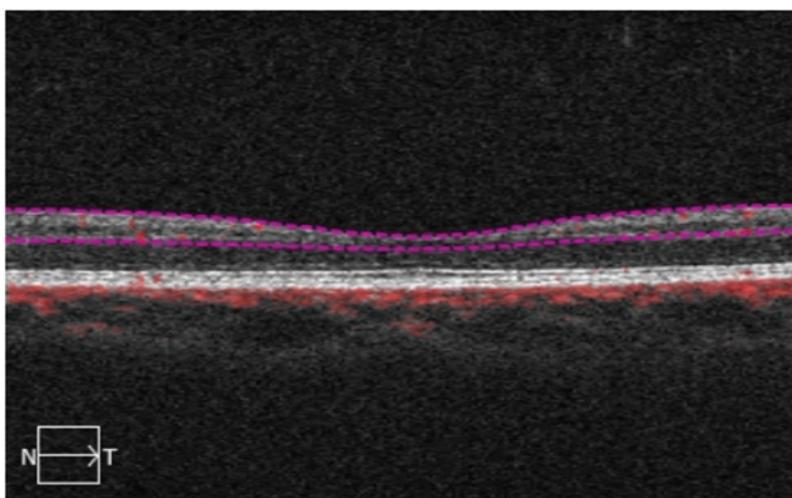
Mật độ mạch máu quanh gai thị trung bình và mật độ mạch máu khảo sát riêng biệt ở bốn góc phần tư giữa nhóm PXG (42,62 ± 4,61%) và POAG (41,05 ± 3,98%) không có sự khác biệt với p > 0,2.

**Bảng 3.** Mật độ mạch máu quanh gai

Mật độ mạch máu (%)	PXG	POAG	P*
Quanh gai thị trung bình	42,62 ± 4,61	41,05 ± 3,98	0,410
Phía trên	39,49 ± 5,30	37,49 ± 5,39	0,388
Phía thái dương	45,10 ± 4,13	44,01 ± 4,29	0,711
Phía dưới	40,21 ± 6,61	37,38 ± 5,91	0,122
Phía mũi	45,33 ± 5,24	43,52 ± 4,12	0,462

P\*: kết quả P của kiểm định t sau khi hiệu chỉnh tuổi, giới tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, máy OCTA được điều chỉnh để đo lường lớp mạch máu nông, bao gồm mạch máu ở 2 lớp là lớp sợi thần kinh và lớp tế bào hạch.

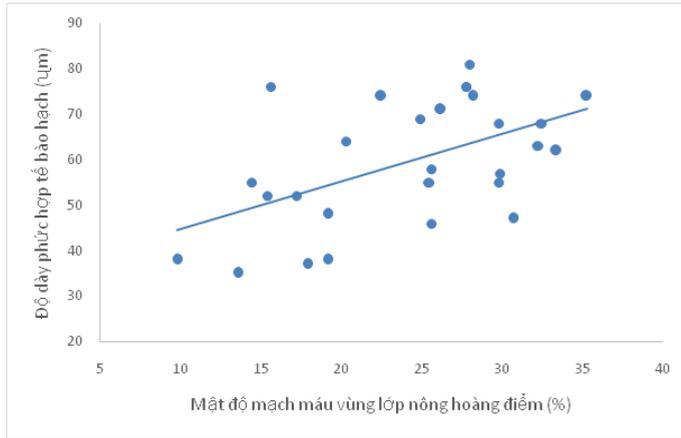


**Hình 1.** Mạch máu lớp nông vùng hoàng điểm (Bùi Lê Đan Thanh, 2022)

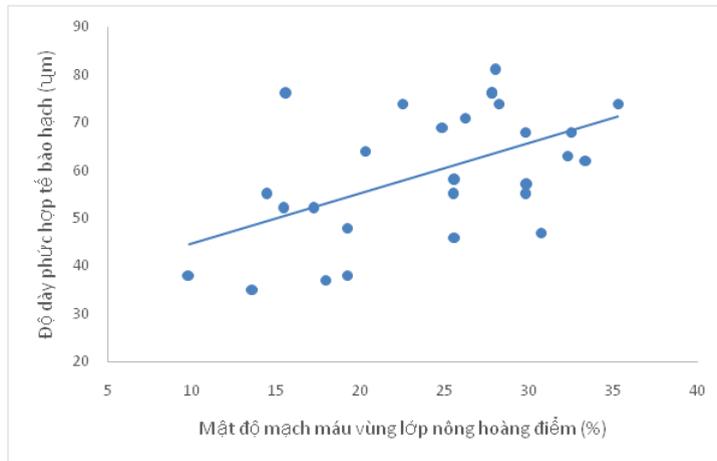
**Bảng 4.** Mật độ mạch máu vùng hoàng điểm

Mật độ mạch máu vùng hoàng điểm (%)	PXG (n = 28)	POAG (n = 33)	P*	
Trung tâm hoàng điểm	9,17 ± 4,99	11,62 ± 7,04	0,311	
Vùng cạnh hoàng điểm	Trung bình	24,37 ± 7,04	28,34 ± 6,77	0,018
	Phía trên	25,39 ± 9,06	30,60 ± 7,61	0,029
	Phía thái dương	26,70 ± 9,13	31,89 ± 7,01	0,056
	Phía dưới	27,04 ± 9,36	30,70 ± 8,20	0,015
	Phía mũi	24,07 ± 5,03	29,18 ± 7,03	0,014

Khi khảo sát lớp mạch máu nông khu trú ở lớp sợi thần kinh và lớp tế bào hạch vùng võng mạc hoàng điểm, có sự khác biệt mật độ mạch máu trung bình vùng cạnh hoàng điểm, phía trên và phía dưới ở nhóm PXG thấp hơn nhóm POAG. Có tương quan tuyến tính thuận giữa mật độ mạch máu lớp nông vùng hoàng điểm và độ dày lớp sợi thần kinh RNFL đo được trên OCT ở mức độ trung bình với  $r = 0,52$ . Mỗi tương quan có độ mạnh gần tương tự cũng được tìm thấy ở chỉ số mật độ mạch máu lớp nông vùng hoàng điểm và độ dày lớp tế bào hạch GCC với  $r = 0,49$

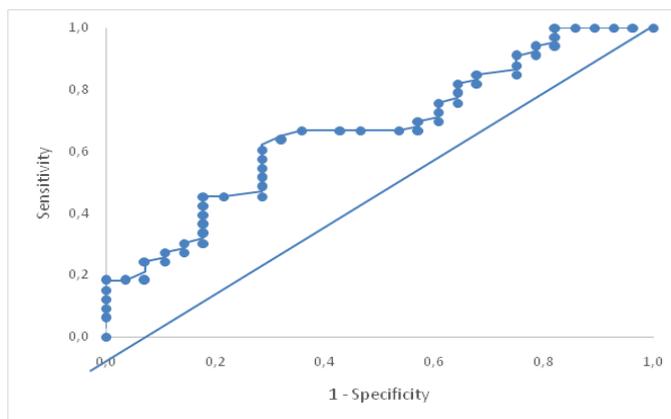


**Biểu đồ 1.** Tương quan giữa mật độ mạch máu lớp nông vùng hoàng điểm và độ dày lớp phức hợp tế bào hạch



**Biểu đồ 2.** Tương quan giữa mật độ mạch máu lớp nông vùng hoàng điểm và độ dày lớp sợi thần kinh

Ngưỡng phân biệt PXG và POAG của chỉ số mật độ mạch máu lớp nông vùng hoàng điểm



**Biểu đồ 3.** Đường cong ROC chẩn đoán của mật độ võng mạc lớp nông vùng hoàng điểm

Diện tích dưới đường cong ROC = 66,6% với  $p = 0,027$  như vậy mật độ mạch máu lớp nông vùng hoàng điểm cao hay thấp có khả năng giúp phân biệt giữa POAG và PXG với tính chính xác ở mức độ trung bình.

#### 4. BÀN LUẬN

Kết quả của chúng tôi tương đồng với đa số nghiên cứu khảo sát mật độ tưới máu lớp nông cùng cạnh hoàng điểm cho thấy nhóm PXG có các chỉ số mật độ tưới máu thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm POAG. Cụ thể là vùng cạnh hoàng điểm ở 2 nhóm trong nghiên cứu của S. Subasi cho thấy sự khác biệt mật độ mạch máu trung bình và phía trên, dưới, thái dương [13] còn A. Cornelius phát hiện sự khác biệt mật độ trung bình và phía trên [7]. Tác giả H.C. Kose và cộng sự phát hiện sự giảm mật độ mạch máu trung bình và phía thái dương ở vị trí khảo sát tương tự [9]. Khi xét về mật độ tưới máu của nghiên cứu chúng tôi, các chỉ số thu được đều thấp hơn so với các tác giả khác [5, 11]. Nguyên nhân có thể do nghiên cứu của chúng tôi có bệnh nhân ở giai đoạn nặng chiếm đa số (60 - 70%) so với giai đoạn nhẹ và trung bình dẫn đến tổn thương suy giảm mật độ mạch máu thấp hơn so với các nghiên cứu khác.

Các số liệu của chúng tôi không phát hiện sự khác biệt trong mật độ mạch máu quanh gai, kết quả này tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả Sevgi Subasi [13] và Anna Cornelius [7] quan sát thấy không có sự giảm đáng kể mật độ mạch máu vùng quanh gai ở nhóm PXG so với nhóm POAG, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Theo kết quả của chúng tôi, có sự tương quan giữa cấu trúc giải phẫu mật độ tưới máu với độ dày lớp sợi thần và tương quan chức năng với kết quả tổn thương thị trường. Mật độ mạch máu vùng hoàng điểm thể hiện mối tương quan mạnh hơn và có ý nghĩa thống kê trong khi đó mạch máu quanh gai không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân POAG và PXG. Đồng thời, mật độ tưới máu quanh gai không biểu hiện tương quan với các cấu trúc giải phẫu khảo sát được trên OCT như độ dày lớp sợi thần kinh hay phức hợp tế bào hạch. Các nghiên cứu trước đây đã báo cáo giảm VD trong mạch máu lớp nông ở mắt glôcôm so với mắt

bình thường [9, 10]. Những tổn thương ở vùng hoàng điểm đã xuất hiện trong giai đoạn đầu của glôcôm và bệnh glôcôm được cho là có liên quan đến giảm tưới máu ở vùng hoàng điểm [8].

Diện tích dưới đường cong ROC = 66% để phân biệt giữa nhóm PXG và POAG có giá trị chẩn đoán với mức mật độ mạch máu lớp nông vùng hoàng điểm là  $< 28,3\%$  với độ nhạy 60,61% và độ đặc hiệu 71,73%. Trong khi đó, các chỉ số độ dày lớp sợi thần kinh và độ dày lớp tế bào hạch không khác biệt có ý nghĩa thống kê và không có giá trị để phân biệt PXG với POAG cho thấy bản chất của tổn thương trong PXG có sự khác biệt với tổn thương do POAG ở tổn thương suy giảm tưới máu các tổ chức thần kinh.

#### 5. KẾT LUẬN

OCTA cho thấy tưới máu vùng hoàng điểm ở bệnh nhân PXG giảm so với bệnh nhân POAG (24,37% so với 28,34% với  $p < 0,05$ ) giúp chứng minh cơ chế tổn thương mạch máu gây suy giảm tưới máu mô sợi thần kinh võng mạc trong cơ chế bệnh sinh của PXG có sự khác biệt so với glôcôm góc mở đơn thuần. Xác định các đặc tính vi mạch ở vùng quanh gai và hoàng điểm giữa mắt POAG và PXG, phân tích mối tương quan giữa các đặc điểm chức năng, cấu trúc và mạch máu giúp tìm mối tương quan giữa tổn thương mạch máu, giải phẫu và chức năng giải thích cho diễn tiến tự nhiên nhanh và nặng hơn của PXG so với POAG. Từ đó tiên lượng độ nặng và lập kế hoạch theo dõi điều trị phù hợp cho bệnh nhân PXG. Đồng thời giúp đánh giá khả năng của OCTA trong vai trò một xét nghiệm cận lâm sàng để chẩn đoán độ nặng, theo dõi điều trị và tiên lượng PXG.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anastasopoulos E., Founti P., Topouzis F. (2015) "Update on pseudoexfoliation syndrome pathogenesis and associations with intraocular pressure, glaucoma and systemic diseases". *Curr Opin Ophthalmol*, 26 (2), 82-9.
2. De Moraes C. G., Liebmann J. M., Liebmann C. A., Susanna R., Jr., Tello C., Ritch R. (2013) "Visual field progression outcomes in glaucoma subtypes". *Acta Ophthalmol*, 91 (3), 288-93.

3. Flammer J. (1994) "The vascular concept of glaucoma". *Surv Ophthalmol*, 38 Suppl, S3-6.
4. Hodapp E., Parrish R., Anderson Douglas R. (1993) *Clinical Decisions In Glaucoma*.
5. Jo Y. H., Sung K. R., Shin J. W. (2020) "S, D, ONH-Peripapillary and Macular Vessel Density Measurement by Optical Coherence Tomography Angiography in Pseudoexfoliation and Primary Open-angle Glaucoma". *J Glaucoma*, 29 (5), 381-385.
6. Martinez A., Sanchez M. (2008) "Ocular haemodynamics in pseudoexfoliative and primary open-angle glaucoma". *Eye (Lond)*, 22 (4), 515-20.
7. Cornelius Anna, Pilger Daniel, Riechardt Aline, Reitemeyer Emanuel, Rübsam Anne, Winterhalter Sibylle, et al. (2022) "S, ONH-Macular, papillary and peripapillary perfusion densities measured with optical coherence tomography angiography in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma". *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 260 (3), 957-965.
8. Kocaturk Tolga, Isikligil Isil, Uz Burcin, Dayanir Volkan, Dayanir Yelda O (2016) "Ophthalmic artery blood flow parameters in pseudoexfoliation glaucoma". *European Journal of Ophthalmology*, 26 (2), 124-127.
9. Köse Helin Ceren, Tekeli Oya (2020) "S,D, ONH, AUC-Optical coherence tomography angiography of the peripapillary region and macula in normal, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and ocular hypertension eyes". *International Journal of Ophthalmology*, 13 (5), 744.
10. Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM, Heinz C, Grisanti S (2019) "S, D, ONH-Vessel density in glaucoma of different entities as measured with optical coherence tomography angiography". *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 13, 2527.
11. Park Ji-Hye, Yoo Chungkwon, Girard Michael JA, Mari Jean-Martial, Kim Yong Yeon (2018) "ONH-Peripapillary vessel density in glaucomatous eyes: comparison between pseudoexfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma". *Journal of Glaucoma*, 27 (11), 1009-1016.
12. Simsek Mert, Kocer Ali Mert, Cevik Seda, Sen Emine, Elgin Ufuk (2020) "ONH, PXG, fellow eye, ko POAG -Evaluation of the optic nerve head vessel density in the patients with asymmetric pseudoexfoliative glaucoma: an OCT angiography study". *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 258 (7), 1493-1501.
13. Subasi Sevgi, Yuksel Nursen, Basaran Ece, Pirhan Dilara (2021) "S, ONH, AUC - Comparison of vessel density in macular and peripapillary regions between primary open - angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma using OCTA". *International Ophthalmology*, 41 (1), 173-184.

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.15

## Đặc điểm giải phẫu hệ thống tĩnh mạch mu tay, bước đầu sử dụng vật động mạch hóa để tạo hình che phủ khuyết phần mềm gan đốt ngón tay

Uông Thanh Tùng<sup>2</sup>, Hồ Nguyễn Anh Tuấn<sup>1</sup>, Phạm Thùy Giang<sup>1</sup>, Phạm Hoàng Yến Nhi<sup>1</sup>, Nguyễn Việt Hưng<sup>1</sup>, Nguyễn Lê Bảo Trâm<sup>1</sup>, Phan Thúy Hiền<sup>1</sup>, Nguyễn Vũ Hoàng<sup>2</sup>, Phạm Đăng Diệu<sup>1</sup>, Trần Thiết Sơn<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

### Tóm tắt

Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 36 xác tương đương 72 tiêu bản được xử lý bằng Formaldehyde, còn nguyên vẹn chi trên, tại Trường Đại học Y Hà Nội và Trường Đại học Y Phạm Ngọc Thạch, Thành Phố Hồ Chí Minh nhằm nghiên cứu đặc điểm giải phẫu tĩnh mạch nông vùng mu bàn tay và cẳng tay. Kết quả cho thấy 69,4% tiêu bản có cung tĩnh mạch mu bàn tay loại 1 đỉnh; 16,7% tiêu bản không tạo thành cung tĩnh mạch mu bàn tay; và 13,9% tiêu bản có cung tĩnh mạch mu bàn tay với 2 đỉnh. Tĩnh mạch đầu có điểm hình thành vùng mu bàn tay dưới mỏm trâm quay  $4,3 \pm 2,3$  cm với kích thước  $0,2 \pm 0,1$  cm. Tĩnh mạch nền có điểm hình thành vùng mu bàn tay dưới mỏm trâm trụ  $7,1 \pm 1,2$  cm với kích thước  $0,2 \pm 0,1$  cm. Cả tĩnh mạch đầu và tĩnh mạch nền đều cho nhiều nhánh nối với các tĩnh mạch khác trên đường đi của nó tạo nên mạng lưới tĩnh mạch phong phú, là cơ sở cho việc thiết kế vật tĩnh mạch trong điều trị khuyết phần mềm bàn và ngón tay.

Các khuyết hồng phần mềm bàn và ngón tay luôn cần được che phủ sớm và triệt để nhằm khôi phục tối đa cả về cấu trúc giải phẫu, chức năng lẫn thẩm mỹ. Thông qua trường hợp Bệnh nhân nam 15 tuổi khuyết da gan đốt 2 - 3 ngón III tay P do bị kính cắt vào, tác giả bài báo muốn giới thiệu vật tổ chức được thiết kế dựa theo hệ tĩnh mạch nông dưới da (1) và đưa ra những chỉ định vật tĩnh mạch trong điều trị che phủ khuyết phần mềm bàn và ngón tay. Vật tĩnh mạch là một trong những chất liệu được chỉ định tốt nhất cho tạo hình các khuyết hồng phần mềm bàn và ngón tay.

**Từ khóa:** Vật tĩnh mạch, Bệnh nhân, bàn và ngón tay, khuyết phần mềm.

### Abstract

**ANATOMIC FIGURES OF THE SUPERFICIAL VEINS OF THE UPPER EXTREMITY, ROLE THE ARTERIALIZED FLOW - THROUGH VENOUS FLAPS FOR HAND AND FINGERS RESCONSTRUCTION**

The cross - sectional descriptive study was performed on 36 cadavers, equivalent to 72 specimens treated with Formaldehyde, intact upper extremity, at Hanoi Medical University and Phạm Ngọc Thạch Medical University, Ho Chi Minh City to study anatomy of the superficial veins of the upper extremity. The results showed that 69.4% of the specimens had a peaked type 1 intravenous artery; 16.7% of specimens did not form a vein in the back of the hand; and 13.9% of the samples had palmar vein with 2 vertices. The cephalic vein forms the back of the palms under

Ngày nhận bài:

20/11/2022

Ngày phân biên:

20/12/2022

Ngày đăng bài:

20/01/2023

Tác giả liên hệ:

Hồ Nguyễn Anh Tuấn

Email: hnat1503@pnt.

edu.vn

ĐT: 0916936380

the lateral epicondyle of  $4.3 \pm 2.3$  cm with a size of  $0.2 \pm 0.1$  cm. The basilic vein forms the back of the palms under the medical epicondyle of  $7.1 \pm 1.2$  cm with a size of  $0.2 \pm 0.1$  cm. Both the cephalic vein and the basilic vein allow multiple branches to connect with other veins along its path to create a rich vein network, which is the basis for the design of the venous flap in the treatment of an upper extremity injury.

Damage your he and fingers should always be early and thorough coverage to the maximum recovery in terms of anatomy, function and aesthetics. Through the case of 15 - year - old male patient skin and soft tissue defects liver 2 - 3 fingers III Right due to cut glass, the author of the article would like to introduce flap - based organization designed the shallow veins under the skin (1) and given the indications in the treatment of venous flap cover defects desk soft tissue and fingers. Venous flap is one of the best materials specified for visual defects desk soft tissue vulnerabilities and fingers.

**Keyword:** Venous flap, Patients, hand and fingers, soft tissue defects.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tái tạo da che phủ mô mềm của bàn tay là một thách thức đang diễn ra đối với các Bác sĩ Phẫu thuật tạo hình. Ghép da không phải lúc nào cũng thích hợp, vật da tại chỗ không phải lúc nào cũng có sẵn và vật từ xa thường dày, chết hay ốm. Khi phương pháp che phủ lân cận không có sẵn hoặc đã thất bại, cấy ghép vi mạch máu chuyển dòng chảy tĩnh mạch thành dòng chảy động mạch, đã cung cấp một lựa chọn vật da độc đáo và sáng tạo để cải thiện khó khăn trong phẫu thuật che phủ khuyết hồng phần mềm của bàn tay. Yan H. [12] định nghĩa vật tĩnh mạch là vật mà dòng máu đến nuôi dưỡng cho vật và dòng máu chảy đi đều thông qua hệ thống tĩnh mạch, tức là vật sống dựa vào dòng máu chảy bên trong hệ thống tĩnh mạch. Cơ chế tồn tại và sinh lý dòng máu chảy bên trong vật cho đến nay còn chưa được sáng tỏ [12]. Nhưng có 3 lý thuyết được đề xuất là: Đảo chiều nổi (Reverse Shunting), Đảo chiều dòng chảy (Reverse Flow) và Mao mạch đi đường vòng khác (Capillary Bypass). Tuy nhiên, sự ra đời của vật tĩnh mạch đã đem lại hy vọng về một nguồn chất liệu mới trong việc giải quyết các tổn khuyết phần mềm trên cơ thể, bổ sung cho các vật vi phẫu quy ước. Năm 1981, Nakayama Y. [13] mô tả vật tĩnh mạch trên động vật thí nghiệm, năm 1987 vật tĩnh mạch lần đầu tiên được áp dụng trên lâm sàng bởi Yoshimura M. [13] trong tạo hình che phủ khuyết phần mềm ngón tay. Trên thế giới cũng như ở Việt Nam, các phương pháp tạo hình che phủ khuyết phần mềm bàn và ngón tay đã được các tác giả đề cập rất nhiều, từ đơn giản đến phức tạp, từ ghép da tự do đến các vật tại chỗ, vật lân cận, vật từ xa... Kể từ lần đầu tiên được báo cáo

thực nghiệm bởi Nakayama Y. vào năm 1981 [1], và áp dụng lần đầu bởi Yoshimura M. năm 1987 [2], vật tĩnh mạch đã được nghiên cứu và ứng dụng rất thành công trên lâm sàng ở các nước trên thế giới. Một số các tác giả như Kong BS. (2008) [3] nghiên cứu tại Hàn Quốc, Li Z. (2014) [4] nghiên cứu tại Trung Quốc và một số tác giả khác đều báo cáo vật tĩnh mạch chi trên là một chọn lựa hữu ích để che phủ khuyết phần mềm bàn ngón tay, mang lại hiệu quả rất tốt về chức năng và thẩm mỹ ở nơi cho và nhận vật.

Tại Việt Nam, vật tĩnh mạch vẫn còn là một vấn đề mới mẻ. Việc sử dụng vật tĩnh mạch chưa rộng rãi, các báo cáo về vật tĩnh mạch còn chưa có nhiều, số lượng vật sử dụng tại các cơ sở y tế không nhiều. Để có thể ứng dụng vật tĩnh mạch chi trên trong điều trị khuyết phần mềm bàn, ngón tay, cần nắm vững giải phẫu hệ thống tĩnh mạch nông vùng mu bàn tay, cẳng tay để có thể thiết kế và sử dụng vật một cách hiệu quả. Xuất phát từ thực tiễn trên, chúng tôi tiến hành đề tài và công bố kết quả nghiên cứu này.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng:** 36 xác tương đương 72 tiêu bản được xử lý bằng Formaldehyde, còn nguyên vẹn chi trên, tại Trường Đại học Y Hà Nội và Trường Đại học Y Phạm Ngọc Thạch, Thành Phố Hồ Chí Minh.

### 2. Phương pháp

#### 2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

#### 2.2. Quy trình nghiên cứu

- Quy trình phẫu tích bóc hệ tĩnh mạch nông dưới da vùng mu bàn tay và cẳng tay:

+ Rạch da vùng mu bàn tay và cẳng tay theo hình chữ T (dự kiến)

+ Bóc da mỏng, để lại hệ thống cân nông  
 + Trên xác ướp Formaldehyde, chúng tôi tiến hành phẫu tích hệ tĩnh mạch nông dưới da vùng mu bàn tay và cẳng tay.

+ Bóc tách rõ cung tĩnh mạch nông dưới da vùng mu bàn tay, xem hệ thống tĩnh mạch nối với nhau vùng mu tay

+ Bóc đường đi của tĩnh mạch đầu và nền, xem có những tĩnh mạch nối giữa 2 tĩnh mạch, các tĩnh mạch xuyên nối từ tĩnh mạch sâu ra không trên đường đi

+ Bóc tách nghiên cứu hệ tĩnh mạch giữa mặt trước cẳng tay, mạng nối giữa các tĩnh

mạch và nối giữa tĩnh mạch giữa với tĩnh mạch đầu và nền

+ Ghi chép đầy đủ và chụp hình.

- Khảo sát trên xác về:

+ Đường đi hệ tĩnh mạch nông vùng mu bàn tay và cẳng tay

+ Mạng nối tĩnh mạch nông dưới da vùng mu bàn tay và cẳng tay theo các mốc giải phẫu.

### 2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu sau khi thu thập sẽ được làm sạch và nhập vào máy tính bằng phần mềm Epidata

3.1. Các phân tích sẽ được thực hiện bằng phần mềm STATA 12.0.

## 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm chung

Nghiên cứu tiến hành phẫu tích trên 36 xác được xử lý bằng Formaldehyde, với điều kiện chi trên còn nguyên vẹn và phẫu tích cả 2 tay do vậy nghiên cứu có 72 mẫu tiêu bản với 36 mẫu tiêu bản tay trái và 36 mẫu tiêu bản tay phải. Trong 36 xác nghiên cứu có 18 xác nam và 18 xác nữ chiếm tỷ lệ ngang bằng nhau 50%.

### 3.2. Đặc điểm giải phẫu tĩnh mạch nông vùng mu bàn tay và cẳng tay

#### 3.2.1. Cung tĩnh mạch mu tay

**Bảng 1.** Dạng cung tĩnh mạch mu tay (đơn vị: cm)

Cung tĩnh mạch mu tay	Tay Trái	Tay Phải	Tổng
Loại có 1 đỉnh	24 (66,6)	26 (72,3)	50 (69,4)
Loại có 2 đỉnh	6 (16,7)	4 (11,1)	10 (13,9)
Không có	6 (16,7)	6 (16,7)	12 (16,7)
Tổng	36 (50,0)	36 (50,0)	72 (100)

Nhận xét: Có 50 tiêu bản chiếm 69,4% có cung tĩnh mạch mu bàn tay loại 1 đỉnh; 12 tiêu bản chiếm 16,7% không tạo thành cung tĩnh mạch mu bàn tay, các tĩnh mạch mu bàn tay hội lưu thẳng tạo các tĩnh mạch đầu, nền và đầu phụ đi lên cẳng tay; và có 10 tiêu bản chiếm 13,9% có cung tĩnh mạch mu bàn tay với 2 đỉnh.

#### 3.2.2. Tĩnh mạch đầu

**Bảng 2.** Giải phẫu tĩnh mạch đầu (đơn vị: cm)

Tĩnh mạch đầu	Tay Trái	Tay Phải	Tổng
Nguyên ủy (mỏm trâm quay)	4,5 ± 2,7	4,2 ± 1,9	4,3 ± 2,3
Kích thước	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1
Nhánh nối với tĩnh mạch Giữa cẳng tay	9 (40,9)	13 (59,1)	22 (100)
Nhánh nối với tĩnh mạch đầu phụ	8 (50,0)	8 (50,0)	16 (100)
Nhánh ra da	15 (50,0)	15 (50,0)	30 (100)
Nhận nhánh xuyên từ sâu ra	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (100)
Liên quan thần kinh cảm giác cẳng tay	5 (45,5)	6 (54,5)	11 (100)

Nhận xét: Tĩnh mạch đầu có điểm hình thành vùng mu bàn tay dưới mỏm trâm quay 4,3 ± 2,3 cm với kích thước 0,2 ± 0,1 cm. Trên đường đi, tĩnh mạch đầu cho các nhánh nối tĩnh mạch đầu phụ (trung bình khoảng 8 nhánh một tay), nhánh nối tĩnh mạch giữa cẳng tay (khoảng 9 - 13 nhánh),

nhận các nhánh sâu (3 - 4 nhánh) từ lớp sâu căng tay đi lên và cho các nhánh xuyên trực tiếp ra da (khoảng 15 nhánh) trên đường đi của nó.

### 3.2.3. Tĩnh mạch nền

**Bảng 3.** Giải phẫu tĩnh mạch nền (đơn vị: cm)

Tĩnh mạch nền	Tay Trái	Tay Phải	Tổng
Nguyên ủy (mỏm trâm trụ)	6,8 ± 1,1	7,3 ± 1,4	7,1 ± 1,2
Kích thước	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1
Nhánh nối với tĩnh mạch Giữa căng tay	7 (63,6)	4 (36,4)	11 (100)
Nhánh ra da	16 (55,2)	13 (44,8)	29 (100)
Nhận nhánh xuyên từ sâu ra	1 (20,0)	4 (80,0)	5 (100)
Liên quan thần kinh cảm giác căng tay	2 (28,6)	5 (71,4)	7 (100)

Nhận xét: Tĩnh mạch nền có điểm hình thành vùng mu bàn tay dưới mỏm trâm trụ  $7,1 \pm 1,2$  cm với kích thước  $0,2 \pm 0,1$  cm. Đường định hướng của tĩnh mạch nền là điểm nối mỏm trâm quay đến lồi cầu trong xương cánh tay, và liên quan đến dây thần kinh bì căng tay trong. Trên đường đi, tĩnh mạch nền cho các nhánh nối tĩnh mạch đầu phụ (khoảng 1/3 dưới và 1/3 giữa căng tay), nhánh nối tĩnh mạch giữa căng tay (khoảng 4 - 7 nhánh), nhận các nhánh sâu (1- 4 nhánh) từ lớp sâu căng tay đi lên và cho các nhánh xuyên trực tiếp ra da (khoảng 13 - 16 nhánh) trên đường đi của nó.

### 3.3. Báo cáo trường hợp lâm sàng

Bệnh nhân Nam 15T, tiền sử khỏe mạnh bình thường, vào viện với lý do khuyết da và phần mềm gan đốt 2 - 3 ngón III tay P do bị kính cắt vào tay. Gân gấp không bị tổn thương, mạch máu cũng không bị tổn thương, vận động ngón tay bình thường. Lộ gân gấp và da mất từ đốt 2 đến đốt 3, qua khớp liên đốt 2 - 3 ngón III tay P (Hình 1)



**Hình 1:** Khuyết da gan đốt 2 - 3 ngón III tay P

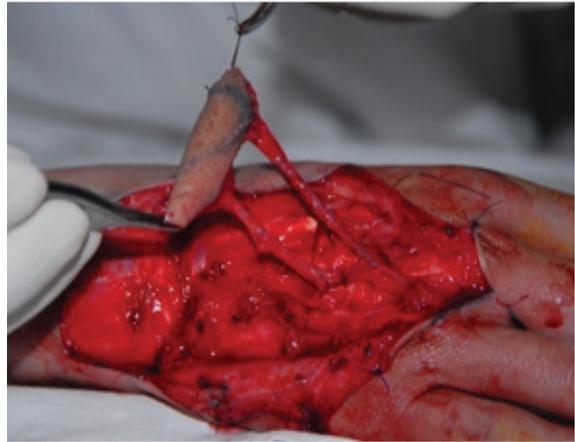
Theo phân loại của các tác giả [3, 4, 5] các loại vật tĩnh mạch, trong trường hợp này, chúng tôi lựa chọn vật tĩnh mạch “động mạch hóa” với 1 tĩnh mạch được nối với động mạch nơi nhận và một tĩnh mạch khác nối thông với tĩnh mạch làm động mạch hóa được lựa chọn giữ lại làm tĩnh mạch dẫn lưu máu về và được làm như cuống mạch xoay xuống, còn tĩnh mạch kia được phục hồi lưu thông bằng nối vi phẫu với động mạch nơi nhận

Thiết kế vật: dùng Doppler cầm tay xác định đường đi của 2 tĩnh mạch vùng mu bàn ngón tay, 2 tĩnh mạch này được đánh dấu bằng dướng chấm nhỏ liên tục (Hình 2), dựa trên cơ sở 2 tĩnh mạch đó thiết kế vật da có cả 2 tĩnh mạch đi vào vật da, trong đó 1 tĩnh mạch sẽ được chuẩn bị để nối với động mạch bờ bên ngón tay được đánh dấu bằng màu đỏ còn 1 tĩnh mạch kia được giữ nguyên làm tĩnh mạch dẫn lưu máu về.



**Hình 2:** Thiết kế vạt

Phẫu tích vạt: Rạch da theo đường rích rấc đã được vẽ bằng nét vẽ liền màu xanh (Hình 2), bóc tách da từ phí gốc ngón ngược lên cổ tay. Bộc lộ được 2 tĩnh mạch thì nhận thấy vạt da được thiết kế trước chỉ có 1 tĩnh mạch đi vào. Tiến hành thiết kế lại vạt da. Bóc vạt da chứa cả 2 tĩnh mạch, bóc sát đến lớp cân sâu phải đảm bảo sao 2 tĩnh mạch vẫn nằm nguyên vẹn trong vạt da, không bị tách rời khỏi vạt da (Hình 3)



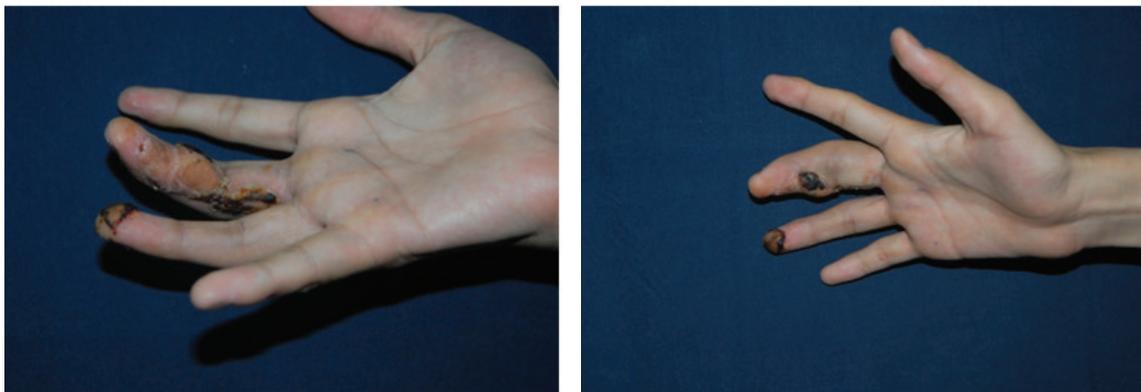
**Hình 3:** Phẫu tích vạt tĩnh mạch

Tạo hình khuyết hồng: Rạch da bờ bên trụ ngón III, chuyển vạt d ache phủ lên che khuyết hồng phần mềm ngón tay, nhưng vẫn giữ nguyên 1 tĩnh mạch được đánh dấu bằng nét kẻ chấm màu xanh làm tĩnh mạch dẫn lưu máu về và 1 tĩnh mạch được đánh dấu bằng đường kẻ liền màu đỏ thì cắt rời để nối với động mạch bờ bên trụ ngón III tay P dưới kính hiển vi phẫu thuật bằng chỉ Prolein 10/0, với 6 mũi khâu rời ( Hình 4), đường đi của mạch không đóng kín được, phải để hở đóng da thì 2.



**Hình 4:** Tạo hình khuyết hồng

Chăm sóc hậu phẫu: Bệnh nhân được điều trị kháng sinh, chống phù nề và thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (Aspegic 150 mg) và tăng cường hồi lưu tĩnh mạch (Daflon). Vạt tĩnh mạch hóa động mạch được chiếu đèn ngay sau mổ. Vạt tĩnh mạch hóa động mạch 3 ngày đầu hồng ảm, đến ngày thứ 4 - 5 thì bắt đầu xuất hiện ứ tĩnh mạch. Sau 1 tuần vạt có biểu hiện ứ tĩnh mạch và sưng nề nhiều, có những điểm nổi phồng nước, nhưng vùng lấy vạt liền sẹo 1 thì. Sau 2 tuần, vạt tĩnh mạch hóa động mạch bắt đầu bong thượng bì, vạt da liền sẹo tốt. sau 01 tháng, vạt tĩnh mạch hóa động mạch liền hoàn toàn, da của vạt hoàn toàn mềm mại, trắng và không gây ảnh hưởng tới vận động ngón tay



Hình 5: Sau mổ 01 tháng

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm giải phẫu hệ thống tĩnh mạch nông

###### 4.1.1. Cung tĩnh mạch mu tay

Cung tĩnh mạch vùng mu tay được tạo bởi các tĩnh mạch mu bàn ngón hội lưu và tạo thành vòng cung [5], [6]. Tuy nhiên, nghiên cứu thấy có sự biến đổi giải phẫu khi nghiên cứu thấy có dạng tạo thành 2 cung tĩnh mạch mu bàn tay (theo hình dưới). Đôi khi, các tĩnh mạch mu bàn ngón không tạo thành cung mu tay mà hội lưu tạo thành các tĩnh mạch đầu, nền và đầu phụ luôn.

Kết quả biến đổi giải phẫu có 06 xác (12 tiêu bản) chiếm 16,7% không tạo thành cung tĩnh mạch mu bàn tay, các tĩnh mạch mu bàn tay hội lưu thẳng tạo các tĩnh mạch đầu, nền và đầu phụ đi lên cẳng tay. Bên cạnh đó, còn biến đổi dạng 2 cung tĩnh mạch mu bàn tay với 2 đỉnh chiếm 13,9% (10 tiêu bản). Trong đó, có xác tay phải loại 1 cung với 1 đỉnh, nhưng tay trái lại 2 cung với 2 đỉnh (2 xác), và theo mô tả kinh điển chiếm 69,4% 1 cung mu tĩnh mạch bàn tay với 1 đỉnh. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu số lượng còn ít chưa đủ đảm bảo tin cậy. Nhưng đó cũng là bức tranh cho thấy dạng cung mu tay có 2 loại biến đổi giải phẫu và là cơ sở thiết kế cho những vạt tĩnh mạch có cuống tĩnh mạch với điểm xoay tại mu bàn tay.

###### 4.1.2. Tĩnh mạch đầu

Tĩnh mạch đầu qua khảo sát nhận thấy rằng giống mô tả của các tác giả với điểm hình thành vùng mu bàn tay [5], [6], dưới mỏm trâm quay khoảng  $4,3 \pm 2,3$  cm, tạo thành bởi hội lưu các tĩnh mạch cung mu tay, tĩnh mạch mu bàn ngón 1, tĩnh mạch sâu từ hõm lào đi lên. Tĩnh mạch đầu đi lên đến vùng khuỷu cho nhánh tạo vòng nối khuỷu tay và đi lên cánh tay. Tuy nhiên, nghiên cứu thấy có 12 tiêu bản (6 xác) là không có cung tĩnh mạch mu bàn tay (Bảng 1), mà tĩnh mạch mu bàn ngón 2 cùng ngón 1 và kẽ ngón 1,2 với tĩnh mạch sâu từ hõm lào đi lên tạo thành tĩnh mạch đầu đi lên vùng cẳng tay.

Đường kính trung bình của tĩnh mạch đầu trong nghiên cứu của chúng tôi là  $0,2 \pm 0,1$  cm khá tương đồng với kết quả của một số nghiên cứu trước đây như kết quả của Shima H (1996) nghiên cứu trên 52 xác tại Nhật Bản với đường kính trung bình của tĩnh mạch đầu là  $1,9 \pm 1,2$  mm [7] hay kết quả của Kiray A (2013) nghiên cứu trên 16 chi trên của 8 xác tại Thổ Nhĩ Kỳ cho kết quả đường kính tĩnh mạch đầu là  $2,04 \pm 1,24$  mm [8].

Hướng đi của tĩnh mạch cũng giống như các tác giả đã mô tả [5], [6] là tĩnh mạch đi từ mu bàn tay lên mặt sau ngoài 1/3 dưới cẳng tay, đến giữa 1/3 dưới và 1/3 giữa cẳng tay đổi hướng đi ra trước ngoài cẳng tay. Đường định hướng của tĩnh mạch đầu là điểm nổi mòm trâm quay đến lồi cầu ngoài xương cánh tay, và liên quan đến dây thần kinh bì cẳng tay ngoài. Trên đường đi, tĩnh mạch đầu cho các nhánh nổi tĩnh mạch đầu phụ (trung bình khoảng 8 nhánh một tay), nhánh nổi tĩnh mạch giữa cẳng tay (khoảng 9 - 13 nhánh), nhận các nhánh sâu (3 - 4 nhánh) từ lớp sâu cẳng tay đi lên và cho các nhánh xuyên trực tiếp ra da (khoảng 15 nhánh) trên đường đi của nó (bảng 3.6). Như vậy, nó tạo nên một mạng lưới tĩnh mạch phong phú với các tĩnh mạch khác trên đường đi của nó, tạo ra mạng lưới tĩnh mạch 2 tầng gồm một tầng sát da và một tầng cùng mặt phẳng tĩnh mạch (việc này cần chứng minh thêm bằng mô học trong nghiên cứu thêm).



**Hình 6.** Tĩnh mạch đầu đường đi và cho nhánh

#### **4.1.3. Tĩnh mạch nền**

Tĩnh mạch nền cũng giống như tĩnh mạch đầu với điểm hình thành vùng mu bàn tay [5], [6], dưới mòm trâm trụ khoảng  $7,1 \pm 1,23$  cm, tạo thành bởi hội lưu các tĩnh mạch cung mu tay, tĩnh mạch mu bàn ngón 5, nhánh tĩnh mạch bờ trong bàn tay. Tĩnh mạch nền đi lên đến vùng khuỷu cho nhánh tạo vòng nổi khuỷu tay và đi lên cánh tay. Tuy nhiên, nghiên cứu thấy có 12 tiêu bản (6 xác) là không có cung tĩnh mạch mu bàn tay (Bảng 1), mà tĩnh mạch mu bàn ngón 4 cùng ngón 5 và tĩnh mạch bờ trong bàn tay tạo thành tĩnh mạch nền đi lên vùng cẳng tay.

Kích thước trung bình của tĩnh mạch nền trong nghiên cứu của chúng tôi là  $0,2 \pm 0,1$  cm cao hơn đôi chút so với kết quả của Kiray A (2013) nghiên cứu trên 16 chi trên của 8 xác tại Thổ Nhĩ Kỳ cho kết quả kích thước tĩnh mạch nền là  $1,35 \pm 0,59$  mm [8].

Đường định hướng của tĩnh mạch nền là điểm nổi mòm trâm quay đến lồi cầu trong xương cánh tay, và liên quan đến dây thần kinh bì cẳng tay trong. Trên đường đi, tĩnh mạch nền cho các nhánh nổi tĩnh mạch đầu phụ (khoảng 1/3 dưới và 1/3 giữa cẳng tay), nhánh nổi tĩnh

mạch giữa cẳng tay (khoảng 4 - 7 nhánh), nhận các nhánh sâu (1 - 4 nhánh) từ lớp sâu cẳng tay đi lên và cho các nhánh xuyên trực tiếp ra da (khoảng 13 - 16 nhánh) trên đường đi của nó (bảng 3.7). Như vậy, nó tạo nên một mạng lưới tĩnh mạch phong phú với các tĩnh mạch khác trên đường đi của nó, tạo ra mạng lưới tĩnh mạch 2 tầng gồm một tầng sát da và một tầng cùng mặt phẳng tĩnh mạch nền.

#### **4.2. Kết quả lâm sàng**

Tái tạo da che phủ mô mềm của bàn tay là một thách thức đối với các Bác sĩ Phẫu thuật tạo hình. Trên Bệnh nhân này vùng da khuyết lại nằm ngay giữa khớp liên đốt 2 và 3 của ngón III tay P. Vấn đề đặt ra là vạt da che phủ phải mềm mại, mỏng và không ảnh hưởng đến vận động của ngón. Da ghép thì không thể sử dụng vì sẽ làm hạn chế vận động ngón và gây co kéo ngón. Vạt cò [1] bên ngón IV lấy sang thì lại phải hy sinh da vùng mu ngón IV và đồng thời phải lấy một mảnh da ghép lên sau lấy vạt, mà ngón tay phải để trong nhiều ngày liền nhau gây ảnh hưởng đến sinh hoạt của Bệnh nhân và đồng thời dễ gây cứng ngón vì lâu không hoạt động. Vạt da gan ngón ngược dòng dựa theo

động mạch bờ bên ngón trỏ [1] thì không đủ đóng kín khuyết và vùng lấy vạt lại phải ghép da sau lấy vạt. Vạt da liên cốt mu tay thì không che phủ kín khuyết, còn vạt mạch xuyên thì thường hay óm hoặc chết. Vạt tĩnh mạch hóa động mạch nổi lên với những ưu điểm của mình như vạt mỏng và mềm mại, che phủ kín khuyết phần mềm, đạt được những yêu cầu đề ra.

Vạt tĩnh mạch đơn thuần được mô tả đầu tiên bởi Baek S.M. [2], với dòng máu chảy bên trong vạt là máu tĩnh mạch, chảy vào vạt từ một đầu tĩnh mạch rồi ra khỏi vạt ở đầu tĩnh mạch kia. Tuy nhiên, do dòng máu tĩnh mạch chảy yếu nên nguy cơ tắc mạch ở loại này rất cao, vì vậy chỉ định lâm sàng rất hạn chế [10].

Để khắc phục tình trạng trên, các ứng dụng trên lâm sàng chủ yếu vẫn tập trung vào loại vạt “tĩnh mạch hóa động mạch” của Yoshimura M. [13]. Đây được đánh giá là loại vạt có kết quả khả quan nhất. Qua đó các tác giả đã ứng dụng để tạo hình gần như mọi vị trí trên cơ thể bao gồm chi trên, chi dưới, bàn chân, mặt cổ [8], khoang miệng [5], đặc biệt là bàn ngón tay [11].

Các tác giả theo dõi sát diễn biến sau mổ của vạt, đánh giá các thông số: hồi lưu mao mạch, nhiệt độ, màu sắc, nốt phỏng nước do bong biểu bì. Họ nhận thấy tình trạng hay gặp nhất là bong thượng bì, ú trệ tuần hoàn, hoại tử vạt. Mức độ hoại tử cũng thay đổi, có thể chỉ là hoại tử nông, hoại tử một phần hoặc hoại tử toàn bộ. Theo Woo S.H. [11], siêu âm Doppler mạch sau mổ rất quan trọng trong việc đánh giá tình trạng ú trệ tuần hoàn, dự đoán nguy cơ hoại tử của vạt. Trong quá trình theo dõi, tùy mức độ hoại tử mà có thể để tự liền sẹo hoặc can thiệp thì 2 bổ sung.

Trên Bệnh nhân này, chúng tôi gặp trường hợp ú tĩnh mạch bắt đầu xuất hiện ngày thứ 4 - 5 sau mổ, điều này cũng phù hợp với một số nghiên cứu của các tác giả [5] do máu động mạch quá mạnh và nhiều trong khi đó dẫn lưu máu về quá ít do chỉ có một tĩnh mạch xoay ngược chiều. Điều này cũng giống nhận xét của Woo S.H. [11]. Theo ông, số lượng tĩnh mạch dẫn lưu của vạt tăng làm cho lưu lượng máu lưu chuyển trong vạt nhiều hơn, vạt sẽ được cung cấp nhiều oxy và chất dinh dưỡng hơn nên vạt dễ sống hơn.

Qua nghiên cứu thực nghiệm, một số tác giả nhận thấy dòng máu động mạch chảy qua

tĩnh mạch với áp lực quá mạnh sẽ làm cho tĩnh mạch giãn to ra, thành tĩnh mạch dày lên, phi đại các sợi cơ, tăng sinh các tế bào sợi chun trong thành mạch, làm lòng mạch hẹp lại. Chính điều này kích thích sự phát triển các các vòng tuần hoàn phụ bên trong vạt và các tân mạch (neovascularization) từ nền nhận vào vạt ở phía ngoại vi [11]. Các tân mạch này có vạt trò rất quan trọng đối với sự sống của vạt tĩnh mạch, theo như kết quả nghiên cứu của Pittet B [7]. Do đó ông khuyến cáo một số yếu tố làm tăng khả năng sống của vạt:

- Nên thiết kế vạt tĩnh mạch có hệ thống tĩnh mạch tập trung chủ yếu ở trung tâm của vạt.

- Vạt chỉ nên có 1 động mạch đến nhưng lại nên có càng nhiều tĩnh mạch dẫn lưu càng tốt. Ông đã báo cáo trên lâm sàng 2 vạt có kích thước lớn nhất là 14 x 9 cm và 15 x 6 cm với kết quả vạt sống hoàn toàn. Đối với 2 vạt này, ông đã dùng 2, 3 tĩnh mạch để dẫn lưu máu cho vạt.

## V. KẾT LUẬN

Khuyết phần mềm bàn và ngón tay được coi là tổn thương đa dạng và khó trong việc che phủ. Ghép da hay các vạt lân cận đôi khi không đáp ứng được yêu cầu, trong khi các vạt từ xa đến lại dày và hạn chế vận động ngón tay. Vạt tĩnh mạch là vạt mỏng và mềm mại thích hợp che phủ những tổn khuyết vùng bàn và ngón tay. Vạt tĩnh mạch dễ dàng thiết kế, dễ bóc tách, tính linh động của vạt cao, vì vạt không dựa vào đường vào của động mạch cố định như những vạt kinh điển có cuống mạch nuôi động mạch khác và vùng lấy vạt có thể đóng kín hoặc phải ghép da trong những trường hợp lấy rộng nhưng không ảnh hưởng nhiều vùng lấy vạt. Nhưng mặt khác, vạt tĩnh mạch đòi hỏi phải có kỹ thuật vi phẫu tốt và cũng đòi hỏi phải đầy đủ dụng cụ vi phẫu thuật để tái tạo lại dòng chảy của máu sau khi chuyển vạt. Tuy nhiên với kỹ thuật tạo vạt tĩnh mạch tương đối đơn giản, khả năng sống của vạt tĩnh mạch rất cao, khả năng di động của vạt khá linh hoạt, vạt tĩnh mạch mỏng và mềm mại, đây có thể coi là một loại chất liệu tạo hình hiệu quả cho các khuyết phần mềm vùng bàn và ngón tay nói riêng, các khuyết phần mềm vùng mặt, cổ nói chung với một số điều kiện cụ thể như không cần đòi hỏi chất liệu độn, chỉ cần chất liệu mỏng che phủ...

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Vũ Hoàng (2002), “Đánh giá kết quả một số phương pháp tạo hình che phủ các khuyết phần mềm trong vết thương ngón tay”, Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ nội trú bệnh viện, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Başer N.T., Silistreli O.K., Sişman N., Oztan Y. (2005), “Effects of surgical or chemical delaying procedures on the survival of proximal pedicled venous island flaps: an experimental study in rats”, *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*; 39(4):197 - 203.
3. Chen H.C., Tang Y.B., Noordhoff M.S. (1991), “Four types of venous flaps for wound coverage: A clinical appraisal”, *J Trauma*; 31:1286 - 1293
4. Fukui A., et al. (1994), “Venous flap - its classification and clinical applications”, *Microsurgery*; 15(8):571 - 578.
5. Klein C., Kovács A., Stuckensen T. (1997), “Free arterialised venous forearm flaps for intraoral reconstruction”, *Br J Plast Surg*; 50:166 - 171.
6. Nakayama Y., Soeda S., Kasai Y. (1981), “Flaps nourished by arterial inflow through the venous system: An experimental investigation”, *Plast Reconstr Surg*; 67:328 - 334
7. Pittet B., Chang P., Cederna P., Cohen M.B., Blair W.F., Cram A.E. (1996), “The role of neovascularization in the survival of an arterialized venous flap”, *Plast. Reconstr. Surg*; 97: 621
8. Şafak T., Akyürek M. (2001), “Cephalic Vein - Pedicled Arterialized Anteromedial Arm Venous Flap for Head and Neck Reconstruction”, *Annals of Plastic Surgery*: 47(4): 446-449
9. Thatte M.R., Thatte R.L. (1993), “Venous flaps”, *Plast Reconstr Surg*; 91:747-751
10. Woo S.H., Kim S.E., Lee T.H., Jeong J.H., Seul J.H. (1998), “Effects of blood flow and venous network on the survival of the arterialized venous flap”, *Plast Reconstr Surg*; 101(5):1280 - 1289.
11. Woo S.H., et al (2007), “A retrospective analysis of 154 arterialized venous flaps for hand reconstruction: An 11-year experience”, *Plast Reconstr Surg*; 119:1823 - 1838.
12. Yan H., et al, (2010), “Arterialized venous flaps: A review of the literature”, *Microsurgery*; 30(6):472 - 478.
13. Yoshimura M., Shimada T., Imura S., Shimamura K., Yamauchi S. (1987), “The venous skin graft method for repairing skin defects of the fingers”, *Plast Reconstr Surg*; 79:243 - 250

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.16

## Tương quan giữa cắt lớp vi tính đánh giá độ sâu xâm lấn trong ung thư tế bào gai sàn miệng với mô bệnh học

Cao Minh Trí<sup>1</sup>, Nguyễn Đại Hùng Linh<sup>2</sup>, Nguyễn Tín Trung<sup>1</sup>, Nguyễn Anh Huy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

<sup>2</sup>Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

**Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định mối tương quan trong đánh giá độ sâu xâm lấn (DOI) trong ung thư tế bào gai sàn miệng giữa cắt lớp vi tính (CT) và mô bệnh học

**Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu kết quả chụp CT trước phẫu thuật trên 19 bệnh nhân để đo DOI trên hai mặt phẳng sagittal và coronal; sau đó so sánh với báo cáo mô bệnh học. DOI trung bình được so sánh giữa CT và mô bệnh học bằng phương pháp phân tích phương sai cho thí nghiệm tái đo lường. Độ mạnh của mối tương quan về độ sâu xâm lấn khối u giữa 2 phương pháp CT và mô bệnh học được xác định bằng hệ số tương quan, sau đó đánh giá độ chính xác bằng biểu đồ Bland - Altman.

**Kết quả:** Khi thực hiện đo đạc DOI trên CT có xu hướng cao hơn với kết quả mô bệnh học, với sự khác biệt trung bình là 0,684 mm trên mặt phẳng sagittal và 1,474 mm trên mặt phẳng coronal. Về tương quan giữa độ sâu xâm lấn của khối u giữa CT và mô bệnh học, hệ số tương quan là 0,725 đối với mặt phẳng sagittal và 0,788 đối với mặt phẳng coronal. Phân tích bằng biểu đồ Bland - Altman cho thấy DOI khi đánh giá bằng CT và giải phẫu bệnh có sự tương đồng với nhau.

**Kết luận:** Mối tương quan tốt được xác định giữa cắt lớp vi tính và mô bệnh học với sự đồng thuận tốt; do đó chúng tôi đề nghị rằng độ sâu xâm lấn trên CT có thể dùng thay thế mô bệnh học trong đánh giá trước mổ.

**Từ khóa:** Cắt lớp vi tính, ung thư sàn miệng, độ sâu xâm lấn.

### Abstract

#### Correlation of contrast - enhanced computed tomography in assessing depth of invasion of floor of mouth squamous carcinoma

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the correlation and accuracy of depth of invasion (DOI) measurement from preoperative contrast - enhanced computed tomography (CECT) scans in comparison to histopathological examination (HPE) in floor of mouth squamous cell carcinoma.

**Methods:** Preoperative CT scans of 19 patients were reviewed retrospectively to measure the DOI on sagittal and coronal sections; these were then compared to the histopathological report. Mean DOI was compared between CECT and HPE using repeated measures ANOVA. The strength of correlation of CT - derived tumour depth was determined using the correlation coefficient followed by assessment of accuracy by Bland - Altman plot.

**Results:** In general, the measurement of DOI was higher on CECT, with a mean difference of 0,684 mm on sagittal CT and 1,474 mm on coronal CT. Regarding the correlation between CECT and HPE tumour depth of invasion, correlation was

**Ngày nhận bài:**

20/11/2022

**Ngày phân biện:**

20/12/2022

**Ngày đăng bài:**

20/01/2023

**Tác giả liên hệ:**

Cao Minh Trí

**Email:**

cmtri1108@gmail.com

**ĐT:** 0775638109

0,725 for sagittal CT and 0,788 for coronal CT. Bland - Altman analysis showed that DOI from CECT and histopathological depth were in agreement with each other.

**Conclusions:** In conclusion, there was good correlation and accurate measurement of DOI from CECT.

**Keywords:** Computed tomography, floor of mouth, depth of invasion, squamous carcinoma

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gai khoang miệng là loại ung thư phổ biến thứ sáu trên toàn thế giới và là vị trí ác tính phổ biến nhất trong ung thư vùng đầu và cổ [1]. Trong đó ung thư sàn miệng chiếm vị trí thứ 2 chỉ sau ung thư lưỡi và được điều trị chủ yếu bằng phẫu thuật khối u nguyên phát và nạo hạch cổ trong giai đoạn sớm [2]. Mặc dù đánh giá kích thước lớn nhất của khối u bằng thăm khám lâm sàng, hình ảnh học hay mô bệnh học là cần thiết trong việc xếp loại giai đoạn của bệnh nhân; độ sâu xâm lấn (DOI) hiện nay được xem là yếu tố bắt buộc khi đánh giá giai đoạn [3, 4]. Độ sâu xâm lấn của khối u là một yếu tố tiên lượng quan trọng và dự báo sự xuất hiện của di căn hạch [5, 6]. DOI được đo trên mô bệnh học và được tính từ màng đáy của niêm mạc bình thường theo phương vuông góc đến phần sâu nhất của khối u xâm lấn đến [3]. Không chỉ với mục đích phân giai đoạn mà còn trong việc lập kế hoạch phẫu thuật cắt bỏ và tái tạo sau đó nên việc xác định DOI trước phẫu thuật một cách chính xác là bắt buộc [7]. Vì vai trò chính quyết định của DOI, một số tác giả đã cố gắng xác định DOI bằng hình ảnh học sẽ cung cấp thông tin cần thiết trước khi phẫu thuật [8, 9]. CT và MRI được báo cáo là đánh giá quá cao DOI khoảng 20 - 30% [10 - 12]. Các nghiên cứu trước đây đã báo cáo sự tương quan giữa DOI được đo trên CT có tiêm thuốc cản quang (CT - DOI) và DOI mô bệnh học, đa phần là trong ung thư lưỡi. Có sự tương quan chặt chẽ giữa CT - DOI và DOI giải phẫu bệnh ( $r = 0,718$ ) [13].

Có nhiều báo cáo về ung thư lưỡi do đây là phần chiếm nhiều nhất trong ung thư khoang miệng Tuy nhiên đến nay vẫn chưa có báo cáo nào về việc sử dụng cắt lớp vi tính có tiêm cản quang để ước lượng DOI trong ung thư tế bào gai sàn miệng. Mục tiêu của nghiên cứu là đánh

giá mối tương quan giữa DOI - CT của ung thư tế bào gai sàn miệng và DOI trên giải phẫu bệnh.

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân và phương pháp chọn mẫu

Nghiên cứu hồi cứu các bệnh nhân ung thư sàn miệng được phẫu thuật tại bệnh viện Ung Bướu với giải phẫu bệnh là carcinoma tế bào gai, từ năm 2019 đến 2022. Các tiêu chí nhận bệnh sau đây được áp dụng: bệnh nhân được chụp CT có cản quang vùng đầu và cổ được thực hiện tại bệnh viện Ung Bướu trong vòng 8 tuần trước khi phẫu thuật và được đo chiều sâu xâm lấn bằng giải phẫu bệnh. Loại trừ tất cả những bệnh nhân phẫu thuật vì tái phát, chụp CT được thực hiện ở nơi khác. Hồ sơ bệnh án ghi nhận các thông tin sau: tuổi, giới tính, giai đoạn theo ấn bản thứ tám của hệ thống TNM, kiểu hình xâm nhiễm xấu nhất (WPOI), grade mô học

Phân tích hình ảnh học và giải phẫu bệnh

Tất cả bệnh nhân đều được đánh giá trên hình ảnh cắt lớp vi tính (cửa sổ mô mềm, có thuốc cản quang) trước phẫu thuật. DOI được đo từ mức bề mặt niêm mạc tiếp giáp với khối u đến điểm sâu nhất của khối u quan sát được trên hình ảnh và sẽ được đo bằng mặt phẳng coronal [14]. Để quan sát rõ hình ảnh của tổn thương, chúng tôi sẽ sử dụng công cụ thu phóng của phần mềm đọc phim, điều chỉnh trung tâm thang xám và chiều rộng cửa sổ. Mỗi lát cắt CT được đánh giá cẩn thận để đo được kích thước tối đa của DOI tính bằng milimet. Sau đó DOI (đo bằng CT) sẽ được so sánh với kết quả khi đo bằng mô bệnh học. Các lam sau khi nhuộm hematoxylin và eosin sẽ được bác sĩ giải phẫu bệnh có chuyên môn đánh giá. Đối với mỗi bệnh nhân, kết quả mô bệnh học sẽ ghi nhận kết quả sau: kích thước, kiểu hình xâm nhiễm xấu nhất (WPOI) [15], tình trạng

diện cắt, xâm nhiễm quanh thần kinh (PNI) và xâm lấn khoang mạch máu lympho (LVI), và tình trạng các hạch cổ được nạo. DOI được đo bằng milimét (mm) theo hướng dẫn cập nhật của AJCC [3].

**Phân tích thống kê**

Đối với thống kê mô tả, số tuyệt đối với phần trăm tương đối được tính toán. Đối với các biến liên tục, được trình bày dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị. Mối tương quan giữa các biến liên tục được kiểm định bằng test Spearman. Giá trị  $p < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê.

Phân tích phương sai cho thí nghiệm tái đo lường (repeated measure experiment) được sử dụng để tính toán sự khác biệt trung bình giữa cắt lớp vi tính và mô bệnh học, và khoảng tin cậy 95%. Mức độ tương quan giữa hai phương pháp đo được phân tích bằng hệ số tương quan. Cuối cùng, độ chính xác khi đo DOI theo CT được trình bày bằng biểu đồ Bland - Altman [16]. Khoảng giới hạn tương đồng (LoA) được tính bằng chênh lệch trung bình  $1,96 \times$  độ lệch chuẩn (SD). Nếu KTC 95% của sự khác biệt trung bình nằm trong LoA tương ứng, cho thấy rằng các phương pháp đo đặc trên CT và mô bệnh học có sự đồng thuận với nhau, các kết quả có thể được sử dụng thay thế cho nhau.

**3. KẾT QUẢ**

**Đặc điểm bệnh nhân**

Tổng số 19 bệnh nhân được phẫu thuật ung thư tế bào gai sàn miệng có chụp CT trước khi điều trị đã được đưa vào nghiên cứu này. Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu của là 58,5 tuổi. Nam giới chiếm ưu thế với 18 (94,7%) bệnh nhân nam và 1 (5,3%) bệnh nhân nữ. Giai đoạn T sớm (pT1 - pT2) hiện diện ở 14 (73,7%) bệnh nhân, trong khi 5 (26,3%) bệnh nhân có khối u ở giai đoạn pT3 - pT4.

**Bảng 1.** Đặc điểm bệnh nhân

<b>Biến số</b>	<b>Bệnh nhân</b>
Tuổi (khoảng giới hạn)	58,5 (38 - 81)
Giới tính	
Nam	18

<b>Biến số</b>	<b>Bệnh nhân</b>
Nữ	1
Giai đoạn T	
T1 - 2	14
T3 - 4	5
Grade mô học	
1	5
2	13
3	1
Kiểu hình xâm lấn xấu nhất (WPOI 5)	
Dương tính	2
Âm tính	17

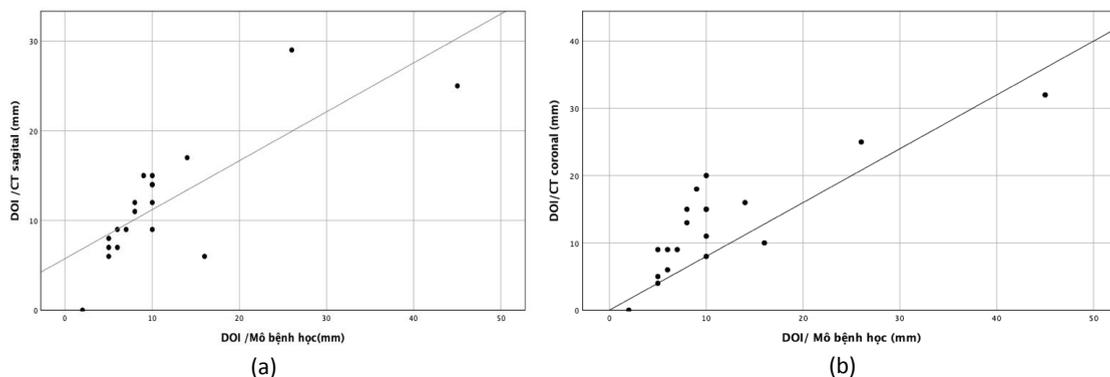
Mối tương quan giữa chiều sâu xâm lấn trên giải phẫu bệnh và hình ảnh học

Khi phân tích độ sâu xâm lấn được đo bằng mô bệnh học và được ước tính bằng phương tiện cắt lớp vi tính có tiêm cản quang trước phẫu thuật, đánh giá DOI trên CT cho thấy sự tương quan tốt với kết quả giải phẫu bệnh ở cả mặt phẳng sagital ( $r = 0,725$ ;  $P < 0,001$ ) và mặt phẳng coronal ( $r = 0,788$  ;  $P < 0,001$ ) (Hình 1)

Từ phân tích phương sai cho thí nghiệm tái đo lường (Bảng 2), khi đo trên mặt phẳng sagital và coronal đều cho kết quả DOI trung bình khi đo trên CT đều lớn hơn độ sâu xâm lấn trên mô bệnh học, tuy nhiên ước lượng trên DOI bằng mặt phẳng coronal không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với kết quả mô bệnh học

Có một trường hợp DOI được ghi nhận là 0 mm do không nhìn thấy khối u trên CT và mô bệnh học của trường hợp này là 2mm

Đồ thị Bland - Altman (Hình 3) cho thấy sự khác biệt trung bình của CT khi đo trên trục sagital là 0,684 mm (độ lệch chuẩn là 6,743) với KTC 95% từ - 2,99 đến 4,362 mm. CT coronal với khác biệt trung bình là 1,474 mm (độ lệch chuẩn là 7,625) và KTC 95% từ - 1,758 đến 4,705 mm. KTC 95% cho cả hai sự khác biệt đều nằm trong LoA tương ứng



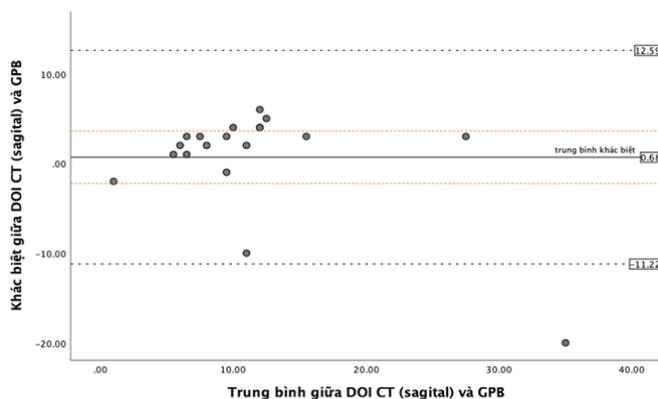
**Hình 1.** Mối tương quan độ sâu xâm lấn giữa CT mô bệnh học: (a) CT mặt phẳng sagital; (b) CT mặt phẳng coronal.

**Bảng 2.** So sánh trung bình độ sâu xâm lấn giữa CT và mô bệnh học

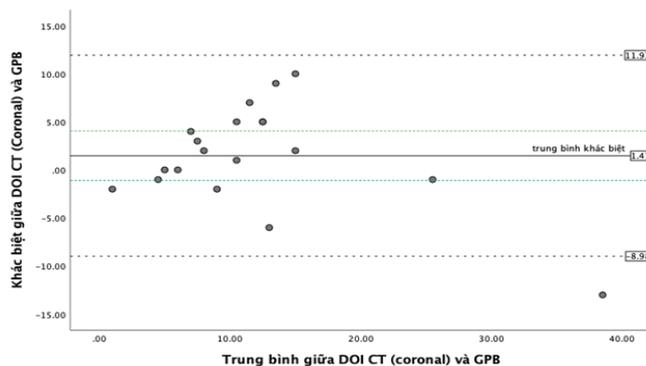
	DOI trung bình (mm)	Trung bình khác biệt <sup>a</sup> (mm)	Sai số chuẩn	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị p <sup>b</sup>
CT (sagital)	11,84	0,684	1,393	-2,243 đến 3,612	0,02
CT (coronal)	12,63	1,474	1,224	-1,098 đến 4,046	0,08

<sup>a</sup> Trung bình DOI (CT) - Trung bình DOI (mô bệnh học)

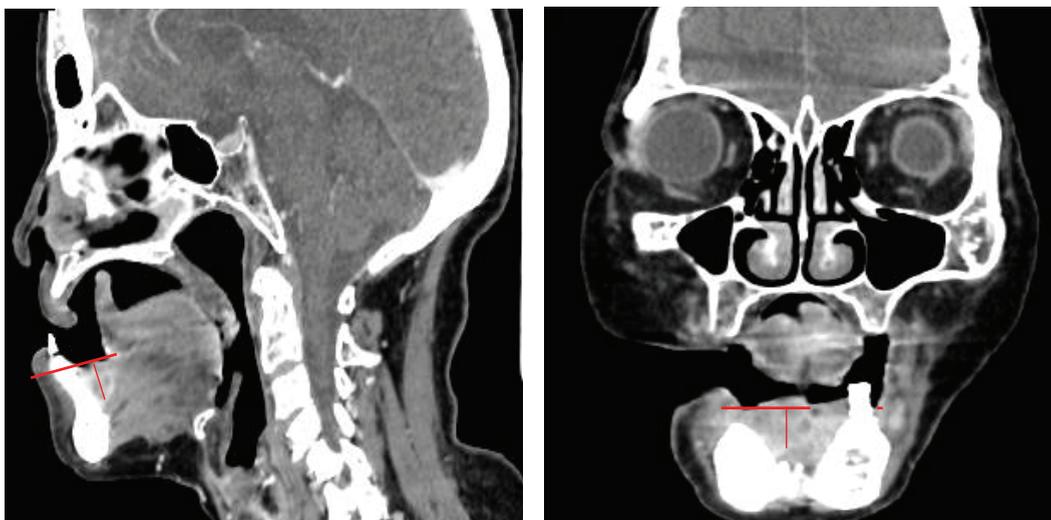
<sup>b</sup> Điều chỉnh cho nhiều so sánh: Bonferroni



**Hình 2.** Biểu đồ Bland - Altman so sánh sự tương đồng giữa CT đánh giá độ sâu xâm lấn trên mặt phẳng sagital và mô bệnh học. Đường liền nét thể hiện sự khác biệt trung bình, các đường chấm chấm biểu thị khoảng tin cậy 95% và các đường đứt nét là giới hạn tương đồng (khác biệt trung bình + -1,96 độ lệch chuẩn).



**Hình 3.** Biểu đồ Bland - Altman so sánh sự tương đồng giữa CT đánh giá độ sâu xâm lấn trên mặt phẳng coronal và mô bệnh học. Đường liền nét thể hiện sự khác biệt trung bình, các đường chấm chấm biểu thị khoảng tin cậy 95% và các đường đứt nét là giới hạn tương đồng (khác biệt trung bình + -1,96 độ lệch chuẩn).



**Hình 5.** Đo độ sâu xâm lấn trên CT của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gai ở sàn miệng: (A) CT sagital; (B) CT coronal. Đường chấm chấm biểu thị đường niêm mạc tương ứng bề mặt niêm mạc bình thường. Đường liền nét là độ sâu xâm lấn của khối u, được đo vuông góc với đường niêm mạc được tái tạo.

#### 4. BÀN LUẬN

Phiên bản lần thứ tám của AJCC về phân giai đoạn đã bổ sung độ sâu xâm lấn như một yếu tố không thể thiếu khi đánh giá giai đoạn khối u đối với ung thư khoang miệng [3]. DOI đã được chứng minh là có liên quan chặt chẽ với tình trạng di căn hạch cổ và một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất đối với ung thư khoang miệng [17, 18]. Một nghiên cứu lâm sàng trước đây báo cáo rằng đánh giá DOI trên mô bệnh học là yếu tố dự báo chính cho di căn hạch cổ và yếu tố quyết định tiên lượng [19].

Cho đến nay vẫn chưa có phương pháp được tiêu chuẩn hóa để thực hiện đánh giá DOI bằng hình ảnh học nói chung và cắt lớp vi tính nói riêng, theo AJCC về phân giai đoạn khối u cũng cho rằng DOI rất khó ước tính bằng hình ảnh học [3]. Bằng cách áp dụng phương pháp của trên mô bệnh học đo vuông góc từ một đường tham chiếu nối vị trí xa nhất của khối u đến đường niêm mạc. Ước lượng DOI trên CT đã được chứng minh là có thể thực hiện và là phương pháp tốt cho hầu hết các trường hợp. Nghiên cứu hiện tại so sánh độ sâu xâm lấn đo được trên CT có tiềm năng quang với độ sâu xâm lấn đo bằng mô học ở bệnh nhân ung thư tế bào gai sàn miệng được điều trị bằng phương thức phẫu thuật. Nghiên cứu cho thấy rằng độ sâu xâm lấn ước tính trên CT có sự tương quan tốt với mô bệnh học, tương ứng  $r = 0,713$  cho mặt phẳng

sagital và mặt phẳng coronal với  $r = 0,820$ . Các nghiên cứu trước đây đã báo cáo có mối tương quan tương tự khi đánh giá CT trước phẫu thuật. Tuy nhiên phần lớn các nghiên cứu này thực hiện trên bệnh nhân ung thư khoang miệng nói chung, nghĩa là cỡ mẫu có nhiều bệnh nhân ung thư với các vị trí khác nhau trong khoang miệng. Trong đó Tobias và cộng sự nghiên cứu 121 bệnh nhân ung thư khoang miệng với 41 trường hợp ung thư sàn miệng với hệ số tương quan 0,718 [13]. Luca Giovanni Locatello và Chiara Bruno đánh giá hệ số tương quan khi đo đạc trên 8 trường hợp ung thư sàn miệng với hệ số tương quan từ 0,893 - 0,964 theo hai mặt phẳng sagital và coronal 14.

Hầu hết các nghiên cứu đã thực hiện cho thấy rằng khi đo bằng hình ảnh học độ sâu xâm lấn đều lớn hơn với mô bệnh học, với hệ số co rút của khối u được báo cáo là 0,87 - 0,91 [9, 12]. Một nghiên cứu MRI của Murakami và cộng sự báo cáo rằng hình ảnh học nói chung ước lượng lớn hơn 2 - 3 mm so với DOI thật sự, với sự khác biệt trung bình là 2,3 mm (độ lệch chuẩn là 3,2 mm) đối với mặt cắt axial và 1,9 mm (độ lệch chuẩn là 2,1 mm) đối với mặt phẳng coronal [20]. Nghiên cứu gần đây của Baba và cộng sự cũng nhận thấy rằng cả CT và MRI đều ước tính lớn hơn DOI thật sự [21]. Trong nghiên cứu này, khi khảo sát trên cả 2 mặt phẳng sagital và coronal, chúng tôi đều ghi

nhận ước lượng độ sâu xâm lấn lớn hơn DOI thật sự với sự khác biệt trung bình 0,68 - 1,47 mm. Với kết quả khoảng tin cậy 95% của khác biệt trung bình đều nằm trong khoảng giới hạn đồng thuận, điều này chứng tỏ CECT và mô bệnh học có sự đồng thuận tốt và kết quả đo DOI từ cả CT sagittal và coronal với mô bệnh học có thể được sử dụng thay thế cho nhau.

Sự khác biệt giữa DOI trên hình ảnh học có thể lớn hơn hoặc nhỏ hơn so với mô bệnh học trong các nghiên cứu khác nhau có thể được giải thích bởi cách thiết kế nghiên cứu khác nhau và do sự ảnh hưởng của chất lượng hình ảnh CT và mức độ co rút của mẫu bệnh phẩm sau khi phẫu thuật. Các nghiên cứu cho kết quả DOI ước lượng lớn hơn thực tế đã loại trừ nhiều bệnh nhân có khối u nhưng không phát hiện được trên CT hoặc MRI hay các khối u không xác định được do xảo ảnh răng giả hoặc do xảo ảnh chuyển động do bệnh nhân hợp tác kém, dẫn đến các kết quả đo đạc có kích thước lớn hơn [12, 21]. Bên cạnh đó, độ sâu xâm lấn đo đạc có thể nhỏ hơn thực tế vì độ tương phản kém trên hình ảnh cắt lớp vi tính.

Độ sâu xâm lấn ước tính dựa trên hình ảnh được đánh giá từ bề mặt niêm mạc vuông góc đến điểm sâu nhất của khối u. Vì hình ảnh trên cắt lớp vi tính có thể dựng ảnh ba chiều, tạo điều kiện thuận lợi cho việc xác định điểm sâu nhất. Đối với ung thư sàn miệng, độ chính xác tốt nhất đạt được bằng cách đo độ sâu xâm lấn trên mặt phẳng coronal có hệ số tương quan với mô bệnh học cao hơn mặt phẳng sagittal. Nghiên cứu của Luca Giovanni Locatello và cộng sự cũng khuyến cáo rằng nên đo DOI trên mặt phẳng coronal trong trường hợp ung thư sàn miệng [14].

Có một số hạn chế trong nghiên cứu này. Đầu tiên, cỡ mẫu tương đối nhỏ so với tổng số bệnh nhân ung thư khoang miệng nói chung và sàn miệng nói riêng; điều này chủ yếu là do những điểm yếu trong lưu trữ dữ liệu bệnh nhân, bao gồm chất lượng hình chụp cắt lớp vi tính; dữ liệu đo độ sâu xâm lấn của mẫu bệnh phẩm tại khoa giải phẫu bệnh. Việc phát hiện các tổn thương bị ảnh hưởng bởi các thông số tái tạo hình ảnh như độ dày lát cắt CT và kỹ thuật tái tạo hình ảnh, với các tổn thương nhỏ hơn độ dày lát cắt sẽ không nhìn thấy được trên

hình ảnh được tái tạo. Các lát mỏng có thể cho phép thể hiện nhiều chi tiết hình ảnh hơn so với các lát dày hơn, nhưng chúng có mức nhiễu cao hơn, làm cho ranh giới tổn thương khó xác định hơn và do đó làm giảm khả năng đo đạc.

## 5. KẾT LUẬN

Tóm lại, kết quả của nghiên cứu này cho thấy ước lượng DOI trên cắt lớp vi tính có tiềm năng cần quan trọng trước phẫu thuật có thể so sánh với mô bệnh học ở các bệnh nhân ung thư sàn miệng. Mọi tương quan đáng kể được xác định giữa hai phương thức này, với sự đồng thuận tốt; do đó chúng tôi đề nghị rằng độ sâu xâm lấn trên CT có thể dùng thay thế mô bệnh học trong đánh giá trước mổ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral Oncol.* Apr-May 2009;45(4-5):394-401. doi:10.1016/j.oraloncology.2008.05.017
2. Capote-Moreno A, Brabyn P, Munoz-Guerra MF, et al. Oral squamous cell carcinoma: epidemiological study and risk factor assessment based on a 39-year series. *Int J Oral Maxillofac Surg.* Dec 2020;49(12):1525-1534.doi:10.1016/j.ijom.2020.03.009
3. Edition S, Edge S, Byrd D. *AJCC cancer staging manual.* AJCC cancer staging manual. 2017;
4. Kukreja P, Parekh D, Roy P. Practical Challenges in Measurement of Depth of Invasion in Oral Squamous Cell Carcinoma: Pictographical Documentation to Improve Consistency of Reporting per the AJCC 8th Edition Recommendations. *Head Neck Pathol.* Jun 2020;14(2):419-427. doi:10.1007/s12105-019-01047-9
5. Morand GB, Vital DG, Kudura K, et al. Maximum Standardized Uptake Value (SUVmax) of Primary Tumor Predicts Occult Neck Metastasis in Oral Cancer. *Sci Rep.* Aug 7 2018;8(1):11817. doi:10.1038/s41598-018-30111-7
6. Morand GB, Broglie MA, Schumann P, Huellner MW, Rupp NJ. Histometabolic Tumor Imaging of Hypoxia in Oral

- Cancer: Clinicopathological Correlation for Prediction of an Aggressive Phenotype. *Front Oncol.* 2020;10:1670. doi:10.3389/fonc.2020.01670
7. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, O'Sullivan B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer.* Apr 1 2009;115(7):1489-97. doi:10.1002/cncr.24161
  8. Vidiri A, Panfili M, Boellis A, et al. The role of MRI-derived depth of invasion in staging oral tongue squamous cell carcinoma: inter-reader and radiological-pathological agreement. *Acta Radiol.* Mar 2020;61(3):344-352. doi:10.1177/0284185119862946
  9. Weimar EAM, Huang SH, Lu L, et al. Radiologic-Pathologic Correlation of Tumor Thickness and Its Prognostic Importance in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: Implications for the Eighth Edition Tumor, Node, Metastasis Classification. *AJNR Am J Neuroradiol.* Oct 2018;39(10):1896-1902. doi:10.3174/ajnr.A5782
  10. Alsaffar HA, Goldstein DP, King EV, et al. Correlation between clinical and MRI assessment of depth of invasion in oral tongue squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* Nov 22 2016;45(1):61. doi:10.1186/s40463-016-0172-0
  11. Madana J, Laliberte F, Morand GB, et al. Computerized tomography based tumor-thickness measurement is useful to predict postoperative pathological tumor thickness in oral tongue squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* Nov 16 2015;44:49. doi:10.1186/s40463-015-0089-z
  12. Lwin CT, Hanlon R, Lowe D, et al. Accuracy of MRI in prediction of tumour thickness and nodal stage in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* Feb 2012;48(2):149-54. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.11.002
  13. Waech T, Pazahr S, Guarda V, Rupp NJ, Broglie MA, Morand GB. Measurement variations of MRI and CT in the assessment of tumor depth of invasion in oral cancer: A retrospective study. *Eur J Radiol.* Feb 2021;135:109480. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109480
  14. Locatello LG, Bruno C, Pietragalla M, et al. A critical evaluation of computed tomography - derived depth of invasion in the preoperative assessment of oral cancer staging. *Oral Oncol.* Aug 2020;107:104749. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104749
  15. Brandwein - Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol.* Feb 2005;29(2):167-78. doi:10.1097/01.pas.0000149687.90710.21
  16. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* Feb 8 1986;1(8476):307-10.
  17. Iwai H, Kyomoto R, Ha-Kawa SK, Lee S, Yamashita T. Magnetic resonance determination of tumor thickness as predictive factor of cervical metastasis in oral tongue carcinoma. *Laryngoscope.* Mar 2002;112(3):457-61. doi:10.1097/00005537-200203000-00010
  18. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope.* Apr 2005;115(4):629-39. doi:10.1097/01.mlg.0000161338.54515.b1
  19. Patel RS, Clark JR, Dirven R, Wyten R, Gao K, O'Brien CJ. Prognostic factors in the surgical treatment of patients with oral carcinoma. *ANZ J Surg.* Jan-Feb 2009;79(1-2):19-22. doi:10.1111/j.1445-2197.2008.04791.x
  20. Murakami R, Shiraishi S, Yoshida R, et al. Reliability of MRI-Derived Depth of Invasion of Oral Tongue Cancer. *Acad Radiol.* Jul 2019;26(7):e180-e186. doi:10.1016/j.acra.2018.08.021
  21. Baba A, Ojiri H, Ogane S, et al. Usefulness of contrast-enhanced CT in the evaluation of depth of invasion in oral tongue squamous cell carcinoma: comparison with MRI. *Oral Radiol.* Jan 2021;37(1):86-94. doi:10.1007/s11282-020-00429-y

DOI: 10.59715/pntj.mp.2.1.17

## Mối liên quan giữa hạ Ma - giê máu và biến chứng võng mạc trên người đái tháo đường típ 2

Lê La Kim Khánh<sup>1</sup>, Lê Tuyết Hoa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Nhân Dân Gia Định

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Ion ma - giê (Mg) đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa glucose. Thiếu ma - giê kín đáo hay hạ Mg máu rõ làm nặng thêm tình trạng đề kháng insulin, bất dung nạp carbohydrate và phát triển biến chứng mạn ở người đái tháo đường (ĐTĐ). Nghiên cứu đánh giá tình trạng hạ Mg và mối liên quan với bệnh võng mạc ĐTĐ ở người đái tháo đường típ 2 .

**Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang trên 98 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 (68 nội trú và 30 ngoại trú) tại BV Nhân Dân Gia Định (tháng 02 - 10/2021). Không thu nhận người có bệnh nội khoa quan trọng, có biến chứng cấp, dùng các thuốc ảnh hưởng đến Mg máu và phụ nữ có thai hay cho con bú. Thu thập thông tin về tình trạng bệnh ĐTĐ, creatinin huyết thanh, Mg huyết thanh, tỉ số ACR niệu và chụp hình màu võng mạc kỹ thuật số. Hạ Mg được định nghĩa khi Mg máu thấp hơn 0,7mmol/l. Phân tích hồi quy logistic đa biến tìm các yếu tố đi kèm với hạ Mg máu.

**Kết quả:** Đối tượng tham gia có nữ (59,18%) nhiều hơn nam (40,82%), tuổi trung bình 62,6 năm. Thời gian bệnh ĐTĐ 9 năm, HbA1c trung vị là 6,9% và 29,6% bị bệnh võng mạc ĐTĐ. Nồng độ Mg máu trung bình của mẫu là 0,74 mmol/L, có 28 bệnh nhân (28,6%) bị hạ Mg. Nhóm hạ Mg có BMI cao hơn (22,95 so với 21,98 kg/m<sup>2</sup>), mắc ĐTĐ nhiều năm hơn (10 năm so với 8 năm), kiểm soát đường huyết kém hơn (HbA1c 8,2% so với 6,8%), mức HDL - cholesterol thấp hơn (0,89 so với 1,06 mmol/L), bệnh thận mạn nhiều hơn (35,7% so với 17,1%) và tỉ lệ bệnh võng mạc cao hơn nhóm Mg máu bình thường có ý nghĩa thống kê (60,7% so với 17,1%). Các yếu tố đi kèm nguy cơ hạ Mg máu là không kiểm soát đường huyết (OR 1,35; 1,0 - 1,81) và bệnh võng mạc ĐTĐ (OR 4,03; 125 - 12,97) sau khi đã điều chỉnh với BMI, thời gian mắc ĐTĐ, tăng huyết áp và HDL - cholesterol.

**Kết luận:** Nghiên cứu cho thấy hạ Mg máu rất thường gặp ở người bệnh ĐTĐ típ 2 có bệnh nhiều năm. Nguy cơ hạ Mg máu tăng ở người bệnh không kiểm soát đường huyết hoặc có biến chứng võng mạc. Cần nghiên cứu thêm để có thể khẳng định mối liên quan nhân quả này.

**Từ khóa:** Đái tháo đường típ 2, hạ ma - giê máu, bệnh võng mạc đái tháo đường.

**Ngày nhận bài:**

20/11/2022

**Ngày phân biện:**

20/12/2022

**Ngày đăng bài:**

20/01/2023

**Tác giả liên hệ:**

Lê Tuyết Hoa

**Email:**

letuyethoa@gmail.com

**ĐT:** 0913156131

### Abstract

#### The association of hypomagnesemia and diabetic retinopathy

**Objectives:** Magnesium plays a key role in glucose metabolism in the human body. A chronic latent magnesium deficit or overt clinical hypomagnesemia has been implicated in insulin resistance, carbohydrate intolerance, and diabetic chronic complications. This report provides the findings involving hypomagnesemia and the association with diabetic retinopathy in Vietnamese type 2 diabetes patients

**Methods:** The cross - sectional study of 98 type 2 diabetes patients (68 inpatients and 30 outpatients) was conducted in Gia Dinh People's Hospital from February to October 2021. Patients with advanced concurrent disease, those on supplements containing magnesium or drugs known to affect serum Mg levels, and pregnant or lactating women were excluded. Data on diabetes status, serum Mg levels, and digital retinal imaging has been collected. Hypomagnesemia was confirmed if serum magnesium was  $< 0.7$  mmol/l. Potential associated factors of hypomagnesemia were evaluated in multi-logistic regression.

**Results:** Among 98 subjects the female and males were nearly equal. The average age was 62.6 years and the mean duration of diabetes was 9 years. The median of HbA1c was 6.9%. There were 28 patients (28.6%) with hypomagnesemia. The hypomagnesemia group had a higher BMI (22.95 vs. 21.98 kg/m<sup>2</sup>), longer duration of diabetes (10 years vs. 8 years), higher frequency of chronic kidney disease (35.7% vs. 17.1%), worse glycemic control (HbA1c 8.2% vs. 6.8%), and lower HDL - cholesterol level (0.89 vs. 1.06 mmol/L) than the normal magnesemia group. The patients with hypomagnesemia had diabetic retinopathy up to 60.7% while there was only 10.7% among patients without diabetic retinopathy ( $p = 0.001$ ). Poor glycemic control (OR = 1.35, 1.0 - 1.81) and diabetic retinopathy (OR = 4.03, 1.25 - 12.97) were associated with higher risk for hypomagnesemia when controlling for BMI, diabetes duration, and HDL - cholesterol levels.

**Conclusion:** Hypomagnesemia is truly common in patients with long - time type 2 diabetes. Hypomagnesemia should be assessed in individuals with poor glycemic control or diabetic retinopathy. Future studies should be focused on further investigating the association between hypomagnesemia and microvascular diabetic complications.

**Keywords:** Type 2 diabetes, hypomagnesium, diabetic retinopathy.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ma - giê (Magnesium) là một trong bốn chất điện giải thiết yếu liên quan đến nhiều chức năng sinh lý và là đồng yếu tố quan trọng đối với nhiều enzym và protein vận chuyển. Sự liên quan giữa đái tháo đường típ 2 và hạ ma - giê máu đã được báo cáo từ những năm 1940. Các nghiên cứu dịch tễ đã chứng tỏ mối liên quan giữa giảm ma - giê và tăng đề kháng insulin [1] nguy cơ mắc đái tháo đường típ 2 [2]. Không chỉ liên quan đến sự phát triển đái tháo đường, hạ Mg máu còn liên quan với biến chứng võng mạc ở người đái tháo đường. Một nghiên cứu tại Ấn Độ báo cáo tình trạng thiếu Mg đi kèm với khó kiểm soát đường huyết và phát triển bệnh võng mạc trên người ĐTĐ típ 2 [3].

Vấn đề hạ ma - giê máu ở người bệnh đái tháo đường và sự liên quan với biến chứng võng mạc chưa được nghiên cứu ở nước ta. Vì vậy nghiên cứu mối liên quan giữa hạ ma - giê máu với biến chứng võng mạc trên người đái tháo đường típ 2 được thực hiện như một nghiên cứu thăm dò vấn đề này.

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu cắt ngang mô tả. Ước lượng tỉ lệ hạ Mg máu trên dân số ĐTĐ típ 2 với khoảng tin cậy 95% và sai số biến thiên 10% dựa vào tỉ lệ hạ ma - giê được Pratyush Kumar báo cáo là 44% [3], cỡ mẫu tính được 98 bệnh nhân. Chọn mẫu thuận lợi và thu dung đối tượng tham gia từ tháng 02 - 10/2021. Tiêu chuẩn chọn bệnh là người đái tháo đường típ 2 điều trị nội - ngoại trú tại bệnh viện Nhân Dân Gia Định. Loại trừ người đang có bệnh nội khoa nặng như nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn, toan chuyển hóa, tai biến mạch máu não mới, có dùng thuốc hóa trị ảnh hưởng lên chức năng thận, rối loạn tri giác, biến chứng ĐTĐ cấp, có tình trạng ảnh hưởng lên nồng độ Mg máu như sử dụng chế phẩm Mg hay thuốc ảnh hưởng đến mức Mg máu, tiêu chảy cấp hoặc mạn và phụ nữ mang thai cho con bú.

Thu thập các thông tin về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, tiền sử bệnh đi kèm, huyết áp, BMI, mức độ kiểm soát đường huyết, rối loạn lipid máu, albumin niệu, chụp hình màu võng mạc kỹ thuật số. Đối tượng nghiên cứu được lấy

máu sau 8 giờ nhịn đói qua đêm để định lượng Mg<sup>2+</sup>, HbA1c, bilan lipid và creatinin bằng máy phân tích tự động. Định lượng Mg<sup>2+</sup> máu bằng phương pháp so màu điểm cuối, đo bằng máy quang kế tự động (hoặc bán tự động) bằng giảm độ hấp thụ màu xanh xylidyl. Albumin niệu nước tiểu sáng sớm định lượng bằng phương pháp quang so màu.

Tăng huyết áp được phân loại theo tiêu chuẩn của Hội Tim Mạch Châu Âu 2018. Đái tháo đường típ 2 được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của

ADA 2021. Rối loạn chuyển hóa lipid được định nghĩa theo NCEP ATP III [4]. Tiểu albumin khi tỉ số albumin/creatinin niệu hơn 30mg/g.

Phương pháp thống kê

So sánh đặc điểm của hai nhóm có hạ và không hạ Mg máu bằng kiểm định  $\chi^2$  đối với biến định tính và kiểm định tham số hoặc Mann - Whitney U test đối với các biến định lượng. Phân tích hồi quy logistic đa biến để khảo sát các yếu tố nguy cơ của hạ Mg. Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS 20.0.

### 3. KẾT QUẢ

#### 3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

98 bệnh nhân (BN) tham gia có 68 nội trú và 30 ngoại trú. Tuổi trung bình 62,6 thời gian mắc ĐTĐ trung vị là 9 năm. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của những BN nội hay ngoại trú không khác nhau. Đặc điểm của hai nhóm hạ Mg máu và Mg máu bình thường được trình bày trong bảng 1.

**Bảng 1.** Đặc điểm lâm sàng ở hai nhóm Mg máu

Đặc điểm	Tổng (n = 98)	Hạ Mg (n = 28)	Mg bình thường (n = 70)	p
Tuổi (năm), TB (ĐLC)	62,62 (12,32)	64,61 (11,27)	61,83 (12,71)	0,316
Giới tính n (%)				0,845
- Nam	40 (40,82)	11 (39,3)	29 (41,4)	
- Nữ	58 (59,18)	17 (60,7)	41 (58,6)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), TB (ĐLC)	22,68 (2,18)	22,95 (2,32)	21,98 (1,60)	0,02
Thời gian mắc ĐTĐ (năm) TV (KTV)	9 (5;10)	10 (8;12)	8 (5;10)	0,022
HbA1c (%) TV (KTV)	6,90 (6,40;9,10)	8,20 (6,80;11,58)	6,80 (6,30;8,40)	0,006
Mức Mg <sup>2+</sup> máu (mmol/l) TB (ĐLC)	0,74 (0,09)	0,63 (0,05)	0,77 (0,06)	< 0,001
Bệnh thận mạn, n (%)	22 (22,45)	10 (35,7)	12 (17,1)	0,047
Biến chứng võng mạc n (%)	29 (29,6)	17 (60,7)	12 (17,1)	0,001
- BVM tăng sinh	04 (4,08)	3 (10,7)	1 (1,4)	0,017
- BVM không tăng sinh	25 (25,51)	14 (50)	11 (15,7)	

Tuổi, phân bố giới, thói quen hút thuốc lá và có bệnh tim mạch của hai nhóm như nhau. Nhóm hạ Mg có BMI cao hơn, thời gian mắc đái tháo đường lâu hơn và tỉ lệ bệnh thận mạn cao hơn nhóm không hạ Mg có ý nghĩa thống kê. Và nhóm hạ Mg có nhiều BN bị BVM tăng sinh hơn nhóm Mg máu bình thường (p = 0,017).

**Bảng 2.** Đặc điểm cận lâm sàng của hai nhóm Mg máu

Đặc điểm	Hạ Mg (n = 28)	Mg bình thường (n = 70)	p
Cholesterol toàn phần (mmol/L) TV (KTV)	4,17 (3,22;5,68)	5,08 (4,12;6,07)	0,051
LDL - C (mmol/L) TB (ĐLC)	3,02 (1,58)	3,35 (1,20)	0,272

Đặc điểm	Hạ Mg (n = 28)	Mg bình thường (n = 70)	p
HDL - C (mmol/L) TV [KTPV]	0,89 (0,73;1,02)	1,06 (0,87;1,22)	0,003
Triglycerid (mmol/L) TV[KTPV]	2,04 (1,70;2,73)	2,10 (1,44;2,80)	0,765
Creatinin (μmol/L),TV(KTV)	96,65 (74,7;119,90)	86,05 (70,20;105,40)	0,098
ACR (mg/g), TV(KTV)	104,99 (20,3;243,34)	68,47 (19,16;157,63)	0,345

Nhóm hạ Mg kiểm soát đường huyết kém hơn hẳn so với nhóm có Mg máu bình thường (p = 0,006). Cholesterol, LDL - C và triglyceride ở hai nhóm không khác biệt nhưng nhóm hạ Mg có HDL - C thấp hơn (p = 0,003). Các chỉ dấu thận ở hai nhóm không khác biệt.

#### 4.3. Các yếu tố liên quan với hạ Mg máu

**Bảng 3.** Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố liên quan với hạ Mg máu

Yếu tố	OR	KTC 95%	p
BMI	1,825	1,61 - 2,18	0,201
Thời gian mắc bệnh	1,059	0,92 - 1,19	0,368
HbA1C	1,256	1,01 - 1,81	0,05
Tăng HA	1,411	0,25 - 3,36	0,56
Bệnh thận mạn	2,922	0,86 - 9,87	0,084
HDL - C	0,085	0,01 - 1,22	0,3
Biến chứng võng mạc	6,439	1,25 - 12,97	0,001

Kiểm soát đường huyết kém và biến chứng võng mạc đi kèm độc lập với hạ Mg máu ở người đái tháo đường típ 2.

#### 4. BÀN LUẬN

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam khảo sát tình trạng hạ Mg máu ở người ĐTĐ típ 2 trên BN nội và ngoại trú có thời gian mắc bệnh nhiều năm. Nồng độ Mg máu trung bình của họ ở mức bình thường thấp 0,74 mmol/L. Có 28 (28,6%) bệnh nhân bị hạ Mg gợi ý người bệnh ĐTĐ nhiều năm có tỉ lệ hạ Mg đáng kể. Các tác giả khác báo cáo tỉ lệ cao hơn, Mohammad Noor (Ấn Độ, 2019) ghi nhận 33% [5] và Xu (Trung Quốc) báo cáo 35% bị hạ Mg [6]. Pratyush Kumar (Ấn Độ) báo cáo tỉ lệ này đến 44 % có lẽ do khác biệt cỡ mẫu và một số đặc điểm như HbA1C và BMI đều cao hơn. Trên 300 BNĐTĐ típ 2 Ruchir Paladiya ghi nhận nồng độ Mg máu trung bình khá thấp (0,66mmol/L) và tỉ lệ hạ Mg 57,3% nhiều gấp hai lần kết quả của chúng tôi [7] do tiêu chuẩn chọn bệnh của họ ít chặt chẽ, không loại người có uống thuốc hoặc có bệnh lý làm hạ Mg máu.

Những BN có thời gian mắc đái tháo đường ngắn hơn ít bị hạ Mg máu hơn. Các báo cáo cũng cho kết quả tương tự, Arpacı D chỉ ra 9,6% người có bệnh ĐTĐ 6,5 năm bị hạ Mg (với định nghĩa Mg máu < 0,74mmol/l) [8], trong khi Mohammad Noor ghi nhận người có thời gian mắc bệnh hơn 12 năm có đến 33% bị hạ Mg máu [5].

Người bệnh ĐTĐ nhiều năm thường có biến chứng mạn, vì vậy tỉ lệ 29,6% đối tượng tham gia có biến chứng võng mạc là phù hợp thực tế và nhất quán với các báo cáo trước. Nhóm hạ Mg máu có 60,7% biến chứng võng mạc trong khi nhóm không hạ Mg chỉ 17,1% (p = 0,001). Kết quả này tương tự nhiều nghiên cứu báo cáo trong 10 năm qua, nhóm có bệnh võng mạc ĐTĐ có đến 67% bị hạ Mg [9], [10]. Những nghiên cứu có cỡ mẫu lớn có tỉ lệ người bị bệnh võng mạc kèm hạ Mg lên đến 85% [3].

Phân tích đa biến ghi nhận mối liên quan giữa hạ Mg và bệnh võng mạc OR 6,44 (1,25 - 12,97)

sau khi đã điều chỉnh với BMI, thời gian mắc ĐTĐ, HbA1c, HDL - cholesterol và bệnh thận mạn. Kết quả cũng nhất quán với các nghiên cứu trong 10 năm qua [12], [13]. Một nghiên cứu tại Ấn Độ trên 120 đối tượng quan sát thấy Mg huyết thanh thấp hơn ở BN bị biến chứng võng mạc so với người bệnh không biến chứng võng mạc và người không mắc ĐTĐ [14]. Điều này được ghi nhận cả ở người ĐTĐ típ 1, Mg máu thấp là yếu tố nguy cơ phát triển biến chứng võng mạc [15]. Tuy nhiên vẫn có báo cáo không tìm thấy bệnh võng mạc tăng cao ở người có hạ Mg, tác giả Xu không tìm thấy mối liên quan giữa bất kỳ biến chứng vi mạch nào với hạ Mg máu [6]. Và mới đây năm 2021 khi định lượng Mg máu bằng phương pháp quang phổ khối (không phải phương pháp so màu vốn được dùng phổ biến để đo Mg máu) nhóm tác giả cũng không tìm thấy mối liên hệ giữa hạ Mg và biến chứng võng mạc [11].

Một điểm đáng lưu ý là người có bệnh võng mạc tăng sinh thì nồng độ Mg máu thấp hơn nhóm không tăng sinh rõ rệt ( $p = 0,017$ , bảng 3). Cần có mẫu nghiên cứu lớn để khẳng định thêm, có thể bệnh võng mạc càng nặng thì mức Mg máu càng thấp chăng.

Những kết quả ghi nhận từ nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa hạ Mg và bệnh võng mạc cung cấp thêm chứng cứ cho giả thuyết về vai trò của Mg trong cơ chế bệnh sinh của bệnh võng mạc đái tháo đường. Các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật ghi nhận Mg có vai trò quan trọng trong phát triển và đảm bảo chức năng của võng mạc [16]. Thiếu hụt Mg còn khiến cơ trơn mạch máu kháng với sự co thắt mạch gây ra bởi các chất nội tiết thần kinh [17].

Ngoài ra kết quả của nghiên cứu cho thấy nhóm hạ Mg máu khó kiểm soát đường huyết hơn nhóm Mg bình thường, nhất quán với khá nhiều nghiên cứu [3]. Khi hạ Mg máu, canxi nội bào tăng làm gián đoạn phản ứng với insulin của mô cơ và mỡ dẫn đến đề kháng insulin và gây hậu quả làm tăng đường huyết [18]. Ở những người có hội chứng chuyển hóa hoặc biểu hiện đề kháng insulin, HDL cholesterol thường thấp. Chúng tôi ghi nhận người hạ Mg có HDL cholesterol thấp rõ so với người Mg máu bình thường qua phân tích đơn biến và chỉ có thể giải thích bằng sự ảnh hưởng đa chiều

giữa đề kháng insulin, HDL cholesterol thấp và hạ Mg máu. Mối liên quan này cần được đánh giá thêm trong những nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu đủ lớn.

## 5. KẾT LUẬN

Người ĐTĐ típ 2 điều trị tại bệnh viện hạng 1 ở TP HCM có gần 30% hạ Mg máu và hạ Mg máu có liên quan với biến chứng võng mạc. Vì vậy cần lưu ý tình trạng này và đánh giá các yếu tố góp phần gây hạ Mg máu ở người đái tháo đường. Cần có thêm các nghiên cứu cỡ mẫu lớn, đa trung tâm với thời gian theo dõi dài hơn để khẳng định mối liên quan giữa hạ Mg với các biến chứng mạn của người ĐTĐ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lima Mde L., Cruz T., Rodrigues L. E. (2009). Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome - Evidence for its relation to insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 83(2):257-262
2. Dong J. Y., Xun P., He K.. (2011). Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care*, 34 (9):2116-22
3. Kumar P., Bhargava S., Agarwal P. K. (2019). Association of serum magnesium with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *J Family Med Prim Care*, 8 (5):1671-77
4. National Cholesterol Education Program (2001). *ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference*: 1
5. Noor M. M., Nazir Q., Khan T. M. (2019). Association Between Low Serum Magnesium Level And Type 2 Diabetes Mellitus In Abbottabad. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 31 (2), pp. 226-229
6. Xu J., Xu W., Yao H. (2013). Associations of serum and urinary magnesium with the pre-diabetes, diabetes, and, diabetic complications in the Chinese Northeast population. *PLoS One*, 8(2): e56750
7. Paladiya R., Pitliya A., Choudhry A. A. (2021). Association of Low Magnesium Level With Duration and Severity of Type 2 Diabetes. *Cureus* 13(5):e15279
8. Arpacı D., Tocoglu A. G., Ergenc H. (2015)

- Associations of serum Magnesium levels with diabetes mellitus and diabetic complications. *Hippokratia* 19(2):153-157
9. Dasgupta A., Sarma D., Saikia U. K. (2012). Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16 (6):1000-1003.
  10. Sharma A. R. H., Gupta A. (2016) Risk Factors Associated With Diabetic Retinopathy In Type II Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study. *JK Sci*:50-54
  11. Moradiya K., Muley A. (2021). A study of serum magnesium level in type 2 diabetes mellitus and its association with glycemic control and its complications. *International Journal of Noncommunicable Diseases* 6(1):34-37
  12. Hatwal A., Gujral A. S., Bhatia R. P. (1989). Association of hypomagnesemia with diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 67(6):714-716; S N., N K., S A., et al. (2013), "The association of hypomagnesemia, high normal uricaemia, and dyslipidemia in the patients with diabetic retinopathy. *J Clin Diagn Res* 7 (9):1852-1854
  13. Niranjan G., Srinivasan A. R., Srikanth K. (2019). Evaluation of Circulating Plasma VEGF-A, ET-1 and Magnesium Levels as the Predictive Markers for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Indian J Clin Biochem* 34(3):352-356.
  14. Kundu D., Osta M., Mandal T (2013). Serum magnesium levels in patients with diabetic retinopathy/*J Nat Sci Biol Med* 4(1):113-116.
  15. de Valk H. W., Hardus P. L., van Rijn H. J. (1999). Plasma magnesium concentration and progression of retinopathy. *Diabetes Care*, 22(5):864-865
  16. Niranjan G., Srinivasan A. R., Srikanth K. (2019) Evaluation of Circulating Plasma VEGF-A, ET-1 and Magnesium Levels as the Predictive Markers for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Indian J Clin Biochem* 34 (3):352-356.
  17. DiNicolantonio JJ. L. J., O'Keefe JH., (2018). Magnesium for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Open Hear* 5:1-10
  18. Kim D. J., Xun P., Liu K. (2010). Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care* 33 (12):2604-2610

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.18

## Các yếu tố nguy cơ tử vong ở bệnh nhân xơ gan bị xuất huyết tiêu hóa trên do tăng áp lực tĩnh mạch cửa

Vũ Quốc Bảo<sup>1</sup>, Huỳnh Tiểu Niệm<sup>1</sup>, Võ Hồng Minh Công<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>Bệnh viện Nhân Dân Gia Định

### Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** Tăng áp lực tĩnh mạch cửa (TALTMC) là nguyên nhân xuất huyết tiêu hóa (XHTH) trên thường gặp với tỷ lệ tử vong cao, 12 - 20%. Nhiều yếu tố nguy cơ tử vong đã được nghiên cứu, trong đó điểm Child - Turcotte - Pugh và MELD. Yếu tố nguy cơ tử vong ở Việt Nam chưa được nghiên cứu đầy đủ.

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ tử vong và các yếu tố nguy cơ tử vong trong vòng 3 ngày và 7 ngày sau nhập viện ở bệnh nhân xơ gan bị XHTH trên do TALTMC.

**Đối tượng - Phương pháp:** Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu trên bệnh nhân xơ gan bị XHTH trên do TALTMC nhập bệnh viện Nhân Dân Gia Định từ 06/2018 - 04/2019. Kết cục chính: tử vong trong vòng 3 ngày và 7 ngày. Biến độc lập: Tuổi > 60, xơ gan do rượu bia và viêm gan vi rút, sỏi, mạch nhanh, rối loạn tri giác, báng bụng, INR, hemoglobin, tiểu cầu, creatinin, natri, bilirubin toàn phần, số lần XHTH trên do TALTMC, can thiệp cầm máu qua nội soi, số millilitre máu truyền, Child - Turcotte - Pugh, MELD - Na. Phân tích hồi quy đa biến tìm yếu tố nguy cơ tử vong.

**Kết quả:** Tử vong trong vòng 3 ngày và 7 ngày là 6,38% và 13,83%. Yếu tố nguy cơ tử vong trong vòng 3 ngày: sỏi (OR = 14,26) và điểm MELD - Na  $\geq$  25 (OR = 7,42). MELD - Na  $\geq$  30 tử vong 40%. Yếu tố nguy cơ tử vong trong vòng 7 ngày: sỏi (OR = 25,2), rối loạn tri giác (OR = 265,42), báng bụng trung bình đến nhiều (OR = 163,48) và Child - Turcotte - Pugh  $\geq$  12 (OR = 27,27). Child - Turcotte - Pugh  $\geq$  12 tử vong 47,1%.

**Kết luận:** Tỷ lệ tử vong BN xơ gan bị XHTH trên do TALTMC trong vòng 3 ngày và 7 ngày là 6,38% và 13,83%. MELD - Na có giá trị tiên lượng tử vong trong vòng 3 ngày. Child - Turcotte - Pugh tiên lượng tử vong trong vòng 7 ngày.

**Từ khóa:** Tăng áp lực tĩnh mạch cửa, xuất huyết tiêu hóa trên, xơ gan, điểm Child - Turcotte - Pugh, điểm MELD - Na.

### Abstract

#### Risk factors of death among cirrhotic patients with variceal upper gastrointestinal bleeding

**Introduction:** Portal hypertension is a common cause of upper gastrointestinal bleeding with high mortality, 12 - 20%. Many risk factors of death have been investigated, including Child - Turcotte - Pugh and MELD scores. These risk factors among Vietnamese have not been deeply studied. Objectives: This study aimed to identify 3 - day and 7 - day mortality and risk factors of death among cirrhotic patients with variceal upper gastrointestinal bleeding.

**Materials - Methods:** This was a prospective cohort study on cirrhotic patients with variceal upper gastrointestinal bleeding at Gia Dinh People's Hospital from 06/2018 - 4/2019. Primary endpoints were 3 - day and 7 - day death. Independent variables

Ngày nhận bài:

20/11/2022

Ngày phân biệt:

05/12/2022

Ngày đăng bài:

20/01/2023

Tác giả liên hệ:

Huỳnh Tiểu Niệm

Email:

bstieuniem@pnt.edu.vn

ĐT: 0988367069

were age > 60, cirrhosis due to alcoholic and viral hepatitis, shock, tachycardia, impaired mental status, ascites, INR, hemoglobin, platelet count, creatinin, sodium, total bilirubin, number of variceal upper gastrointestinal bleeding, endoscopic bleeding treatment, number of bloodtransfused, Child - Turcotte - Pugh and MELD-Na scores. Multiple logistic regression was applied to identify risk factors of death. Results: Three - day and 7 - day mortalities were 6.38% and 13.83%. Three - day risk factors of death were shock (OR = 14.26) and MELD - Na score  $\geq$  25 (OR = 7.42). Mortality of MELD - Na score  $\geq$  30 was 40%. Seven - day risk factors of death were shock (OR = 25.2), impaired mental status (OR = 265.42), moderate - large volume ascites (OR = 163.48), Child - Turcotte - Pugh score (OR = 27.27). Mortality of Child - Turcotte - Pugh score  $\geq$  12 was 47.1%.

**Conclusions:** Three - day and 7 - day mortalities were 6.38% and 13.83%. MELD - Na score predicted 3 - day risk of death. Child - Turcotte - Pugh score could predict 7 - day risk of death.

**Keywords:** Portal hypertenion, upper gastrointestinal bleeding, cirrhosis, Child - Turcotte - Pugh score, MELD - Na score.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng áp lực tĩnh mạch cửa (TALTMC) là một trong những nguyên nhân xuất huyết tiêu hóa (XHTH) trên thường gặp và tiên lượng của bệnh thường nặng hơn XHTH trên do các nguyên nhân khác [1]. Tỷ lệ tử vong từ 12,5 - 19,87% [2], [3], [4], [5]. Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm tìm các yếu tố tiên lượng chính xác. Điểm Child - Turcotte - Pugh (Child - Turcotte - Pugh) và điểm MELD cho giá trị tiên lượng khá tốt về nguy cơ tử vong do XHTH trên do TALTMC [2], [3], [4], [5]. Hiện nay, ở Việt Nam, các yếu tố liên quan tử vong do XHTH trên do TALTMC chưa được nghiên cứu đầy đủ và ứng dụng trên người Việt Nam. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ tử vong ở bệnh nhân xơ gan Việt Nam bị XHTH trên do TALTMC nhằm mục đích giúp các bác sĩ lâm sàng có công cụ quyết định phương pháp điều trị thích hợp.

### 2. Mục tiêu nghiên cứu

Xác định tỷ lệ tử vong trong vòng 3 ngày và trong vòng 7 ngày sau nhập viện

Xác định các yếu tố nguy cơ tử vong trong vòng 3 ngày và trong vòng 7 ngày sau nhập viện ở bệnh nhân xơ gan bị XHTH trên do TALTMC.

### 3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu trên 94 bệnh nhân (BN) xơ gan bị XHTH trên do TALTMC nhập Bệnh viện Nhân Dân Gia Định từ tháng 6/2018 đến tháng 4/2019. Tiêu chuẩn chọn

mẫu: Tất cả BN xơ gan  $\geq$  18 tuổi nhập vào Bệnh viện Nhân Dân Gia Định vì XHTH trên do TALTMC được chẩn đoán qua nội soi thực quản, dạ dày, tá tràng. Tiêu chuẩn loại trừ: BN hoặc thân nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, BN XHTH trên do TALTMC nhưng không xơ gan, bệnh nhân có bệnh nội khoa nặng đã có chẩn đoán trước đây (gồm suy tim NYHA III - IV, suy thận mạn đang chạy thận định kỳ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có tâm phế mạn).

Ghi nhận địa chỉ, số điện thoại của BN hoặc thân nhân, ghi nhận các chỉ số nhân trắc, tiền căn, toàn bộ các triệu chứng lâm sàng và kết quả cận lâm sàng (sinh hóa, huyết học, chẩn đoán hình ảnh, nội soi tiêu hóa trên).

Ghi nhận kết quả điều trị: tử vong trong vòng 3 ngày đầu sau nhập viện, tử vong trong vòng 7 ngày hay không tử vong.

Tiêu chuẩn xác định XHTH trên do TALTMC: BN có ói máu và/hoặc tiêu phân đen cộng với trên nội soi thực quản, dạ dày, tá tràng thấy búi dẫn tĩnh mạch dạ dày, thực quản và 01 trong các tiêu chuẩn sau [6]: Máu đang chảy ra từ búi dẫn, hoặc có nút tiểu cầu hoặc dấu son trên búi dẫn, hoặc búi dẫn là tổn thương duy nhất và có máu trong dạ dày. Tiêu chuẩn chẩn đoán xơ gan: BN có tiền căn hoặc có nguy cơ mắc bệnh gan mạn và có ít nhất 01 trong các tiêu chuẩn sau: (1) gan trái to, lách to kèm các dấu bệnh gan trên da như lòng bàn tay son, móng trắng, sao mạch, tuần hoàn bàng hệ quanh rốn, cùng với giảm tiểu cầu < 160.000/mm<sup>3</sup> và

rối loạn các xét nghiệm chức năng gan (giảm albumin, thời gian prothrombin kéo dài) [7]; (2) bàng bụng kèm tiểu cầu nhỏ hơn 160.000/mm<sup>3</sup> [7]; (3) APRI ≥ 2 [8] ở BN không viêm gan do rượu bia.

Dữ liệu được ghi nhận vào phiếu thu thập số liệu. Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 22. Tính tần số và tỉ lệ phần trăm đối với các biến số định tính. Tính trung bình và độ lệch chuẩn (nếu phân phối bình thường) hoặc trung vị, bách phân vị (BPV) 25% và 75% (nếu phân phối không bình thường) đối với các biến số định lượng. Tính liên quan giữa các biến định tính bằng kiểm định  $\chi^2$ , Fisher's exact, kiểm định xu hướng của linear - by - linear đối với các biến thứ tự. Sau khi phân tích đơn biến, các biến có mối liên quan với tử vong có giá trị  $p < 0,05$  được đưa vào phân tích liên quan đa biến với tử vong bằng phép kiểm hồi quy logistic đa biến. Xét mối tương quan giữa điểm Child - Turcotte - Pugh, điểm MELD - Na với nguy cơ tử vong trong vòng 3 ngày và tử vong trong vòng 7 ngày sau khi nhập viện. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

#### 4. KẾT QUẢ

Có 94 trường hợp XHTH trên do TALTCM nhập bệnh viện Nhân Dân Gia Định trong thời gian nghiên cứu thỏa tiêu chuẩn nhận bệnh.

##### 4.1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm nhân trắc học

**Bảng 1:** Các đặc điểm nhân trắc học của mẫu nghiên cứu

Tên biến	Đơn vị	Kết quả
Tuổi	năm	54,01 ± 13,1
Giới nam	%	85,11
Nguyên nhân xơ gan	%	36,17
Viêm gan vi rút B, C		
Rượu bia		
Rượu bia và viêm gan vi rút		
Nguyên nhân khác		
		12,77
		17,02

Nhận xét:

- Tuổi của đối tượng nghiên cứu từ 33 - 89 tuổi, trung bình 54,01 ± 13,1 tuổi.

- Nam nhiều hơn nữ (tỷ số nam: nữ = 5,67:1).

- Rượu bia và viêm gan vi rút B là 2 nguyên nhân hàng đầu gây ra xơ gan.

**Bảng 2:** Một số đặc điểm lâm sàng định lượng

Tên biến	Đơn vị	Trung bình ± độ lệch chuẩn
Mạch	lần/phút	102,90 ± 20,23
Huyết áp tâm thu	mmHg	107,34 ± 28,33
Huyết áp tâm trương	mmHg	63,30 ± 15,48
Thời gian nằm viện	Ngày	5,93 ± 2,90

Nhận xét:

- Tần số mạch trung bình của là 102 lần/phút, phù hợp với tình trạng mất máu cấp ở bệnh nhân XHTH trên do TALTCM.

- Thời gian nằm viện trung bình là 5,93 ngày.

**Bảng 3:** Một số đặc điểm lâm sàng định tính

Tên biến	Kết quả
Rối loạn tri giác (%)	19,15
Ói máu (%)	84,04
Tiêu phân đen (%)	92,55
Bảng bụng (%)	
Không bảng bụng	36,17
Bảng bụng ít	30,85
Bảng bụng trung bình	11,70
Bảng bụng nhiều	21,28
Số lần XHTH trên do TALTCM	
1	51
2	26
3	6
4	5
5	3
6	3

Nhận xét:

- Có 19,1% bệnh nhân có rối loạn tri giác.

- Tỷ lệ bảng bụng trung bình trở lên và tuần hoàn bàng hệ chỉ đạt lần lượt 33% và 27,7%.

- Có 18,08% số trường hợp bị XHTH trên do tăng áp cửa lần thứ 3 trở lên.

**Bảng 4:** Một số đặc điểm cận lâm sàng

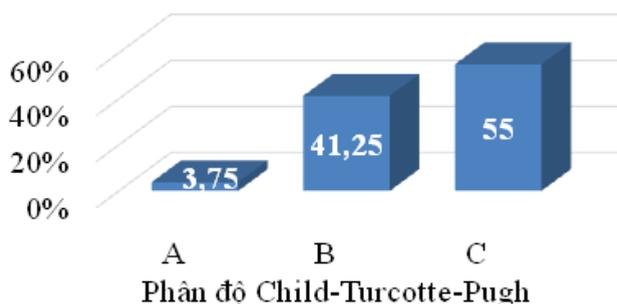
Tên biến	Đơn vị	Trung bình ± độ lệch chuẩn	Trung vị (BPV 25%; 75%)
Hemoglobin	g/dL	7,98 ± 2,59	
Creatinin	mg/dL		85,30 (71,65; 114,18)
Natri máu	mmol/L	137,20	137,29 (132,55; 140,10)
AST	U/L		70,70 (42,20; 128,45)
ALT	U/L		27,65 (18,93; 51,78)
Bilirubin toàn phần	mg/dL		28,41 (18,24; 61,84)
Albumin	g/L	28,82 ± 4,99	
Protein	g/L	59,84 ± 9,86	
INR			1,51 (1,29; 1,83)
MELD - Na		18,54 ± 9,16	

Nhận xét:

- Hemoglobin trung bình là 7,98 g/dL.
- Trung bình albumin máu là 28,82 g/L.
- Điểm MELD - Na trung bình là 18,54

\* Cầm máu qua nội soi tiêu hóa trên: Tỷ lệ bệnh nhân được cầm máu qua nội soi là 69,2%.

\* Phân độ Child - Turcotte - Pugh (CTP)



**Biểu đồ 1:** Phân bố của phân độ CTP

Nhận xét: Bệnh nhân xơ gan CTP C chiếm trên 1/2 số ca nhập viện vì XHTH trên do TALTMC.

#### 4.2. Tỷ lệ tử vong

Tử vong trong vòng 3 ngày và 7 ngày sau nhập viện lần lượt là 6 (6,38%) và 13 (13,83%).

#### 4.3. Các yếu tố nguy cơ tử vong

##### 4.3.1. Nguy cơ tử vong trong vòng 3 ngày sau nhập viện

**Bảng 5:** So sánh tỷ lệ của một số yếu tố định tính giữa nhóm tử vong trong vòng 3 ngày sau nhập viện và nhóm không tử vong

Tên biến (Tỷ lệ %)	Tử vong trong 3 ngày		Giá trị p
	Không	Có	
Giới nam*	84,1	100	0,587
Tuổi > 60*	28,4	16,7	1,000
Xơ gan do rượu và viêm gan vi rút*	10,2	50,0	0,026
Mạch nhanh*	47,7	50,0	1,000

Tên biến (Tỷ lệ %)	Tử vong trong 3 ngày		Giá trị p
	Không	Có	
Sốc*	17,0	83,3	0,001
Rối loạn tri giác*	14,8	83,3	0,001
Bilirubin > 3mg/dL*	29,5	50,0	0,368
Cầm máu qua nội soi*	73,9	0	0,001

Chú thích:

\* Phép kiểm Fisher

\*\* Phép kiểm linear - by - linear

Nhận xét: Tỷ lệ xơ gan do nguyên nhân phối hợp rượu bia và viêm gan vi rút, sốc, rối loạn tri giác và cầm máu qua nội soi khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tử vong trong vòng 3 ngày sau nhập viện và nhóm không tử vong.

**Bảng 6:** So sánh trung bình của một số yếu tố định lượng giữa nhóm tử vong trong vòng 3 ngày sau nhập viện và nhóm không tử vong

Tên biến (Trung bình 2 nhóm)	Tử vong trong 3 ngày		Giá trị p
	Không	Có	
Hemoglobin	<b>8,11</b>	<b>5,97</b>	<b>0,049</b>
Tiểu cầu	118,68	153,83	0,281
INR	1,58	3,34	0,136
Creatinin	95,43	144,50	0,249
Natri máu	<b>135,86</b>	<b>129,93</b>	<b>0,030</b>
Số lượng máu truyền	581,25	600,00	0,945
Điểm Child - Turcotte - Pugh	<b>9,41</b>	<b>12,10</b>	<b>0,005</b>
Điểm MELD - Na	<b>17,65</b>	<b>31,67</b>	<b>&lt; 0,001</b>

Nhận xét: : Trung bình của hemoglobin, natri máu, điểm Child - Turcotte - Pugh và điểm MELD - Na khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tử vong trong vòng 3 ngày sau nhập viện và nhóm không tử vong.

Liên quan đa biến (hồi quy nhị phân logistic)

Phân tích hồi quy nhị phân logistic giữa kết cục tử vong trong vòng 3 ngày với các biến số sốc, rối loạn tri giác, bụng bụng vừa đến nhiều, cầm máu qua nội soi, hemoglobin, natri máu, điểm Child - Turcotte - Pugh  $\geq 12$  và MELD - Na  $\geq 25$ .

**Bảng 7:** Các yếu tố nguy cơ tử vong trong vòng 3 ngày sau nhập viện

Tên biến	Giá trị p	OR	KTC 95% OR
Sốc	0,023	14,26	1,39 - 146,08
Điểm MELD - Na $\geq 25$	0,045	7,42	1,05 - 52,50

Nhận xét: Sau khi phân tích đa biến, các yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong trong vòng 3 ngày được xác định gồm: sốc (p = 0,023; OR = 14,26) và điểm MELD - Na  $\geq 25$  (p = 0,045; OR = 7,42).

**Bảng 8:** Tỷ lệ tử vong trong vòng 3 ngày đầu nhập viện theo điểm MELD - Na

Điểm MELD - Na	Tử vong (%)
< 20	3,1
≥ 20	13,8
≥ 25	23,5
≥ 30	40

Nhận xét: Nguy cơ tử vong trong vòng 3 ngày đầu thấp (3,1%) nếu MELD - Na < 20 điểm và tăng cao đến 40% khi MELD - Na từ 30 điểm trở lên.

**4.3.2. Nguy cơ tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện**

**Bảng 9:** So sánh tỷ lệ của một số yếu tố định tính giữa nhóm tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện và nhóm không tử vong

Tên biến (Tỷ lệ %)	Tử vong trong 7 ngày		Giá trị p
	Không	Có	
Giới nam*	84,0	92,3	0,683
Tuổi > 60*	28,4	23,1	1,000
Xơ gan do rượu bia và viêm gan vi rút*	9,9	30,8	0,059
Mạch nhanh+	49,4	38,5	0,464
Sốc*	<b>13,6</b>	<b>69,2</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Rối loạn tri giác+	<b>9,9</b>	<b>76,9</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Bilirubin > 3mg/dL*	28,4	46,2	0,211
Cầm máu qua nội soi+	<b>77,8</b>	<b>15,4</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Số lần xuất huyết **			
1	51,2	69,2	0,191
2	28,7	23,1	
≥ 3	20,0	7,7	
Bảng bụng trung bình đến nhiều	<b>27,2</b>	<b>69,2</b>	<b>0,008</b>

Chú thích:

+ Phép kiểm Chi bình phương

\* Phép kiểm Fisher

\*\* Phép kiểm linear - by - linear

Nhận xét: Tỷ lệ sốc, rối loạn tri giác, bảng bụng trung bình đến nhiều và cầm máu qua nội soi khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện và nhóm không tử vong.

**Bảng 10:** So sánh trung bình của một số yếu tố định lượng giữa nhóm tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện và nhóm không tử vong

Tên biến (Trung bình 2 nhóm)	Kết quả		Giá trị p
	Xuất viện	Tử vong	
Hemoglobin	8,16	6,82	0,084
Tiểu cầu	115,09	157,31	0,066
INR	1,58	2,36	0,146

Tên biến (Trung bình 2 nhóm)	Kết quả		Giá trị p
	Xuất viện	Tử vong	
Creatinin	93,95	127,31	0,123
Natri máu	136,29	130,47	0,062
Số lượng máu truyền	580,86	592,31	0,952
Điểm CTP	<b>9,41</b>	<b>12,10</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Điểm MELD - Na	<b>17,14</b>	<b>27,31</b>	<b>0,017</b>

Nhận xét: Trung bình của điểm CTP ( $p < 0,001$ ) và điểm MELD - Na ( $p = 0,017$ ) khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện và nhóm không tử vong.

Liên quan đa biến (hồi quy nhị phân logistic)

Phân tích hồi quy nhị phân logistic giữa kết cục tử vong trong vòng 7 ngày với các biến số sóc, rối loạn tri giác, bàng bụng trung bình đến nhiều, cầm máu qua nội soi, điểm CTP > 12 và MELD - Na  $\geq 25$ .

**Bảng 11:** Các yếu tố nguy cơ tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện

Tên biến	Giá trị p	OR	KTC 95% OR
Sóc	0,019	25,20	1,11 - 574,18
Rối loạn tri giác	< 0,001	265,42	4,55 - 15471,00
Bàng bụng trung bình đến nhiều	0,011	163,48	2,05 - 13043,25
Can thiệp cầm máu qua nội soi	0,002	0,01	0 - 0,38
Điểm CTP $\geq 12$	0,011	27,27	3,96 - 187,86

Nhận xét: Sau khi phân tích đa biến, các yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong trong vòng 7 ngày được xác định gồm: sóc ( $p = 0,019$ ; OR = 25,20), rối loạn tri giác ( $p < 0,001$ ; OR = 265,42), bàng bụng trung bình đến nhiều ( $p = 0,011$  OR = 163,48) và điểm CTP ( $p = 0,011$ ; OR = 27,27). Việc bệnh nhân được can thiệp cầm máu qua nội soi là yếu tố làm giảm nguy cơ tử vong ( $p = 0,002$ ; OR = 0,01).

**Bảng 12:** Tỷ lệ tử vong trong vòng 7 ngày đầu nhập viện theo điểm CTP

Điểm CTP	Tử vong (%)
< 9	9,5
$\geq 9$	17,3
$\geq 12$	47,1

Nhận xét: Nguy cơ tử vong trong vòng 7 ngày đầu thấp (9,5%) nếu CTP dưới 9 điểm và tăng cao đến 47,1% khi CTP từ 12 điểm trở lên.

## 5. BÀN LUẬN

### 5.1. Tỷ lệ tử vong

#### 5.1.1. Tỷ lệ tử vong trong vòng 3 ngày sau nhập viện

Tỷ lệ tử vong sớm trong vòng 3 ngày nhập viện trong nghiên cứu của chúng tôi là 6,38%, chiếm gần 1/2 tổng số ca tử vong. Nghiên cứu của Võ Phạm Phương Uyên năm 2015 cũng có số ca tử vong trong vòng 3 ngày đầu là 8, chiếm gần 1/2 trong tổng số ca tử vong liên quan XHTH

trên do TALTMC [2]. Nghiên cứu của Teng trên những bệnh nhân xơ gan bị XHTH trên do vỡ dẫn tĩnh mạch dạ dày cho thấy trong 3 ngày đầu có 7 trường hợp tử vong, chiếm 5,3% tổng số ca nhập viện [4]. Tử vong trong vòng 3 ngày đầu chiếm gần 1/2 số trường hợp tử vong ở BN xơ gan bị XHTH trên do TALTMC đặt ra nhu cầu bức thiết là cần tìm các yếu tố nguy cơ sớm tiên lượng nguy cơ tử vong và biện pháp can thiệp hữu hiệu để giảm thiểu tử vong trong giai đoạn này.

### **5.1.2. Tỷ lệ tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện**

Tỷ lệ tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện ở BN xơ gan bị XHTH trên do TALTMC được ghi nhận là 13,83%. Nghiên cứu của Chalasani năm 2003 có tỷ lệ tử vong nội viện sau XHTH trên do TALTMC là 14,7% [9]. Trong vòng 5 năm trở lại đây, các nghiên cứu về XHTH trên do TALTMC có tỷ lệ tử vong dao động trong khoảng 12 - 20%. Tỷ lệ này thay đổi theo từng quốc gia [10], [11], [5]. Ở Việt Nam, nghiên cứu Võ Phạm Phương Uyên [2] tỷ lệ tử vong trong 7 ngày đầu sau xuất huyết của nghiên cứu của này là 13,2%, tương đương nghiên cứu của chúng tôi.

## **5.2. Các yếu tố nguy cơ tử vong**

### **5.2.1. Nguy cơ tử vong trong vòng 3 ngày sau nhập viện**

Chúng tôi chưa tìm được nghiên cứu nào phân tích chi tiết về các yếu tố nguy cơ của tử vong trong vòng 3 ngày đầu nhập viện ở BN xơ gan bị XHTH trên do TALTMC. Dù vậy, trong thời gian đây, nhiều hướng dẫn điều trị XHTH trên do TALTMC đề cập vấn đề sử dụng thực hiện thông nối cửa - chủ trong gan qua tĩnh mạch cảnh (TIPS) sớm trong vòng 72 giờ đầu sau nhập viện ở nhóm BN nguy cơ cao giúp cải thiện tỷ lệ không chế chảy máu, giảm tử vong và tái xuất huyết [6], [12], [13]. Trong nghiên cứu của chúng tôi xác định được sốc ( $p = 0,023$ ;  $OR = 14,26$ ) và điểm MELD - Na  $\geq 25$  ( $p = 0,045$ ;  $OR = 7,42$ ) là các yếu tố nguy cơ tử vong trong vòng 3 ngày sau nhập viện. Phát hiện này có thể góp phần vào cơ sở dữ liệu giúp xác định BN nguy cơ cao tử vong cần can thiệp TIPS sớm. Tỷ lệ tử vong ở BN có điểm MELD - Na dưới 20 chỉ là 3,1% nên điểm từ 19 điểm trở xuống có thể loại trừ chỉ định làm TIPS. Ngược lại, với điểm MELD - Na từ 30 điểm trở lên có thể cân nhắc thực hiện TIPS sớm trong vòng 72 giờ nhập viện có khả năng sẽ cải thiện được tỷ lệ tử vong trong vòng 3 ngày nhập viện, đặc biệt ở những BN có bằng chứng chảy máu trên nội soi nhưng không có khả năng can thiệp cầm máu qua nội soi. Tuy nhiên, cần có thêm nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên có đối chứng trong tương lai để làm sáng tỏ hơn giá trị của việc quyết định thực hiện TIPS sớm dựa trên điểm MELD - Na có giúp cải thiện sống còn trong

thời gian 3 ngày đầu sau nhập viện hay không.

### **5.2.2. Nguy cơ tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện**

#### **Tình trạng sốc**

Sốc được ghi nhận có liên quan với nguy cơ tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện ở BN XHTH trên do TALTMC với  $OR = 25,20$  ( $p = 0,019$ ). Trong nghiên cứu của Chalasani cho thấy huyết áp thấp, tụt huyết áp tư thế có tăng nguy cơ tử vong nội viện [9]. Tương tự, nghiên cứu của Carbonell cho thấy sốc giảm thể tích có liên quan với sống còn ở BN XHTH trên do TALTMC ( $p = 0,005$ ) [14]. Trong nghiên cứu của Chen ở Đài Loan cho thấy sốc giảm thể tích có giá trị tiên lượng độc lập nguy cơ tử vong nội viện ở BN tái XHTH sớm [15]. Như vậy, qua các nghiên cứu trong quá khứ cũng như nghiên cứu của chúng tôi, tình trạng sốc giảm thể tích luôn được chứng minh có liên quan với nguy cơ tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện ở BN xơ gan bị XHTH trên do TALTMC.

#### **Rối loạn tri giác**

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận rối loạn tri giác có liên quan với nguy cơ tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện ở BN XHTH trên do TALTMC với  $OR = 265,42$  ( $p < 0,001$ ). Nghiên cứu của Ismail ở Parkistan công bố năm 2006, cũng cho thấy bệnh não gan tương quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ tử vong [16]. Tương tự, nghiên cứu của Kumar ở Ấn Độ cho thấy rối loạn tri giác có liên quan với nguy cơ tử vong ở BN XHTH trên do TALTMC [3]. Các nghiên cứu đều cho thấy rối loạn tri giác là yếu tố nguy cơ tử vong sau XHTH trên do TALTMC có lẽ do rối loạn tri giác là một trong những dấu hiệu của mất bù cấp trong xơ gan, hoặc liên quan tình trạng giảm tưới máu các cơ quan trọng yếu.

#### **Bảng bụng**

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận bảng bụng trung bình đến nhiều là yếu tố tiên lượng nguy cơ tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện ở BN XHTH trên do TALTMC với  $OR = 163,48$  ( $p = 0,011$ ). Nguy cơ tử vong cũng tăng dần theo mức độ bảng bụng với tỷ lệ tử vong từ không bảng bụng, bảng bụng ít, trung bình và nhiều lần lượt là 2,94%, 10,34%, 18,18% và 35%. Nghiên cứu của Augustin công bố năm 2011 cho thấy bảng bụng là yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với tử vong ở 301 BN xơ

gan XHTH trên do TALTMC với  $p = 0,003$  [17]. Các nghiên cứu đều cho kết quả bàng bụng là yếu tố nguy cơ tử vong sau XHTH trên do TALTMC có lẽ do bàng bụng là một trong những dấu hiệu của xơ gan mất bù. Sự xuất hiện của bàng bụng là một trong những yếu tố tiên lượng xấu nói chung ở BN xơ gan [18], [19], là một trong 5 thành phần chính của điểm Child - Turcotte - Pugh.

#### Can thiệp cầm máu qua nội soi

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận việc được can thiệp cầm máu qua nội soi là yếu tố bảo vệ, làm giảm có ý nghĩa thống kê nguy cơ tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện ở BN XHTH trên do TALTMC với  $OR = 0,01$  ( $p = 0,002$ ). Thất thun búi tĩnh mạch dẫn là lựa chọn hàng đầu hiện nay trong các hướng dẫn điều trị XHTH trên do TALTMC [6], [12], [13]. Trong nghiên cứu công bố năm 2006 của Villanueva ở Tây Ban Nha so sánh việc phối hợp somatosatin với hoặc thất thun búi tĩnh mạch hoặc chích xơ trên BN xuất huyết do vỡ dẫn tĩnh mạch thực quản, việc sử dụng thất thun búi tĩnh mạch cải thiện thất bại điều trị chung ( $p = 0,02$ ), cải thiện thất bại cầm máu ( $p = 0,02$ ) [20]. Hơn nữa, trong phân tích gộp của Dai và cộng sự, tỷ lệ triệt tiêu búi dẫn tĩnh mạch ở nhóm thất thun búi tĩnh mạch cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chích xơ ( $RR = 1,06$ , với KTC 95% là 1,01 - 1,12). Như vậy, các thủ thuật can thiệp cầm máu qua nội soi tiêu hóa trên đều có khả năng giúp ngưng chảy máu và cải thiện có ý nghĩa tỷ lệ sống còn cho BN xơ gan bị XHTH trên do TALTMC. Tuy nhiên, kỹ thuật thất thun búi tĩnh mạch được chứng minh tốt hơn chích xơ cả về hiệu quả cầm máu lẫn giảm các biến chứng sau thủ thuật.

#### Điểm Child - Turcotte - Pugh

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được điểm Child - Turcotte - Pugh  $\geq 12$  có liên quan với nguy cơ tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện với  $OR = 27,27$  ( $p = 0,011$ ). Tính tỷ lệ tử vong theo mốc điểm chúng tôi ghi nhận điểm Child - Turcotte - Pugh từ 12 điểm trở lên có nguy cơ tử vong rất cao, đến 47,1%. Nghiên cứu của Chalasani công bố năm 2003 cũng cho thấy điểm Child - Turcotte - Pugh, đặc biệt là khi lớn hơn 9 điểm, có giá trị tiên đoán độc lập nguy cơ tử vong nội viện ở BN

xơ gan bị XHTH trên do TALTMC với  $OR$  là 11,5 [9]. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Cerqueira công bố năm 2012 ở Bồ Đào Nha. Điểm Child - Turcotte - Pugh được xác định có khả năng tiên đoán độc lập tử vong nội viện với  $OR$  1,37 [21]. Giá trị tiên đoán tử vong sau XHTH trên do TALTMC của Child - Turcotte - Pugh cũng được chứng minh qua nghiên cứu của Kumar ở Ấn Độ năm 2015 với  $p = 0,008$  [3]. Nghiên cứu năm 2016 của Mohammed về tử vong do XHTH cấp do TALTMC cho thấy phân độ Child - Turcotte - Pugh C tức từ 10 điểm trở lên có liên quan với tử vong có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,029$  ở thời điểm tử vong trong 5 ngày và  $p = 0,018$  ở thời điểm tử vong trong 6 tuần [22]. Nghiên cứu của Mouelhi ở Tunisia năm 2016 cho thấy điểm Child - Turcotte - Pugh có tương quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ tử vong sau XHTH trên do TALTMC ( $p < 0,001$ ) [23]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác đã được công bố trước đây, điểm Child - Turcotte - Pugh luôn được chứng minh là yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong sau XHTH trên do TALTMC ở bệnh nhân xơ gan. Khi điểm Child - Turcotte - Pugh từ 12 điểm trở lên, nguy cơ tử vong đến 40% thì cần nhắc làm TIPS sớm ở những BN này có lẽ là thỏa đáng khi xét cân bằng hiệu quả và kinh tế.

## 6. KẾT LUẬN

Tỷ lệ tử vong BN xơ gan bị XHTH trên do TALTMC trong vòng 3 ngày và 7 ngày sau nhập viện là 6,38% và 13,83%. Các yếu tố nguy cơ tử vong trong vòng 3 ngày sau nhập viện là tình trạng sốc, điểm MELD - Na. Các yếu tố nguy cơ tử vong trong vòng 7 ngày sau nhập viện được xác định gồm tình trạng sốc, rối loạn tri giác, bàng bụng, điểm Child - Turcotte - Pugh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. L. Laine, "Gastrointestinal Bleeding". In Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th edition, Ed. Place of publication: McGraw - Hill Education, 2015, 276-279.
2. Võ Phạm Phương Uyên, Quách Trọng Đức (2015). "Giá trị của mô hình tiên lượng dựa trên điểm số MELD trong xuất huyết tiêu hóa trên cấp do tăng áp lực tĩnh mạch cửa".

- Y Học TP.Hồ Chí Minh, Phụ bản tập 19, số 5, tr.3-8.
3. A.S. Kumar, R.S. Sibia, "Predictors of in-hospital mortality among patients presenting with variceal gastrointestinal bleeding", *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 21, 1, 43, 2015.
  4. W. Teng, W.-T. Chen, Y.-P. Ho, W.-J. Jeng, C.-H. Huang, Y.-C. Chen, S.-M. Lin, C.-T. Chiu, C.-Y. Lin, I.-S. Sheen, "Predictors of mortality within 6 weeks after treatment of gastric variceal bleeding in cirrhotic patients", *Medicine*, 93, 29, 2014.
  5. J.-R. Zhao, G.-C. Wang, J.-H. Hu, C.-Q. Zhang, "Risk factors for early rebleeding and mortality in acute variceal hemorrhage", *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20, 47, 17941, 2014.
  6. G. Garcia - Tsao, J.G. Abraldes, A. Berzigotti, J. Bosch, "Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases", *Hepatology*, 65, 1, 310-335, 2017.
  7. P.S. Kamath, V.H. Shah, "Overview of Cirrhosis". In *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 10th edition, Mark Feldman, Lawrence S. Friedman and Lawrence J. Brandt, Ed. Place of publication: Saunders, 2016, 1254-1260.
  8. Trần Thị Khánh Tường, "Các Phương Pháp Đánh Giá Xơ Hóa Gan". In *Đánh Giá Xơ Hóa Gan - Từ Lý Thuyết Đến Thực Hành Lâm Sàng*, Ed. Place of publication: Nhà Xuất Bản Y Học, 2017.
  9. N. Chalasani, C. Kahi, F. Francois, A. Pinto, A. Marathe, E.J. Bini, P. Pandya, S. Sitaraman, J. Shen, "Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study", *The American journal of gastroenterology*, 98, 3, 653-659, 2003.
  10. B.E. Fortune, G. Garcia - Tsao, M. Ciarleglio, Y. Deng, M.B. Fallon, S. Sigal, N.P. Chalasani, J.K. Lim, A. Reuben, H.E. Vargas, "Child - Turcotte - Pugh Class is best at stratifying risk in variceal hemorrhage: analysis of a US multi-center prospective study", *Journal of clinical gastroenterology*, 51, 5, 446, 2017.
  11. E. Reverter, P. Tandon, S. Augustin, F. Turon, S. Casu, R. Bastiampillai, A. Keough, E. Llop, A. González, S. Seijo, "A MELD - based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding", *Gastroenterology*, 146, 2, 412-419. e3, 2014.
  12. U. Boregowda, C. Umapathy, N. Halim, M. Desai, A. Nanjappa, S. Arekapudi, T. Theethira, H. Wong, M. Roytman, S. Saligram, "Update on the management of gastrointestinal varices", *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 10, 1, 1, 2019.
  13. D. Tripathi, A.J. Stanley, P.C. Hayes, D. Patch, C. Millson, H. Mehrzad, A. Austin, J.W. Ferguson, S.P. Olliff, M. Hudson, "UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients", *Gut*, *gutjnl-2015-309262*, 2015.
  14. N. Carbonell, A. Pauwels, L. Serfaty, O. Fourdan, V.G. Lévy, R. Poupon, "Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades", *Hepatology*, 40, 3, 652-659, 2004.
  15. W.-T. Chen, C.-Y. Lin, I.-s. Sheen, C.-W. Huang, T.-N. Lin, C.-J. Lin, W.-J. Jeng, C.-H. Huang, Y.-P. Ho, C.-T. Chiu, "MELD score can predict early mortality in patients with rebleeding after band ligation for variceal bleeding", *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 17, 16, 2120, 2011.
  16. F.W. Ismail, K. Mumtaz, H.A. Shah, S. Hamid, Z. Abbas, S. Abid, K. Anis, A. Ahmad, W. Jafri, "Factors predicting in-hospital mortality in patients with cirrhosis hospitalized with gastro-esophageal variceal hemorrhage", *Indian Journal Of Gastroenterology*, 25, 5, 240, 2006.
  17. S. Augustin, J. Altamirano, A. González, J. Dot, M. Abu-Suboh, J.R. Armengol, F. Azpiroz, R. Esteban, J. Guardia, J. Genescà, "Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding", *The American journal of gastroenterology*, 106, 10, 1787, 2011.

18. European Association for the Study of the Liver, “EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis”, *Journal of hepatology*, 69, 2, 406-460, 2018.
19. European Association For The Study Of The Liver, “EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis”, *Journal of hepatology*, 53, 3, 397-417, 2010.
20. C. Villanueva, M. Piqueras, C. Aracil, C. Gómez, J.M. López-Balaguer, B. Gonzalez, A. Gallego, X. Torras, G. Soriano, S. Sáinz, “A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding”, *Journal of hepatology*, 45, 4, 560-567, 2006.
21. R.M. Cerqueira, L. Andrade, M.R. Correia, C.D. Fernandes, M.C. Manso, “Risk factors for in - hospital mortality in cirrhotic patients with oesophageal variceal bleeding”, *European journal of gastroenterology & hepatology*, 24, 5, 551-557, 2012.
22. S.E.A. Mohammed, A.E. Abdo, H.M.Y. Mudawi, “Mortality and rebleeding following variceal haemorrhage in liver cirrhosis and periportal fibrosis”, *World journal of hepatology*, 8, 31, 1336, 2016.
23. L. Mouelhi, H. Ayadi, Y. Zaimi, O. Daboussi, M. Salem, R. Debbech, F. Houissa, T. Najjar, “Predictive scores of early mortality from variceal gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients”, *La Tunisie medicale*, 94, 11, 670-670, 2016.

DOI: 10.59715/pntjimp.2.1.19

## Hiệu quả của tiêm Triamcinolone nội thương tổn kết hợp laser xung nhuộm màu trong điều trị sẹo lồi

Trần Vũ Anh Đào<sup>1</sup>, Nguyễn Trọng Hào<sup>1,2</sup>, Nguyễn Việt Thanh Phúc<sup>2</sup>, Châu Văn Trờ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

Nghiên cứu này được tiến hành nhằm khảo sát hiệu quả điều trị sẹo lồi của kỹ thuật tiêm triamcinolone nội thương tổn kết hợp với laser xung nhuộm màu. Đây là nghiên cứu theo dõi dọc loạt ca tại Bệnh viện Da Liễu từ tháng 12/2021 đến tháng 11/2022. Tổng số bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 30 bệnh nhân, trong đó nữ giới chiếm 76,7% (23/30); điểm đo sẹo Vancouver (VSS) ở thời điểm trước điều trị có trung vị là 5 điểm. Ở 3 đợt điều trị, điểm VSS của các sẹo sử dụng tiêm triamcinolone nội thương tổn vẫn cao hơn đáng kể so với điểm số của các sẹo kết hợp tiêm triamcinolone nội thương tổn và laser xung nhuộm màu ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ bệnh nhân hài lòng về kết quả của phương pháp kết hợp tiêm triamcinolone và laser xung nhuộm màu cao hơn so với khi chỉ tiêm triamcinolone đơn độc (83,3% so với 26,7%). Không có bất kì bệnh nhân nào phàn nàn về tác dụng phụ của kỹ thuật tiêm triamcinolone nội thương tổn và laser xung nhuộm màu.

**Từ khóa:** Laser xung nhuộm màu, sẹo lồi, tiêm triamcinolone nội thương tổn.

### Abstract

#### The efficacy of intralesional triamcinolone injection combined with pulsed - dye laser in keloid treatment

The study aimed to evaluate the efficacy of intralesional triamcinolone injection combined with pulsed - dye laser in keloid treatment. This longitudinal, case - series study was operated at Ho Chi Minh City Hospital of Dermato - Venereology from October, 2021 to June, 2022. A total of 30 patients, of which female occupied a proportion of 76,7% (23 out of 30), involved in the study; Vancouver scar scale (VSS) before treatment had a median value of 5 points. During 3 episodes of treatment, VSS value of scars treated with intralesional triamcinolone injection was significantly higher than that of scars using combination of intralesional triamcinolone injection and pulsed-dye laser ( $p - value < 0,001$ ). The proportion of patients being satisfied with combination therapy was also higher than that of triamcinolone injection therapy (83,3% versus 26,7%). There were no complaints of adverse reaction of intralesional triamcinolone injection or pulsed - dye laser method.

**Keywords:** Intralesional triamcinolone injection, keloid, pulsed - dye laser.

**Ngày nhận bài:**

20/11/2022

**Ngày phản biện:**

20/12/2022

**Ngày đăng bài:**

20/01/2023

**Tác giả liên hệ:**

Trần Vũ Anh Đào

**Email:**

drtrandao@gmail.com

**ĐT:** 0933741494

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sẹo lồi (keloid) là một trong những tình trạng thường gặp ở bệnh nhân đến khám tại các cơ sở Da liễu - Thẩm mỹ [1]. Ảnh hưởng quan trọng nhất của sẹo lồi là gây ra mặc cảm ngoại hình cho bệnh nhân, từ đó dẫn tới tiêu

tôn chi phí y tế đáng kể dành cho điều trị thẩm mỹ [2]. Trong một số trường hợp, sẹo lồi có thể gây co kéo, nhất là ở vị trí khớp [3]. Hiện tại ở Việt Nam, phác đồ điều trị sẹo lồi vẫn phụ thuộc nhiều vào nhận định của bác sĩ và khác biệt theo từng vùng.

Sẹo lồi là tình trạng lành thương quá mức và có hiện tượng tăng sinh các mô sợi ở vùng da bị tổn thương; cần phải phân biệt với sẹo phì đại (hypertrophic) do có một số điểm khác biệt về biểu hiện lâm sàng và tiên lượng điều trị. Về mặt cơ chế, cả sẹo lồi và sẹo phì đại đều được thúc đẩy bởi tình trạng viêm mạn tính ở lớp bì lưới (reticular dermis): ở lớp này, các tế bào viêm cư trú nhiều cũng như hệ thống mạch nhỏ phong phú sẽ hỗ trợ quá trình lành thương nhanh chóng, nhưng đồng thời cũng là nguồn cơn cho các phản ứng viêm dai dẳng [4]. Các cytokine như IL-6, IL-8 IL-10 đóng vai trò quan trọng trong giai đoạn viêm đầu tiên, kể đến là sự góp mặt của các yếu tố tăng trưởng TGF- $\beta$  ở giai đoạn tăng sinh; khi TGF- $\beta$ 1 và 2 tăng hoạt tính và TGF- $\beta$ 3 bị ức chế thì mạng lưới ngoại bào sẽ gia tăng, gây nên các sẹo bất thường [4 - 6]. Do đó, các phương pháp điều trị hiện tại đều nhắm vào việc điều hòa hoạt động miễn dịch của sẹo.

Bên cạnh việc can thiệp cắt bỏ vùng sẹo - có nguy cơ tái phát và nhiễm trùng, hầu hết các bác sĩ và bệnh nhân sẽ lựa chọn phương pháp tiêm corticosteroid nội sang thương hoặc các trị liệu laser. Tuy nhiên, hiệu quả của các phương pháp này và sự kết hợp của chúng vẫn chưa được đánh giá một cách hệ thống qua nhiều nghiên cứu tại Việt Nam. Do vậy, để phục vụ cho bệnh nhân tốt hơn, nghiên cứu này ra đời nhằm khảo sát hiệu quả của kỹ thuật tiêm triamcinolone nội sang thương kết hợp laser xung nhuộm màu trong điều trị sẹo lồi, từ đó cung cấp thêm bằng chứng lâm sàng giúp các bác sĩ tư vấn lựa chọn hiệu quả hơn cho bệnh nhân.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng sẹo lồi và thỏa các tiêu chuẩn chọn bệnh sau:

Tiêu chuẩn nhận vào

- Bệnh nhân trưởng thành (từ 18 tuổi trở lên), đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân chưa từng điều trị sẹo lồi trước đây.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các tình trạng sức khỏe (có thai, cho con bú) hoặc bệnh lý (lạm dụng corticosteroid,

nhiễm khuẩn tại chỗ, dị ứng thuốc, ...) không phù hợp sử dụng corticosteroid.

- Bệnh nhân không đảm bảo được việc chống nắng trong quá trình điều trị.

- Bệnh nhân không hoàn tất quá trình nghiên cứu (từ chối tiếp tục nghiên cứu, mất liên lạc) hoặc không tái khám đúng hẹn.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu theo dõi dọc hàng loạt ca.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 12/2021 đến tháng 11/2022.

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Thẩm mỹ da, Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh.

Kỹ thuật chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện tất cả bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh trong thời gian nghiên cứu.

Quy trình nghiên cứu: nghiên cứu được tiến hành theo các bước sau:

Bước 1: tư vấn cho bệnh nhân về nghiên cứu và bệnh nhân tự nguyện ký đồng thuận tham gia nghiên cứu.

Bước 2: thu thập thông tin theo bảng câu hỏi cấu trúc và thăm khám lâm sàng sẹo theo thang điểm sẹo Vancouver (VSS).

Bước 3: chia sẹo lớn nhất của bệnh nhân thành hai nửa (half - half):

- Nửa bên trái: tiến hành laser xung nhuộm màu (thông số laser: độ rộng xung 0,45ms, spotsize: 7mm, mật độ năng lượng 6 J/cm<sup>2</sup>). Điểm tới lâm sàng (endpoint): hồng ban sậm. Sau đó chườm lạnh 15 phút, sát trùng và tiến hành tiêm triamcinolone nội thương tổn (liều tiêm tùy theo diện tích sẹo) cho đến khi sẹo trắng màu.

- Nửa bên phải: chỉ tiến hành tiêm triamcinolone nội thương tổn (tương tự bên trái).

Bước 4: ghi nhận tác dụng phụ của phương pháp điều trị và hẹn bệnh nhân tái khám.

Bước 5: đánh giá sẹo và lặp lại điều trị mỗi lần tái khám (cách nhau 6 tuần) theo thang điểm VSS. Điều trị kết thúc khi:

- Điểm VSS của sẹo đạt 0 điểm.
- Khi kết thúc thời gian nghiên cứu.
- Bệnh nhân không dung nạp bất kỳ phương pháp điều trị nào.

Xử lý và phân tích số liệu: nhập liệu bằng Excel và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 25. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh với mã số: CS/BVDL/21/20. Toàn bộ thông tin thu thập từ bệnh nhân sẽ được mã hoá và bảo mật danh tính, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu và chỉ có thể truy cập bởi các bên có liên quan.

### 3. KẾT QUẢ

#### 3.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân

##### 3.1.1. Đặc điểm dân số - xã hội của bệnh nhân

Tổng số bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 30 người. Độ tuổi trung vị là 27 tuổi (khoảng tứ phân vị 24 - 34 tuổi); bệnh nhân trẻ nhất là 24 tuổi và bệnh nhân cao tuổi nhất là 80 tuổi. Một số đặc điểm dân số - xã hội của các bệnh nhân được mô tả trong bảng sau:

N = 30		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	7	23,3
	Nữ	23	76,7
Công việc	Không đi làm	3	10
	Văn phòng	22	73,3
	Ngoài trời	5	16,7
Địa chỉ	Trong thành phố	24	80
	Ngoài thành phố	6	20

##### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng sẹo của bệnh nhân

Sau khi thăm khám lâm sàng sẹo, nghiên cứu ghi nhận một số kết quả về đặc tính sẹo của các bệnh nhân:

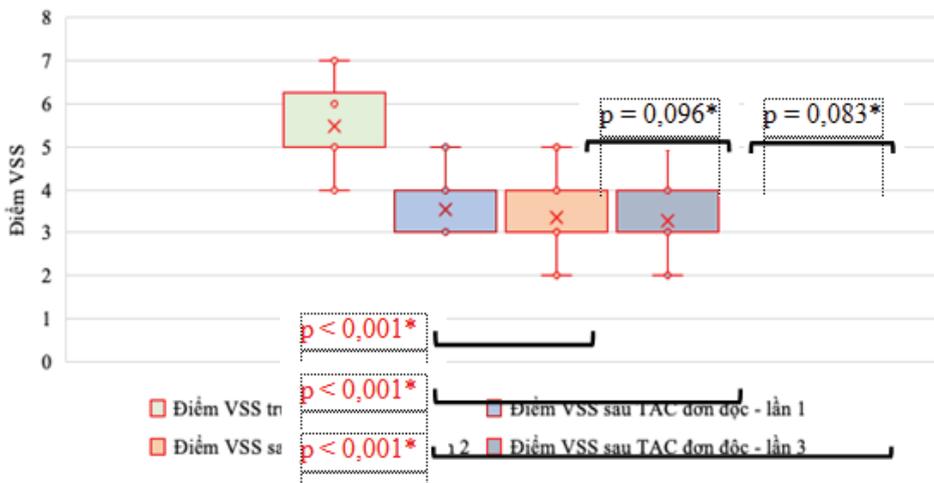
N = 30		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Vị trí sẹo	Mặt - thân - chi	7	23,3
	Khớp - xương ức	23	76,7
Căn nguyên sẹo	Phẫu thuật	11	36,7
	Thứ phát do bệnh da	15	50,0
	Vô căn	4	13,3
Triệu chứng sẹo	Không	8	26,7
	Có (ngứa và/ hoặc đau)	22	73,3

Điểm số VSS của sẹo trước khi điều trị có giá trị trung vị là 5 điểm (khoảng tứ phân vị 5 - 6,3). Thời gian từ khi xuất hiện sẹo cho đến hiện tại có trung vị là 36 tháng (khoảng tứ phân vị 12 - 66 tháng); trong đó, thời gian tồn tại sẹo cao nhất là 240 tháng.

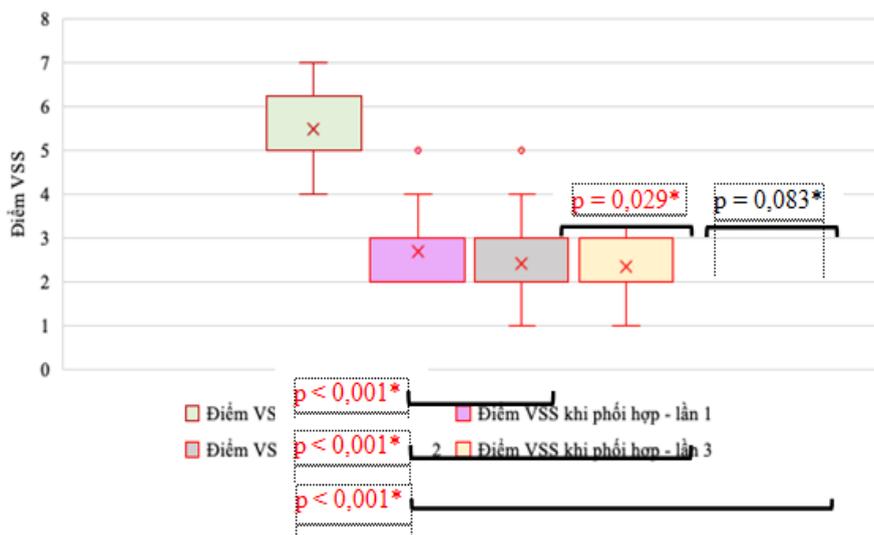
#### 3.2. Hiệu quả của tiêm triamcinolone nội thương tổn đơn độc và kết hợp với laser xung nhuộm màu

Khi so sánh điểm số VSS trước và sau các lần điều trị đối với từng phương pháp điều trị, kết quả ghi nhận cho thấy:

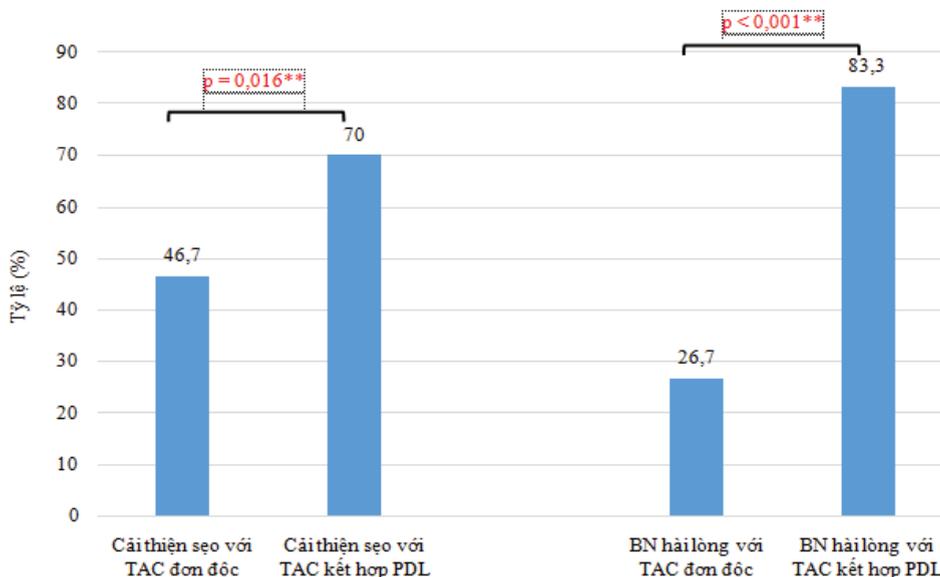
- Tiêm triamcinolone nội thương tổn đơn độc: điểm số VSS sau các lần điều trị giảm đáng kể so với điểm VSS trước điều trị ( $p < 0,001$ ; \*kiểm định Wilcoxon thứ hạng). Không có sự khác biệt về điểm số VSS giữa các lần điều trị liên tiếp ( $p > 0,05$ ; \*kiểm định Wilcoxon thứ hạng).



- Kết hợp tiêm triamcinolone nội thương tổn và laser xung nhuộm màu: điểm số VSS sau các lần điều trị giảm đáng kể so với điểm VSS trước điều trị ( $p < 0,001$ ; \*kiểm định Wilcoxon thứ hạng). Điểm số VSS có sự thay đổi đáng kể giữa lần điều trị 1 và 2 ( $p = 0,029$ ; \*kiểm định Wilcoxon thứ hạng).



Đồng thời, tỷ lệ cải thiện sẹo và tỷ lệ bệnh nhân hài lòng về kết quả điều trị cũng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ; \*\*kiểm định bất cặp McNemar) giữa hai phương pháp, trong đó ưu thế nghiêng về phương pháp kết hợp:



Sau các lần điều trị, không có bệnh nhân nào phàn nàn về tác dụng phụ của phương pháp tiêm triamcinolone nội thương tổn hay laser xung nhuộm màu.

#### 4. BÀN LUẬN

##### 1. Một số đặc điểm của bệnh nhân

Trong nghiên cứu này, độ tuổi phổ biến của bệnh nhân nằm trong nhóm trưởng thành (khoảng tứ phân vị 24 - 34 tuổi); tương tự, các khảo sát ở khoa Thẩm mỹ da tại một số bệnh viện trong nội thành cũng cho thấy độ tuổi bệnh nhân thuộc nhóm này [1, 7]. Về phân bố giới

tính, nữ giới chiếm tỷ lệ 76,7% và đây cũng là đối tượng có mối quan tâm sâu sắc về ngoại hình, nhất là các loại sẹo; cũng tại khoa Thẩm mỹ da, trong nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hòa và cs. (2022), bệnh nhân nữ chiếm 80,1% [1], khá gần với kết quả của nghiên cứu này. Có 73,3% bệnh nhân làm công việc văn phòng; có thể tính chất công việc có liên quan ngoại hình

là yếu tố thúc đẩy những bệnh nhân này đến thăm khám và điều trị sẹo.

Qua thăm khám lâm sàng, tỷ lệ sẹo ở vùng khớp - xương ức cao (76,7%), phù hợp với đặc điểm lâm sàng của sẹo lồi [3, 8, 9]. Về căn nguyên sẹo, 50% bệnh nhân báo cáo sẹo xuất hiện thứ phát sau bệnh lý da (như mụn trứng cá, viêm nhiễm). Các triệu chứng ngứa và/hoặc đau xuất hiện nhiều (73,3%) và là biểu hiện thường gặp của sẹo lồi [8, 10]. Thêm vào đó, Bijlard E. và cs. (2017) cho biết, sẹo lồi có triệu chứng là dấu hiệu cho thấy chất lượng cuộc sống của bệnh nhân bị ảnh hưởng mạnh và những bệnh nhân này cần được điều trị phù hợp để cải thiện triệu chứng [2]. Khi đánh giá sẹo lồi bằng thang điểm VSS, phần lớn bệnh nhân có sẹo lồi mức độ trung bình, thể hiện qua khoảng tứ phân vị của điểm số từ 5 đến 6,3 điểm.

## **2. Hiệu quả của tiêm triamcinolone nội thương tổn đơn độc và kết hợp với laser xung nhuộm màu**

Đối với phần sẹo được điều trị đơn độc bằng phương pháp tiêm triamcinolone nội thương tổn, điểm số VSS đều giảm đáng kể so với điểm số trước khi điều trị ( $p < 0,001$ ), cho thấy phương pháp điều trị có hiệu quả cải thiện sẹo lồi. Cơ chế bệnh sinh của sẹo lồi có liên quan đến các chất trung gian gây viêm cũng như sự hoạt hoá của các nguyên bào sợi và tăng sinh collagen [11, 12], do đó việc sử dụng đơn độc corticosteroid tiêm nội thương tổn đã được chứng minh có giá trị trong một số nghiên cứu thử nghiệm [13 - 17]. Tuy nhiên, giữa các đợt điều trị liên kế nhau, điểm số VSS có sự thay đổi không đáng kể ( $p > 0,05$ ).

Khi kết hợp tiêm triamcinolone nội thương tổn với laser xung nhuộm màu, điểm số VSS vẫn có sự sụt giảm đáng kể so với điểm trước điều trị ( $p < 0,001$ ); đồng thời, điểm số của lượt điều trị đầu tiên so với lượt thứ hai có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,016$ ), nghĩa là kết quả điều trị có tiến triển đáng kể. Laser xung nhuộm màu có mục tiêu tác động là các cơ chế miễn dịch tế bào và dịch thể có thể gây tăng sản xuất nguyên bào sợi [9]; khi kết hợp với corticosteroid, tác động này có thể gia tăng lên nhiều lần.

Như vậy, dù là phương pháp tiêm triamcinolone nội thương tổn đơn độc hay kết hợp với laser

xung nhuộm màu thì kết quả của các đợt điều trị vẫn cải thiện đáng kể so với trước điều trị. Tuy nhiên, để lựa chọn phương pháp phù hợp thì cần phải có sự đánh giá từ cả bác sĩ lâm sàng và sự hài lòng của bệnh nhân. Từ biểu đồ 3, có thể thấy phương pháp kết hợp trong điều trị sẹo lồi đem lại tỷ lệ cải thiện sẹo tốt cũng như tỷ lệ bệnh nhân hài lòng cao hơn so với phương pháp tiêm triamcinolone đơn độc ( $p < 0,05$ ). Hướng dẫn điều trị sẹo của Trung Quốc (2022) cũng đề nghị kết hợp laser xung nhuộm màu và tiêm triamcinolone nội thương tổn sẽ cho kết quả tốt hơn [18, 19]. Ngoài ra, tác dụng phụ của phương pháp tiêm triamcinolone và laser đều không được ghi nhận ở bất kỳ bệnh nhân nào; điều này có thể do kỹ thuật chuẩn bị trước thủ thuật. Tuy nhiên, do quy mô của nghiên cứu khá nhỏ nên việc khảo sát nồng độ corticosteroid trong máu bệnh nhân sau tiêm triamcinolone nhằm đánh giá ảnh hưởng toàn thân của thuốc [20, 21] đã không được thực hiện.

## **5. KẾT LUẬN**

Qua nghiên cứu này, điều trị sẹo lồi bằng phương pháp tiêm triamcinolone nội thương tổn kết hợp laser xung nhuộm màu đem lại kết quả cải thiện sẹo về lâm sàng và sự hài lòng của bệnh nhân tốt hơn phương pháp tiêm triamcinolone đơn độc. Tuy nhiên, để có thể đưa ra một hướng dẫn cụ thể, rất cần thiết có các đề tài tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để lựa chọn quy trình điều trị bệnh nhân cụ thể.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Hào N. T., Thúy N. T. P., Trí T. M., & Tân B. M. (2022). Đặc điểm xã hội bệnh nhân điều trị tại Khoa Thẩm mỹ da Bệnh viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh. Tạp chí Da liễu học Việt Nam, (35), 45–54. <https://doi.org/10.56320/tcdlhn.v35i.1>
2. Bijlard, E., Kouwenberg, C. A. E., Timman, R., Hovius, S. E. R., Busschbach, J. J. V., & Mureau, M. A. M. (2017). Burden of Keloid Disease: A Cross-sectional Health-related Quality of Life Assessment. *Acta Dermato-Venereologica*, 97(2), 225–229. <https://doi.org/10.2340/00015555-2498>
3. Carswell, L., & Borger, J. (2022).

- Hypertrophic Scarring Keloids. Trong StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Truy vấn từ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537058/>
4. Ogawa, R. (2017). Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 606. <https://doi.org/10.3390/ijms18030606>
  5. Wang, Z.-C., Zhao, W.-Y., Cao, Y., Liu, Y.-Q., Sun, Q., Shi, P., ... Tan, W.-Q. (2020). The Roles of Inflammation in Keloid and Hypertrophic Scars. *Frontiers in Immunology*, 11, 603187. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603187>
  6. da Silva, I. R., Tiveron, L. C. R. da C., da Silva, M. V., Peixoto, A. B., Carneiro, C. A. X., Dos Reis, M. A., ... Rodrigues, D. B. R. (2017). In Situ Cytokine Expression and Morphometric Evaluation of Total Collagen and Collagens Type I and Type III in Keloid Scars. *Mediators of Inflammation*, 2017, 6573802. <https://doi.org/10.1155/2017/6573802>
  7. Trần S. Q., Lê T. V. T., & Tạ Q. H. (2022). Sẹo lồi tại Khoa Da Liễu - Thẩm mỹ da của Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 26(1), 140–146.
  8. Seifert, O., & Mrowietz, U. (2009). Keloid scarring: bench and bedside. *Archives of Dermatological Research*, 301(4), 259–272. <https://doi.org/10.1007/s00403-009-0952-8>
  9. Tripathi, S., Soni, K., Agrawal, P., Gour, V., Mondal, R., & Soni, V. (2020). Hypertrophic scars and keloids: a review and current treatment modalities. *Biomedical Dermatology*, 4(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s41702-020-00063-8>
  10. Hawash, A. A., Ingrassi, G., Nouri, K., & Yosipovitch, G. (2021). Pruritus in Keloid Scars: Mechanisms and Treatments. *Acta Dermato-Venereologica*, 101(10), adv00582. <https://doi.org/10.2340/00015555-3923>
  11. Gauglitz, G. G., Korting, H. C., Pavicic, T., Ruzicka, T., & Jeschke, M. G. (2011). Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies. *Molecular Medicine*, 17(1–2), 113–125. <https://doi.org/10.2119/molmed.2009.00153>
  12. Wolfram, D., Tzankov, A., Pülzl, P., & Piza-Katzer, H. (2009). Hypertrophic Scars and Keloids—A Review of Their Pathophysiology, Risk Factors, and Therapeutic Management. *Dermatologic Surgery*, 35(2), 171. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34406.x>
  13. Belie, O., Ugburo, A. O., Mofikoya, B. O., Omidiji, O. T., & Belie, M. F. (2021). A comparison of intralesional verapamil and triamcinolone monotherapy in the treatment of keloids in an African population. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 24(7), 986. [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_474\\_20](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_474_20)
  14. Uzair, M., Butt, G., Khurshid, K., & Pal, S. (2015). Comparison of intralesional triamcinolone and intralesional verapamil in the treatment of keloids. *Our Dermatology Online*, 6. <https://doi.org/10.7241/ourd.20153.75>
  15. Margaret Shanthi, F., Ernest, K., & Dhanraj, P. (2008). Comparison of intralesional verapamil with intralesional triamcinolone in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 74(4), 343. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.42899>
  16. Garg, A. M., Shah, Y. M., Garg, A., Zaidi, S., Saxena, K., Gupta, K., & G., R. B. (2018). The efficacy of intralesional triamcinolone acetonide (20mg/ml) in the treatment of keloid. *International Surgery Journal*, 5(3), 868. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20180497>
  17. Wong, T.-S., Li, J. Z.-H., Chen, S., Chan, J. Y.-W., & Gao, W. (2016). The Efficacy of Triamcinolone Acetonide in Keloid Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 3. Truy vấn từ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2016.00071>
  18. Laser Cosmetology Group, Medical Aesthetics and Cosmetology Branch of Chinese Medical Association; Cosmetic Laser Group, Chinese Society of Dermatology; Laser Group, Cosmetic and Plastic Surgeon Branch of Chinese

- Medical Doctor Association, Yang, S., Lu, Z., Lin, T., Zhou, G.-Y., Yao, M., ... Tu, C.-X. (2022). Consensus on Treatment of Acne Scars in China (2021). *International Journal of Dermatology and Venereology*, 5(3), 121–131. <https://doi.org/10.1097/JD9.0000000000000229>
19. Lv, K., Xia, Z., & Chinese consensus panel on the prevention and treatment of scars. (2018). Chinese expert consensus on clinical prevention and treatment of scar. *Burns & Trauma*, 6, 27. <https://doi.org/10.1186/s41038-018-0129-9>
20. Finken, M. J. J., & Mul, D. (2010). Cushing's syndrome and adrenal insufficiency after intradermal triamcinolone acetonide for keloid scars. *European Journal of Pediatrics*, 169(9), 1147–1149. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1165-z>
21. Sukhumthammarat, W., Putthapiban, P., & Sriphrapadang, C. (2017). Local Injection of Triamcinolone Acetonide: A Forgotten Aetiology of Cushing's Syndrome. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(6), OR01–OR02. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/27238.10091>

## Nghiên cứu

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.20

# Giá trị của cắt lớp vi tính trong chẩn đoán giai đoạn T ở bệnh nhân ung thư nướu răng

Đặng Kim Phụng<sup>1,5</sup>, Lê Hồng Đức<sup>2</sup>, Nguyễn Anh Huy<sup>3</sup>, Nguyễn Tín Trung<sup>3</sup>, Huỳnh Quang Huy<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, TP.HCM

<sup>2</sup>Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, TP.HCM

<sup>3</sup>Khoa Chẩn đoán hình ảnh, BV Ung bướu, TP.HCM

<sup>4</sup>Khoa Chẩn đoán hình ảnh, BV Trưng Vương, TP.HCM

<sup>5</sup>Bệnh viện Ung bướu, TP.HCM

## Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** Ung thư nướu răng (UTNR) là bệnh lý thường gặp thứ ba trong nhóm bệnh lý ung thư hốc miệng. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm hình ảnh UTNR trên cắt lớp vi tính và xác định giá trị của cắt lớp vi tính trong chẩn đoán giai đoạn T của UTNR.

**Đối tượng - Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang hồi cứu 102 bệnh nhân UTNR, được chụp CLVT tại BV Ung bướu TP.HCM từ 08/2019 đến 07/2022.

**Kết quả:** UTNR thường gặp ở hàm dưới, bắt thuốc không đồng nhất sau tiêm cản quang (69,6% và 82,4%). Xâm lấn xương thường gặp nhất với tỉ lệ 90,2%. So sánh giai đoạn T trên CLVT và giải phẫu bệnh bằng chỉ số Kappa hiệu chỉnh thu được giá trị Kappa hiệu chỉnh là 0,6.

**Kết luận:** Cắt lớp vi tính là phương pháp rất có giá trị trong chẩn đoán giai đoạn T UTNR.

**Từ khóa:** Ung thư hốc miệng, ung thư nướu răng, cắt lớp vi tính, chẩn đoán giai đoạn, xâm lấn xương.

## Abstract

### Assessment of T staging in gingival cancer: the value of computed tomography

**Introduction:** Gingival cancer is the third most common disease in the group of oral cancers. Therefore, we conduct this study to describe imaging characteristics and assess the values of computed tomography in T staging of gingival cancer.

**Materials - Methods:** A retrospective cross - sectional study included 102 gingival cancer patients with available CT - scans and pathology results at Ho Chi Minh City Oncology Hospital from August 2019 to July 2022.

**Results:** Gingival cancers were common in the mandible, with heterogeneous enhancement after contrast injection (69,6% and 82,4%). Bone invasion was the most common with the rate of 90.2%. In comparison between CT - scans and histologic analysis in T staging showed good agreement, with weighted kappa index 0.6 (95% CI, 0,4 - 0,9).

**Conclusions:** Computed tomography is a valuable method in the T staging of gingival cancer.

**Ngày nhận bài:**

20/11/2022

**Ngày phản biện:**

20/12/2022

**Ngày đăng bài:**

20/01/2023

**Tác giả liên hệ:**

Huỳnh Quang Huy

**Email:** drhuycdhabachmai@gmail.com

**ĐT:** 0982108108

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020, ở Việt Nam ung thư hốc miệng đứng hàng thứ 18 trong các loại ung thư thường gặp [1]. Ung thư nướu răng (UTNR) là bệnh lý đứng thứ ba trong nhóm bệnh lý ung thư hốc miệng, sau ung thư lưỡi và ung thư sàn miệng [2, 3]. Chẩn đoán giai đoạn trong ung thư hốc miệng nói chung và UTNR nói riêng có vai trò rất quan trọng trong việc lên kế hoạch điều trị cũng như tiên lượng bệnh nhân. Trong các phương tiện đánh giá mức độ xâm lấn tại chỗ, cắt lớp vi tính (CLVT) hiện vẫn là phương pháp có giá trị thường được sử dụng.

Tại Việt Nam hiện nay, chỉ ghi nhận vài báo cáo về đặc điểm CLVT của ung thư lưỡi và ung thư sàn miệng, những nghiên cứu về đặc điểm CLVT của UTNR chưa được chú ý và thường được gộp vào các ung thư ở vị trí khác trong hốc miệng. Điều này dẫn đến nguy cơ đánh giá không chính xác đặc điểm và giai đoạn của UTNR.

Vì thế, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với hai mục tiêu là mô tả đặc điểm hình ảnh UTNR trên CLVT và xác định giá trị của CLVT trong chẩn đoán giai đoạn T của UTNR so với giải phẫu bệnh (GPB).

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu cắt ngang trên 102 bệnh nhân (BN) UTNR tại Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh dựa trên hồi cứu dữ liệu bệnh án điện tử trong khoảng thời gian từ tháng 08/2019 đến tháng 07/2022. Tiêu chuẩn chọn mẫu gồm BN được chụp CLVT vùng hàm - mặt và có GPB ung thư biểu mô nướu răng tại BV Ung Bướu, có đầy đủ hồ sơ liên quan. Tiêu chuẩn loại trừ gồm BN điều trị UTNR trước đó, UTNR tái phát, không có hình ảnh CLVT trên hệ thống PACS, hình ảnh CLVT có xảo ảnh gây hạn chế khảo sát.

Tất cả phim CLVT được chụp bởi máy CLVT 64 dãy đầu thu (Optima 660, GE Healthcare, Mỹ) và 16 dãy đầu thu (BrightSpeed Elite, GE Healthcare, Mỹ) với đầu đèn 120 kV, 120 - 350mA và tái tạo 0,625mm, phim chụp thì không tiêm thuốc và thì tiêm thuốc (45 giây). Giới hạn lát cắt từ bờ dưới khớp ức đòn hai bên đến trên xoang trán. Bơm thuốc cản quang Iopromide (Ultravist 300, Bayer Pharma, Đức)

liều 1,5 ml/kg, tốc độ bơm 2 ml/s. Hình ảnh được gửi lên và lưu trữ trên hệ thống PACS.

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm thống kê IBM SPSS Statistics 25.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 102 BN UTNR được khảo sát, UTNR chiếm phần lớn ở giới nam với tỉ lệ 2,5:1, tuổi trải dài từ 28 đến 90 tuổi, trung bình là 64,4. GPB UTNR trong nghiên cứu chúng tôi đa số là ung thư biểu mô tế bào gai (98%). UTNR thường gặp nhất ở hàm dưới (69,6%), phân bố đều 2 bên, kích thước trung bình  $48,5 \pm 15,4$  mm (Bảng 1).

**Bảng 1.** Vị trí, kích thước và tính chất UTNR trên CLVT

Tính chất trên CLVT	N = 1021
<b>Vị trí</b>	
Hàm trên	31 (30,4%)
Hàm dưới	71 (69,6%)
<b>Bên</b>	
Trái	41 (40,2%)
Phải	53 (52,0%)
Giữa	8 (7,8%)
<b>Thay đổi đậm độ sau tiêm</b>	
Tăng	99 (97,1%)
Giảm	3 (2,9%)
<b>Tính đồng nhất</b>	
Có	18 (17,6%)
Không	84 (82,4%)
<b>Kích thước lớn nhất (mm)</b>	48,5 (15,4)
≤ 20 mm	1 (1,0%)
> 20 - 40 mm	28 (27,5%)
> 40 mm	73 (71,6%)
<sup>1</sup> n (%); Trung bình (Độ lệch chuẩn)	

**Bảng 2.** Đặc điểm xâm lấn của UTNR trên CLVT

Vị trí xâm lấn trên CLVT	Tổng N = 102 <sup>1</sup>
<b>DOI (mm)</b>	23,9 (10,0)
≤ 5 mm	2 (2%)
> 5 - 10 mm	6 (5,9%)
> 10 mm	94 (92,2%)
<b>Xâm lấn tam giác hậu hàm</b>	
Có	45 (44,1%)
Không	57 (55,9%)
<b>Xâm lấn xương</b>	
Có	92 (90,2%)
Không	10 (9,8%)
<b>Xâm lấn xoang</b>	
Có	24 (23,5%)
Không	78 (76,5%)
<b>Xâm lấn da</b>	
Có	10 (9,8%)
Không	92 (90,2%)
<b>Xâm lấn khoang nhai</b>	
Có	13 (12,7%)
Không	89 (87,3%)
<b>Xâm lấn mỡ chân bướm</b>	
Có	5 (4,9%)
Không	97 (95,1%)
<b>Bao quanh dây thần kinh</b>	
Có	0 (0,0%)
Không	102(100%)
<b>Xâm lấn nền sọ</b>	
Có	0 (0,0%)
Không	102(100%)
<b>Bao quanh động mạch cảnh trong</b>	
Có	0 (0,0%)
Không	102(100%)
<sup>1</sup> n (%); Trung bình (Độ lệch chuẩn)	

Trên CLVT, UTNR thường thấy hình ảnh xâm lấn xương (90%), tam giác hậu hàm (44,1%) và xoang (23,5%), trong khi các vị trí khác hiếm gặp (< 15%) (Bảng 2). DOI đo trên CLVT trung bình  $23,9 \pm 10$  mm, với 2% TH có DOI ≤ 5 mm. Hơn 90% ca ghi nhận T4 trên CLVT, không ghi nhận TH nào giai đoạn T1 (Bảng 3).

**Bảng 3.** Phân độ T UTNR trên CLVT của mẫu nghiên cứu

Phân loại trên CLVT	N = 102 <sup>1</sup>
<b>Giai đoạn T</b>	
T1	0 (0,0%)
T2	2 (2,0%)
T3	6 (5,9%)
T4	94 (92,2%)
<sup>1</sup> n (%);	

**Bảng 4.** Đặc điểm chung về lâm sàng của các TH UTNR được phẫu thuật

Đặc điểm	N = 48 <sup>1</sup>
<b>Loại ung thư</b>	
Tế bào gai	46 (95,8%)
Loại khác	2 (4,2%)
<b>Giai đoạn T GPB</b>	
T1	0 (0,0%)
T2	5 (10,4%)
T3	1 (2,1%)
T4	42 (87,5%)
<sup>1</sup> n (%)	

Xét riêng 48 ca UTNR được phẫu thuật, chúng tôi ghi nhận có 2 ca kết quả GPB ung thư không phải tế bào gai. Phân loại giai đoạn T trên GPB ghi nhận 87,5% giai đoạn T4, không TH nào ở giai đoạn T1 (Bảng 4). Về mặt xâm lấn tại chỗ, đại thể lúc mổ ghi nhận 85,4% ca có xâm lấn xương và 27,3% ca có xâm lấn tam giác hậu hàm.

**Bảng 5.** Mối liên quan giữa đánh giá xâm lấn tam giác hậu hàm trên CLVT và trên phẫu thuật

Xâm lấn tam giác hậu hàm	Trên phẫu thuật		
	Có	Không	Tổng
<b>Trên CLVT</b>			
Có	8	2	10
Không	1	22	23
Tổng	9	24	33

Bảng 5,6 lần lượt thể hiện mối liên quan giữa CLVT và phẫu thuật trong việc đánh giá xâm lấn tại chỗ của UTNR tại tam giác hậu hàm và xương. Đối với đánh giá xâm lấn tam giác hậu hàm, CLVT cho thấy độ nhạy 88,8%, độ đặc hiệu 91,7%, giá trị tiên đoán dương 80,0%, giá trị tiên đoán âm 96,7%. Đối với đánh giá xâm lấn xương, CLVT cho thấy độ nhạy 97,6%, độ đặc hiệu 71,4%, giá trị tiên đoán dương 95,2%, giá trị tiên đoán âm 83,3%.

**Bảng 6.** Mối liên quan giữa đánh giá xâm lấn xương trên CLVT và trên phẫu thuật

Xâm lấn xương	Trên phẫu thuật		
	Có	Không	Tổng
<b>Trên CLVT</b>			
Có	40	2	42
Không	1	5	6
Tổng	41	7	48

**Bảng 7.** Mối liên quan giữa giai đoạn T trên CLVT và giai đoạn T trên GPB

		Trên GPB			
		T1	T2	T3	T4
Trên CLVT	T1	0	0	0	0
	T2	0	1	0	0
	T3	0	3	1	1
	T4	0	1	0	41
Hệ số Kappa hiệu chỉnh		0,6 (KTC 95% 0,4 - 0,9)			

Khảo sát giá trị của CLVT trong đánh giá giai đoạn T của UTNR so với GPB, chúng tôi tính được hệ số Kappa chỉnh là 0,6 và KTC 95% (0,4 - 0,9), nghĩa là kết quả đánh giá giai đoạn T trên CLVT và GPB có sự phù hợp tốt (Bảng 7).

#### 4. BÀN LUẬN

102 ca UTNR trong nghiên cứu chúng tôi có tuổi trung bình là 64,4 tuổi với tuổi nhỏ nhất 28 và lớn nhất 90 tuổi, với 70% mẫu trên 55 tuổi. Nam giới chiếm phần lớn với tỉ số nam trên nữ là 2,63:1. Điều này tương tự với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài [4]. Nguyên nhân có lẽ là do giới nam có xu hướng phơi nhiễm trực tiếp đến các yếu tố nguy cơ của UTNR như hút thuốc lá và uống rượu nhiều hơn giới nữ [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTNR thường được chẩn đoán khi ở giai đoạn tiến xa. Hơn 90% TH được đánh giá cT4, tương tự với kết quả trong nghiên cứu của Gomez và cs và Lee và cs [6, 7]. Chẩn đoán sớm UTNR là một thách thức đối với bác sĩ lâm sàng vì UTNR có biểu hiện lâm sàng đa dạng và cần chẩn đoán phân biệt với nhiều bệnh lý lành tính có thể dẫn đến chẩn đoán chậm trễ. Ngoài ra, tổn thương có xu hướng dễ xâm lấn xương (T4) vì nướu răng nằm sát phía trên môm huyết răng xương hàm và phần nướu dính xung quanh răng chỉ dày 2 - 3 mm [8].

##### 4.1. Đặc điểm hình ảnh học CLVT ung thư nướu răng

###### 4.1.1. Vị trí, kích thước và tính chất tổn thương

Phần lớn tổn thương (69,6%) nằm ở nướu răng hàm dưới, tương tự với các nghiên cứu trước [6, 9 - 11]. Đa số tổn thương tăng đậm độ không đồng nhất sau tiêm thuốc cản quang với tỉ lệ 97,1%. 71,6% tổn thương trong nghiên cứu có kích thước lớn hơn 40 mm, hơn 90% tổn thương có DOI lớn hơn 10mm và được đánh giá giai đoạn T3, T4. DOI và kích thước tổn thương có giá trị tiên lượng cao đối với BN UTNR.

###### 4.1.2. Đặc điểm xâm lấn của UTNR trên CLVT

Tổn thương UTNR có thể phát triển theo 3 con đường chung: (1) xâm lấn trực tiếp qua niêm mạc, cơ và xương; (2) qua hệ thống dẫn lưu bạch huyết; (3) lan dọc theo bó thần kinh - mạch máu[12].

Đối với sự xâm lấn tại chỗ, sự xâm lấn cơ quan kế cận hay gặp nhất trên CLVT trong nghiên cứu của chúng tôi là xâm lấn xương hàm với 90,2%, cao hơn nhiều so với các nghiên cứu của Yoshida và cs với 65,4% và Lee và cs với 62,5% [7, 10]. Điều này có thể do tiêu chuẩn chọn mẫu của nghiên cứu của chúng tôi rộng hơn, không chỉ bao gồm những BN UTNR được phẫu thuật lấy u như các nghiên cứu trước. Xâm lấn xương có liên quan tới di căn hạch cổ ở BN UTNR và yếu tố tiên lượng làm giảm tỉ lệ sống còn 5 năm [13, 14].

23,5% tổn thương trong nghiên cứu xâm lấn xoang cạnh mũi, xoang thường gặp nhất là xoang hàm trên. Khi xoang hàm thông khí tốt, bề dày sàn xoang hàm giảm và u có thể dễ dàng xâm lấn xoang hàm [15].

Tam giác hậu hàm là vị trí xâm lấn trên CLVT thường gặp thứ hai (44,1%). Tam giác hậu hàm là cấu trúc giải phẫu quan trọng vì UTNR khi lan tam giác hậu hàm có thể tiếp cận thêm với nhiều khoang giải phẫu khác và khiến phẫu thuật khó khăn hơn. U có thể phát triển ra sau đến ngành xương hàm dưới, khoang nhai, thành sau hầu và thần kinh hàm dưới nếu tổn thương ở nướu răng hàm dưới, xâm lấn khoang nhai, móm chân bướm và thần kinh hàm trên khi tổn thương ở nướu răng hàm trên.

Tam giác hậu hàm còn là cấu trúc giải phẫu trung gian để tổn thương xâm lấn khoang nhai. Có 12,7% TH có tổn thương xâm lấn khoang nhai. Một trong những con đường để u xâm lấn khoang nhai là qua cơ cắn, có thể từ khối u lan tràn trong xương hàm dưới. Ở xương hàm dưới, cơ cắn xuất phát từ mặt trước trong ngành xương hàm dưới, đi trong vùng tam giác hậu hàm. Để xâm lấn khoang nhai, khối u cần vượt qua cơ cắn, tam giác hậu hàm, vào khoang mỡ má nằm trước ngành xương hàm dưới và từ đó dễ dàng xâm lấn ngành xương và khoang nhai. Xâm lấn tam giác hậu hàm và khoảng mỡ giữa cơ chân bướm trong và ngành xương hàm dưới là một con đường khác mà u có thể không cần hủy xương hàm dưới và vượt qua cơ cắn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 4 tổn thương xâm lấn theo con đường này đều nằm ở nướu răng hàm trên và không có hình ảnh xương hàm dưới kèm theo.

UTNR có thể lan quanh dây thần kinh huyết răng dưới, xâm lấn nền sọ và nội sọ. Tổn thương ở nướu răng hàm trên có thể lan theo nhánh thần kinh hàm trên của thần kinh sinh ba, xâm lấn hố chân bướm khẩu cái, xâm lấn nội sọ thông qua lỗ tròn [15]. U lan quanh hay xâm lấn quanh dây thần kinh khiến kiểm soát u tại chỗ tại vùng khó khăn do u có thể vượt khỏi vùng điều trị. BN thường không có triệu chứng và không thể phát hiện qua thăm khám lâm sàng nên bác sĩ chẩn đoán hình ảnh cần lưu ý tới hình ảnh này trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh [12]. Tuy vậy, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận thấy hình ảnh xâm lấn nền sọ hay u lan quanh dây thần kinh trên CLVT, tương tự như kết quả báo cáo của Kimura và cs [11]. Một trong những lý do có thể đưa ra là CLVT hạn chế trong chẩn đoán đặc điểm lan quanh dây thần kinh do độ tương phản mô mềm không đủ cao, đặc biệt là ở các vị trí gần và trong nền sọ.

Hình ảnh tổn thương xâm lấn móm chân bướm trên CLVT trong nghiên cứu của chúng tôi ít gặp với chỉ 5 TH và chỉ gặp ở tổn thương nướu răng hàm trên. Những TH xâm lấn móm chân bướm này được xếp phân loại T4b theo AJCC phiên bản 8 và không có chỉ định phẫu thuật vì kết cục điều trị xấu do tiếp cận tổn thương khó khăn vì móm chân bướm là cấu trúc nằm sâu trong sọ mặt, tổn thương gần nền sọ và xâm lấn cơ nhai nên khó đạt được diện cắt âm tính [16].

## 4.2. Giá trị CLVT trong đánh giá ung thư nướu răng

### 4.2.1. Đánh giá xâm lấn tại chỗ

#### 4.2.1.1. Xâm lấn tam giác hậu hàm

Do đặc điểm giải phẫu, tổn thương nguyên phát hoặc xâm lấn tam giác hậu hàm có thể phát triển theo nhiều hướng phức tạp như đã giới thiệu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi so sánh với nhận định trong phẫu thuật, giá trị CLVT trong đánh giá xâm lấn tam giác hậu hàm có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, và giá trị tiên đoán âm cao với tỉ lệ lần lượt là 88,8%, 91,7%, 80,0%, và 95,7%.

#### 4.2.1.2. Xâm lấn xương

CLVT có thể dễ dàng phát hiện hình ảnh hủy xương nhưng hạn chế đánh giá thâm nhiễm tủy xương. UTNR có xu hướng xâm lấn xương ở những vùng không có vỏ xương như móm

huyết răng, lỗ nhỏ răng hay các các ống dinh dưỡng [15].

Nướu răng nằm sát xương nên UTNR có xu hướng xâm lấn xương sớm. Vì vậy UTNR thường được chẩn đoán ở giai đoạn T4 và phẫu thuật cắt bỏ u thường liên quan đến cắt xương hàm. Xâm lấn xương là một trong những yếu tố quan trọng nhất quyết định phương pháp điều trị và tiên lượng ở BN UTNR. Vì vậy việc đánh giá xâm lấn xương trước mổ quan trọng trong đánh giá chất lượng sống của BN và lên kế hoạch phẫu thuật. Hiện tại CLVT là phương tiện hình ảnh được ưa chuộng trong đánh giá xâm lấn xương ở UTNR hàm dưới. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy CLVT có độ nhạy rất cao (97,6%), độ đặc hiệu cao (71,4%), giá trị tiên đoán dương rất cao (95,2%), và giá trị tiên đoán âm cao (83,3%) trong chẩn đoán xâm lấn xương khi so với đại thể trong phẫu thuật.

Theo hai phân tích gộp của Uribe và cs, Li và cs, nghiên cứu Nae và cs, Lee và cs [17-20], CLVT có độ nhạy cao trong chẩn đoán xâm lấn xương hàm dưới (72 - 86%) nhưng vẫn thấp hơn so với nghiên cứu chúng tôi (97,6%). Sự khác biệt này có thể do độ dày lát cắt khác nhau giữa các nghiên cứu. Hầu hết các nghiên cứu được nhắc đến có độ dày lát cắt 1,5 - 3mm nên độ phân giải có thể không bằng hình ảnh CLVT trong NC chúng tôi với độ dày lát cắt 0,625 mm. Ngoài ra có nhiều tiêu chí khác nhau được sử dụng để định nghĩa bào mòn xương (erosion) và xâm lấn xương (invasion) trong các nghiên cứu này. Xâm lấn xương trên CLVT nhìn chung được định nghĩa là hình ảnh vỏ xương mất liên tục, tuy nhiên có tác giả quy định bào mòn xương là một trong những hình ảnh xâm lấn xương, một số tác giả thì không [21, 22]. Sự phát hiện hình ảnh bào mòn xương kín đáo phụ thuộc một phần vào độ dày lát cắt. Tuy có một nghiên cứu có độ dày lát cắt giống chúng tôi nhưng độ nhạy vẫn thấp hơn, có thể do nghiên cứu này chỉ đánh giá sự xâm lấn xương hàm dưới đơn thuần ở ung thư hốc miệng khác với NC chúng tôi đánh giá UTNR ở cả hàm trên và hàm dưới [18]. Cũng trong các NC trên, độ đặc hiệu của CLVT tương đối cao (80 - 100%) hơn NC chúng tôi (71,4%). Điều này có thể do chúng tôi đánh giá quá mức xâm lấn xương do nhầm lẫn với các thay đổi vỏ xương do viêm

không liên quan đến u.

### 4.3. Giá trị của CLVT trong đánh giá giai đoạn T ung thư nướu răng

Hốc miệng là một vùng có cấu tạo giải phẫu phức tạp với nhiều phân vùng khác nhau. Tổn thương hốc miệng nói chung và nướu răng nói riêng, trong một số TH có thể dễ nhận thấy khi thăm khám lâm sàng nhưng thể hiện kín đáo trên CLVT. Vì vậy vai trò chính của CLVT trong UTNR là đánh giá xâm lấn tại chỗ và di căn hạch vùng hơn là chẩn đoán xác định có u hay không. Trong nghiên cứu chúng tôi, khi đánh giá đồng thuận trong chẩn đoán giai đoạn T trên CLVT và GPB chúng tôi thu được giá trị Kappa hiệu chỉnh là 0,6, có nghĩa là kết quả đánh giá giai đoạn T trên CLVT và GPB có sự phù hợp tốt. Theo sự tìm hiểu của chúng tôi, trong y văn hiện nay chưa có nghiên cứu đánh giá sự đồng thuận giữa CLVT và GPB trong chẩn đoán giai đoạn T UTNR. Tuy nhiên khi so sánh với nghiên cứu ung thư hốc miệng ở vị trí khác như lưỡi, Tâm và cs báo cáo kết quả hệ số Kappa tương tự là 0,63. NC của chúng tôi cho thấy CLVT là một phương tiện thích hợp trong đánh giá giai đoạn T ở BN UTNR.

Ngoài ra, nghiên cứu chúng tôi cho thấy mức độ phù hợp của CLVT trong đánh giá giai đoạn T3 và T4 cao hơn giai đoạn T2. Trong 4 TH pT2 mà chúng tôi đánh giá giai đoạn T không chính xác trên CLVT, có 3 TH pT2 được đánh giá T3 trên CLVT do có kích thước  $u > 2$  cm và  $\leq 4$  cm và chỉ số DOI  $> 10$  mm trên CLVT. 3 TH này không được đánh giá chỉ số DOI trên GPB nên giai đoạn pT2 là kết quả được đánh giá dựa vào kích thước u đơn thuần theo AJCC phiên bản 7.1 TH pT2 còn lại được chúng tôi đánh giá T4 trên CLVT do có hình ảnh khuyết vỏ xương kề cận u, tuy vậy kết quả đánh giá xâm lấn xương đại thể trong mổ âm tính và đã không được đánh giá xâm lấn xương vì thể trên GPB xác nhận lại. Đây là một hạn chế của thiết kế nghiên cứu hồi cứu của chúng tôi. Ngoài ra, TH này là một trong số ít TH được đánh giá DOI trên GPB trong nghiên cứu chúng tôi với giá trị DOI trên GPB là 6mm, thấp hơn so với giá trị DOI trên CLVT là 10mm. Một trong các lý do giải thích cho tình huống này là đa phần các TH theo dõi UTNR trong NC được sinh thiết trước khi chụp CLVT, việc này sẽ dẫn đến tình trạng phù nề,

xuất huyết, thâm nhiễm quanh mô u, do đó khi đo DOI trên CLVT sẽ không chính xác. Đối với các khối u lớn, tình trạng này không đáng kể so với giá trị DOI thực tế và khả năng u xâm lấn cấu trúc xung quanh cao (giai đoạn T4), đặc biệt là xâm lấn xương, nên sẽ ít gây ảnh hưởng đến việc đánh giá giai đoạn trên hình ảnh. Bên cạnh đó, mẫu bệnh phẩm có thể bị co rút đến 30% sau khi cố định bằng formalin tùy theo vị trí giải phẫu cụ thể trong hốc miệng, tỉ lệ này đối với UTNR là 9,5% [23, 24].

DOI là một yếu tố bắt buộc trong đánh giá giai đoạn T1, T2, T3 theo AJCC phiên bản 8. Vì vai trò quan trọng này, các tác giả đã đề xuất nhiều định nghĩa DOI trên CLVT để phục vụ chẩn đoán giai đoạn T trước mổ. Tuy nhiên, khác với DOI trên GPB, cách đo DOI trên CLVT chính xác chưa được xác định rõ vì các NC đã công bố sử dụng protocol hình ảnh khác nhau [25, 26]. Chúng tôi lựa chọn cách đo DOI trên CLVT dựa trên NC của Locatello và cs năm 2020, tuy nhiên chúng tôi vẫn gặp nhiều khó khăn trong đánh giá DOI trên CLVT. Niêm mạc trong hốc miệng có hình dạng không đều, nhất là ở những vị trí niêm mạc cuộn lại hay uốn lên như nướu răng, tam giác hậu hàm và góc miệng. Định nghĩa DOI khó áp dụng trong nhiều TH do giải phẫu niêm mạc miệng và hình thái khối u phức tạp. AJCC phiên bản 8 chỉ cung cấp một vài hình minh họa cách đo DOI trên GPB bằng cách kẻ đường thẳng đi qua màng đáy của niêm mạc bình thường lân cận và kẻ đường vuông góc với đường thẳng này bắt đầu từ vị trí u xâm lấn sâu nhất với giả định niêm mạc kẻ cận nằm trên một đường thẳng (như trong hình vẽ miêu tả) [23]. Điều này đôi khi không thực tế và khó xác định trên CLVT.

## 5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu, chúng tôi rút ra được những kết luận sau. UTNR thường gặp ở nam lớn tuổi, tổn thương thường ở nướu răng hàm dưới, bắt thuốc cản quang không đồng nhất trên CLVT. Trong đánh giá xâm lấn tại chỗ của UTNR, xâm lấn xương thường thấy nhất, tiếp theo lần lượt là xâm lấn tam giác hậu hàm, CLVT cho thấy giá trị chẩn đoán cao. Phần lớn ca UTNR của nghiên cứu chúng tôi trên CLVT phân loại thuộc nhóm T4. CLVT ghi nhận sự đồng thuận cao với kết quả GPB trong việc chẩn đoán giai đoạn T.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49. Epub 2021/02/05. doi: 10.3322/caac.21660. PubMed PMID: 33538338.
2. Barasch A, Gofa A, Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Squamous cell carcinoma of the gingiva. A case series analysis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1995;80(2):183-7. Epub 1995/08/01. doi: 10.1016/s1079-2104(05)80200-8. PubMed PMID: 7552883.
3. van Dijk BAC, Brands MT, Geurts SME, Merckx MAW, Roodenburg JLN. Trends in oral cavity cancer incidence, mortality, survival and treatment in the Netherlands. *International Journal of Cancer*. 2016;139(3):574-83. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.30107>.
4. Bark R, Mercke C, Munck-Wikland E, Wisniewski NA, Hammarstedt-Nordenvall L. Cancer of the gingiva. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(6):1335-45. Epub 20150204. doi: 10.1007/s00405-015-3516-x. PubMed PMID: 25649283.
5. Morse DE, Psoter WJ, Cleveland D, Cohen D, Mohit-Tabatabai M, Kosis DL, et al. Smoking and drinking in relation to oral cancer and oral epithelial dysplasia. *Cancer Causes Control*. 2007;18(9):919-29. Epub 20070724. doi: 10.1007/s10552-007-9026-4. PubMed PMID: 17647085; PubMed Central PMCID: PMC2139900.
6. Gomez D, Faucher A, Picot V, Siberchicot F, Renaud-Salis JL, Bussieres E, et al. Outcome of squamous cell carcinoma of the gingiva: a follow-up study of 83 cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 2000;28(6):331-5. doi: 10.1054/jcms.2000.0177. PubMed PMID: 11465139.
7. Lee YC, Jung AR, Kwon OE, Kim EJ, Hong IK, Lee JW, et al. Comparison of Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging, and Positron Emission

- Tomography and Computed Tomography for the Evaluation Bone Invasion in Upper and Lower Gingival Cancers. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2019;77(4):875. e1-e9. Epub 2019/01/21. doi: 10.1016/j.joms.2018.12.010. PubMed PMID: 30660446.
8. Seoane J, Varela-Centelles PI, Walsh TF, Lopez-Cedrun JL, Vazquez I. Gingival squamous cell carcinoma: diagnostic delay or rapid invasion? *J Periodontol*. 2006;77(7):1229-33. doi: 10.1902/jop.2006.050408. PubMed PMID: 16805687.
  9. Fitzpatrick SG, Neuman AN, Cohen DM, Bhattacharyya I. The clinical and histologic presentation of gingival squamous cell carcinoma: a study of 519 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(4):509-15. Epub 2012/09/19. doi: 10.1016/j.oooo.2012.06.018. PubMed PMID: 22986247.
  10. Yoshida S, Shimo T, Murase Y, Takabatake K, Kishimoto K, Ibaragi S, et al. The Prognostic Implications of Bone Invasion in Gingival Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res*. 2018;38(2):955-62. Epub 2018/01/29. doi: 10.21873/anticancer.12309. PubMed PMID: 29374727.
  11. Kimura Y, Sumi M, Sumi T, Ariji Y, Ariji E, Nakamura T. Deep Extension from Carcinoma Arising from the Gingiva: CT and MR Imaging Features. *American Journal of Neuroradiology*. 2002;23(3):468.
  12. Trotta BM, Pease CS, Rasamny JJ, Raghavan P, Mukherjee S. Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Cancer: Key Imaging Findings for Staging and Treatment Planning. *RadioGraphics*. 2011;31(2):339-54. doi: 10.1148/rg.312105107.
  13. Eicher SA, Overholt SM, el-Naggar AK, Byers RM, Weber RS. Lower gingival carcinoma. Clinical and pathologic determinants of regional metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122(6):634-8. doi: 10.1001/archotol.1996.01890180042011. PubMed PMID: 8639295.
  14. Ogura I, Kurabayashi T, Sasaki T, Amagasa T, Okada N, Kaneda T. Maxillary bone invasion by gingival carcinoma as an indicator of cervical metastasis. *Dentomaxillofac Radiol*. 2003;32(5):291-4. doi: 10.1259/dmfr/25125369. PubMed PMID: 14709602.
  15. Ojiri H. Diagnostic Imaging of Oral Cavity Cancer. *Diagnostic Imaging in Head and Neck Cancer*: Springer Singapore; 2020. p. 51-73.
  16. Mohiyuddin SMA, Harsha P, Maruvala S, Sumanth KR, Suresh TN, Manjunath GN, et al. Outcome of compartment resection of locally advanced oral cancers extending to infratemporal fossa: a tertiary rural hospital experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(11):2843-50. Epub 20180917. doi: 10.1007/s00405-018-5124-z. PubMed PMID: 30225567.
  17. Lee YC, Jung AR, Kwon OE, Kim EJ, Hong IK, Lee JW, et al. Comparison of Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging, and Positron Emission Tomography and Computed Tomography for the Evaluation Bone Invasion in Upper and Lower Gingival Cancers. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(4):875 e1- e9. Epub 20181222. doi: 10.1016/j.joms.2018.12.010. PubMed PMID: 30660446.
  18. Nae A, O'Leary G, Feeley L, Fives C, Fitzgerald B, Chiriac E, et al. Utility of CT and MRI in assessment of mandibular involvement in oral cavity cancer. *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2019;5(2):71-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2019.02.001>.
  19. Li C, Men Y, Yang W, Pan J, Sun J, Li L. Computed tomography for the diagnosis of mandibular invasion caused by head and neck cancer: a systematic review comparing contrast-enhanced and plain computed tomography. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(8):1601-15. Epub 20140216. doi: 10.1016/j.joms.2014.02.014. PubMed PMID: 24679956.
  20. Uribe S, Rojas LA, Rosas CF. Accuracy of imaging methods for detection of bone tissue invasion in patients with oral squamous

- cell carcinoma. *Dentomaxillofac Radiol.* 2013;42(6):20120346. Epub 20130218. doi: 10.1259/dmfr.20120346. PubMed PMID: 23420854; PubMed Central PMCID: PMC3667522.
21. van den Brekel MW, Runne RW, Smeele LE, Tiwari RM, Snow GB, Castelijns JA. Assessment of tumour invasion into the mandible: the value of different imaging techniques. *European radiology.* 1998;8(9):1552-7. doi: 10.1007/s003300050585. PubMed PMID: 9866760.
22. Van Cann EM, Koole R, Oyen WJ, de Rooy JW, de Wilde PC, Slootweg PJ, et al. Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37(6):535-41. Epub 20080410. doi: 10.1016/j.ijom.2008.02.009. PubMed PMID: 18406107.
23. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. Oral Cavity. *AJCC Cancer Staging Manual: Springer International Publishing; 2018. p. 79-94.*
24. El-Fol HA, Noman SA, Beheiri MG, Khalil AM, Kamel MM. Significance of post-resection tissue shrinkage on surgical margins of oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(4):475-82. Epub 2015/03/01. doi: 10.1016/j.jcms.2015.01.009. PubMed PMID: 25724427.
25. Vidiri A, Panfili M, Boellis A, Cristalli G, Gangemi E, Pellini R, et al. The role of MRI-derived depth of invasion in staging oral tongue squamous cell carcinoma: inter-reader and radiological-pathological agreement. *Acta Radiol.* 2020;61(3):344-52. Epub 20190718. doi: 10.1177/0284185119862946. PubMed PMID: 31319692.
26. Weimar EAM, Huang SH, Lu L, O'Sullivan B, Perez-Ordóñez B, Weinreb I, et al. Radiologic-Pathologic Correlation of Tumor Thickness and Its Prognostic Importance in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: Implications for the Eighth Edition Tumor, Node, Metastasis Classification. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39(10):1896-902. Epub 20180830. doi: 10.3174/ajnr.A5782. PubMed PMID: 30166432; PubMed Central PMCID: PMC7410722.

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.21

# Mức độ giảm chức năng hô hấp so với kỳ vọng và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính điều trị tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương từ tháng 11/2020 đến tháng 5/2021

Nguyễn Thùy Châu<sup>1</sup>, Trần Thị Hoa Vi<sup>1</sup>, Phan Kim Mỹ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Khoa Y, Bộ môn Y Học Gia Đình, Phòng Khám Đa Khoa, Trường Đại Học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

## Tóm tắt

**Mục tiêu:** Giảm chức năng hô hấp (CNHH) là một trong những yếu tố tiên lượng xấu trên bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính - Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Nghiên cứu nhằm xác định các yếu tố có liên quan đến suy giảm CNHH ở bệnh nhân COPD.

**Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả các trường hợp bệnh, trên bệnh nhân được chẩn đoán COPD, được theo dõi ngoại trú tại khoa Hô hấp Bệnh viện Nguyễn Tri Phương TpHCM, có hồ sơ bệnh án và phiếu thu thập số liệu đầy đủ thông tin, trong thời gian từ tháng 11 năm 2020 đến tháng 5 năm 2021.

**Kết quả:** Trong 131 bệnh nhân 95,4% là nam giới; tuổi trung bình (95% CI) là 64 tuổi (62,6 - 65,1); nghề nghiệp phơi nhiễm được ghi nhận trong 88,5%; 97,7% bệnh nhân hút thuốc lá, trong đó 84,4% hút thuốc  $\geq 20$  gói - năm; 86,2% phơi nhiễm với hợp chất sinh khí. BMI trung bình là 21,4 (20,8 - 22,0) kg/m<sup>2</sup>, BMI < 18,5 được tìm thấy trong 21,4% các trường hợp. Sự xuất hiện của đợt cấp trong 12 tháng qua được ghi nhận ở 28,2% bệnh nhân. Phân độ GOLD 2 và nhóm B chiếm ưu thế. X-quang phổi bất thường gặp ở hầu hết các trường hợp (77,9%). Nồng độ FeNO  $\geq 25$  ppb được ghi nhận ở 37,4% bệnh nhân. CNHH thấp có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân nam, hút thuốc  $\geq 20$  gói - năm, phơi nhiễm nghề nghiệp nguy cơ và các hợp chất sinh khí, BMI thấp < 18,5 kg/m<sup>2</sup>, có đợt cấp trong 12 tháng qua và có bất thường X-quang phổi.

**Kết luận:** Cai thuốc lá, phòng tránh ô nhiễm trong nhà, bảo vệ người lao động có nghề nghiệp nguy cơ, nâng cao dinh dưỡng và dự phòng đợt cấp là những can thiệp có thể giúp hạn chế mức độ giảm CNHH trong COPD.

**Từ khóa:** Thuốc lá, nghề nghiệp nguy cơ, chức năng hô hấp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

## Abstract

**Lung function decline and its related factors among patients with chronic obstructive pulmonary disease at Nguyen Tri Phuong hospital from November 2020 to May 2021**

**Objective:** Lung function decline is one of the poor prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The study aimed to determine the factors related to lung function decline in patients with COPD.

**Methods:** This is a case series study, on patients diagnosed with COPD, monitored as outpatient at the Respiratory Department of Nguyen Tri Phuong Hospital, Ho Chi Minh City, with complete medical records and data collection, from November 2020 to May 2021.

Ngày nhận bài:

20/11/2022

Ngày phản biện:

20/12/2022

Ngày đăng bài:

20/01/2023

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Thùy Châu

Email:

chaunt@nt.edu.vn

ĐT: 0909355493

**Results:** Among 131 patients enrolled in the study, 95.4% were male; mean age (95% CI) was 64 years (62.6 - 65.1); occupational exposure was observed in 88.5% of the patients; there were 97.7% smokers, of which 84.4% smoke  $\geq 20$  pack - years; 86.2% were exposed to biomass. Mean BMI was 21.4 (20.8 - 22.0)  $\text{kg/m}^2$ , BMI  $< 18.5$  was found in 21.4%. The occurrence of exacerbations in the past 12 months was observed in 28.2% of the cases. Patients with the GOLD grade 2 and group B were predominant. Abnormal chest x-ray was found in most cases (77.9%). Fraction of exhaled nitric oxide (FeNO)  $\geq 25$  ppb was observed in 37.4% of the patients. Worsening lung function was statistically significant in male patients; smoking  $\geq 20$  pack - years; with occupational and biomass exposures, BMI  $< 18.5$   $\text{kg/m}^2$ , exacerbations in 12 months passed and abnormal chest X-ray.

**Conclusion:** Health education on smoking cessation, prevention of indoor pollution, protection of workers with occupational exposure, improvement of nutrition and prevention of exacerbations are needed for the prevention of respiratory failure in patients with COPD.

**Keywords:** Smoking, occupational exposure, lung function, chronic obstructive pulmonary disease.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là bệnh hô hấp mạn tính rất phổ biến trên thế giới với tình trạng tắc nghẽn đường thở và để lại hậu quả rất nghiêm trọng đối với sức khỏe cộng đồng [1]. Theo một số nghiên cứu, mặc dù yếu tố di truyền có góp phần vào nguyên nhân của COPD, hút thuốc lá và tiếp xúc lâu dài với các chất kích thích đường thở do hít phải như các chất sinh khối, các hạt và hợp chất bay hơi được chứng minh là yếu tố nguy cơ chính của bệnh [2].

Chức năng hô hấp (CNHH) với hội chứng tắc nghẽn không hồi phục là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán COPD [3]. Bên cạnh các đánh giá lâm sàng, CNHH cũng góp phần vào tiêu chí nhằm đánh giá diễn tiến và tiên lượng bệnh. Tương tự như nguy cơ mắc bệnh, việc duy trì phơi nhiễm với các hợp chất gây hại đường thở do hít phải cũng có mối liên quan đến sự suy giảm CNHH [4]. Tình hình kinh tế - xã hội với điều kiện sống thấp và thói quen nguy cơ, sự xuất hiện của các đợt cấp, nhập viện kéo dài và các bất thường trên X quang ngực với sự hiện diện của khí phế thũng cũng liên quan đến sự suy giảm chức năng phổi [5 - 6].

Việt Nam có 7% đến 10% dân số mắc COPD [7 - 8]. Trong số các bệnh hô hấp mạn tính có tắc nghẽn đường thở tại TP.HCM, điều kiện sống và thói quen nguy cơ đã được mô tả: 68% bệnh nhân có thói quen hút thuốc lá, 66% phơi nhiễm nghề nghiệp; ô nhiễm không khí có liên quan

đến nhà ở thông gió kém chiếm 71%; 40% có diện tích nhà ở trên đầu người  $\leq 10$   $\text{m}^2$  và 24% có hơn một đợt cấp trong vòng 12 tháng [9]. Việc xác định các yếu tố nguy cơ góp phần làm suy giảm CNHH sẽ giúp đề xuất các khuyến nghị nhằm tăng cường dự phòng cấp 3 của bệnh. Tuy nhiên tại Việt Nam, các nghiên cứu xác định các yếu tố nguy cơ liên quan đến suy giảm CNHH ở bệnh nhân COPD còn hạn chế. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm về thói quen, điều kiện sống, lâm sàng, cận lâm sàng và xác định các yếu tố liên quan đến suy giảm chức năng phổi, trên bệnh nhân COPD từ tháng 11 năm 2020 đến tháng 5 năm 2021 tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương - TpHCM.

## 2. ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP

Đây là nghiên cứu mô tả các trường hợp bệnh, phân tích dữ liệu thứ cấp, sử dụng dữ liệu từ một nghiên cứu đã công bố trước đó [9].

### 2.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân  $\geq 18$  tuổi được chẩn đoán COPD, có hồ sơ bệnh án theo dõi và phiếu thu thập số liệu đầy đủ thông tin được chọn vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán COPD bao gồm: có ít nhất một triệu chứng hô hấp mạn tính (ho, khạc đờm, khò khè hoặc thở rít, nặng ngực, khó thở) kéo dài trên 3 tháng; có hội chứng tắc nghẽn trên kết quả hô hấp ký cơ bản và sau test giãn phế quản (FEV1/FVC  $< 0,7$ ); hút thuốc và/hoặc phơi nhiễm với các hợp chất đường hít có hại.

Bệnh nhân có nhiễm trùng phổi tiến triển, các bệnh tim mạch không ổn định, u lồng ngực ác tính sẽ không được nhận vào nghiên cứu.

Cỡ mẫu được lấy trọn những bệnh nhân COPD thỏa đủ điều kiện nghiên cứu.

Đề cương nghiên cứu đã được phê duyệt bởi hội đồng đạo đức của Trường Đại học Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam (008/HDDD) và được liệt kê trong cơ sở dữ liệu ClinicalTrials.gov (NCT04232579).

## 2.2. Thăm dò chức năng hô hấp

CNHH được đo bằng phễu dung kế (Medisoft Ltd, Sorinnes, Belgium), bởi kỹ thuật viên đã được tập huấn theo hướng dẫn của Hiệp hội Hô Hấp Châu Âu [10]. Bệnh nhân được ngừng thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài > 12 giờ hoặc thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn > 4 giờ trước khi đo. Test giãn phế quản (GPQ) được thực hiện với 400 mcg salbutamol dạng hít.

CNHH được đánh giá dựa trên giá trị của thể tích khí thở ra gắng sức trong giây đầu tiên - FEV1 (forced expiratory volume in one second) theo % giá trị dự đoán - PV (predicted value) và tỷ số giữa FEV1 và dung tích sống gắng sức - FVC (Forced vital capacity) sau test GPQ.

## 2.3. Nồng độ nitric oxid trong khí thở ra

Nồng độ nitric oxid (NO) trong khí thở ra - FeNO (Fraction of exhaled nitric oxide) được đo bằng thiết bị Medisoft (Micro 6000), do kỹ thuật viên được đào tạo theo tiêu chuẩn của Hội Hô hấp Châu Âu thực hiện. Viêm đường hô hấp tăng bạch cầu ái toan được phân loại là thấp (FeNO < 25 ppb), trung bình (FeNO từ 25 ppb đến 50 ppb) hoặc cao (FeNO > 50 ppb) [11].

## 2.4. Bảng câu hỏi

Bảng câu hỏi cho mỗi bệnh nhân tham gia nghiên cứu bao gồm các đặc điểm nhân khẩu học, kinh tế xã hội; tình trạng hút thuốc, thói quen - điều kiện sống nguy cơ và tiền sử bệnh lý hô hấp.

## 2.5. Định nghĩa được sử dụng

COPD được chẩn đoán khi có hội chứng tắc nghẽn không hồi phục ở người hút thuốc và/hoặc tiếp xúc với hợp chất đường hít có hại tương đương. Hội chứng tắc nghẽn được xác định khi tỷ lệ FEV1/FVC < 0.7. Mức độ tắc nghẽn được xác định là nhẹ, trung bình, nặng và rất nặng tương ứng với giá trị FEV1 (% PV) sau test GPQ lần lượt là  $\geq 80\%$ , 50 - 79%, 30 - 49% và < 30%.

Đợt cấp được định nghĩa là bất kỳ triệu chứng lâm sàng nào xấu đi cấp tính so với ban đầu, đòi hỏi phải thay đổi điều trị thuốc, ở bệnh nhân đang điều trị duy trì. Thang đo mMRC (Modified Medical Research Council) được sử dụng để đánh giá mức độ khó thở. Phân độ của bệnh (nhóm A, B, C, D) được xác định dựa trên sự hiện diện của đợt cấp và điểm số của thang mMRC [12].

Mức độ hút thuốc được đánh giá bằng chỉ số gói - năm, được tính bằng cách nhân số gói thuốc lá hút mỗi ngày với số năm hút thuốc. Nghề phơi nhiễm được xác định là nghề tiếp xúc với bụi, khói và hít phải hóa chất bao gồm nông nghiệp, công nhân nhà máy, người điều khiển phương tiện giao thông đường bộ và tiếp xúc trực tiếp với khói từ nhiên liệu sinh học. Phơi nhiễm sinh khói là tiếp xúc hàng ngày với khói phát sinh từ các hoạt động đốt nhang, đun nấu bằng nhiên liệu có nguồn gốc sinh học bên trong nhà ở.

## 2.6. Xử lý thống kê

SPSS Statistics phiên bản 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) được sử dụng để phân tích dữ liệu. Giá trị trung bình được trình bày với khoảng tin cậy 95% (KTC 95%). Test t được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa chức năng hô hấp và các đặc điểm về nhân khẩu học, kinh tế xã hội, các thói quen, điều kiện sống, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng. Giá trị p có ý nghĩa khi  $p \leq 0,05$ .

## 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm nhân khẩu học và kinh tế xã hội

Trong số 131 bệnh nhân, 95,4% là nam giới. Tuổi trung bình là 64 tuổi (62,6 - 65,1), 80% sống ở thành thị và 20% sống ở nông thôn.

Đa số bệnh nhân có trình độ học vấn thấp: 76 (58%) bệnh nhân có học vấn từ tiểu học trở xuống, 55(42%) bệnh nhân đạt học vấn trung học.

Nghề nghiệp nguy cơ được quan sát thấy ở 116 bệnh nhân (88,5%). Trong đó, 88 bệnh nhân (67,2%) là công nhân, 15 bệnh nhân (11,5%) là người điều khiển phương tiện giao thông đường bộ và 9 bệnh nhân (9,9%) là nông dân.

Trong bảng 1, CNHH giảm ở bệnh nhân  $\geq 60$  tuổi, có trình độ học vấn dưới trung học, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. CNHH giảm có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân nam ( $p = 0,017$ ) và gần ý nghĩa thống kê ở nhóm có phơi nhiễm nghề nghiệp ( $p = 0,052$ ).

**Bảng 1.** Đặc điểm nhân khẩu học và kinh tế xã hội

Đặc điểm	n (%)	FEV1 (% PV) sau test GPQ Trung bình (95% CI)	Giá trị p*	FEV1/FVC (%) sau test GPQ Trung bình (95% CI)	Giá trị p*
Tổng	131				
Tuổi			0,783		0,946
≥ 60	96 (73,3)	53,6 (50,6 - 56,6)		56,9 (55,2 - 58,8)	
< 60	35 (26,7)	54,5 (47,2 - 61,8)		56,9 (53,6 - 60,1)	
Giới			0,583		0,017
Nam	125 (95,4)	53,7 (50,8 - 56,5)		56,5 (55,0 - 58,1)	
Nữ	6 (4,6)	57,5 (30,8 - 84,2)		65,5 (55,6 - 75,5)	
Trình độ văn hóa			0,543		0,380
≤ Tiểu học	76 (58,0)	53,1 (49,2 - 57,0)		56,4 (54,2 - 58,5)	
≥ Trung học	55 (42,0)	54,9 (50,6 - 59,2)		57,8 (55,5 - 60,1)	
Nghề nghiệp			0,632		0,052
Không phơi nhiễm	15 (11,5)	55,0 (50,2 - 59,8)		59,5(56,6 - 62,5)	
Phơi nhiễm	116 (88,5)	53,4 (49,9 - 57,0)		56,0 (54,2 - 57,8)	

\*t test

FEV1: forced expiratory volume in one second, FVC: forced vital capacity, PV: Predicted value, GPQ: Giãn phế quản, CI: Confidence Interval.

### 3.2. Đặc điểm thói quen và điều kiện sống nguy cơ

Thói quen hút thuốc và phơi nhiễm khói thuốc lá

Trong số 131 bệnh nhân được nghiên cứu, 128 bệnh nhân (97,7%) hút thuốc lá, trong đó 125/128 (97,7%) là nam giới và 84,4% hút thuốc hút ≥ 20 gói - năm. Cha mẹ hút thuốc trong thời thơ ấu được ghi nhận ở 59,5% bệnh nhân.

Thông khí kém và ô nhiễm trong nhà ở

Diện tích nhà ở bình quân đầu người trung bình là 19,5 (16,8 - 22,2) m<sup>2</sup>/người, trong đó 39,6% bệnh nhân sống trong nhà ở có diện tích ≤ 10 m<sup>2</sup>/người. Về tình trạng thông khí trong nhà ở, có 71% bệnh nhân không sử dụng quạt thông gió, 60% sinh hoạt trong phòng không có cửa sổ và 58,8% thường xuyên sử dụng máy điều hòa.

Về phơi nhiễm chất gây ô nhiễm không khí trong nhà, 84% bệnh nhân sử dụng thường xuyên hợp chất tạo mùi; 86,2% phơi nhiễm với hợp chất sinh khói từ hoạt động đốt nhang và nấu bếp với nguyên liệu sinh học. Bên cạnh đó, phơi nhiễm với hóa chất dễ bay hơi và chất diệt côn trùng dạng xịt chiếm 35,9% và 32,1%.

Bảng 2 cho thấy CNHH suy giảm nhiều hơn ở những người hút thuốc và những người tiếp xúc với thuốc lá của cha mẹ trong thời thơ ấu. CNHH giảm có ý nghĩa thống kê ở những người hút thuốc ≥ 20 gói - năm và ở những bệnh nhân phơi nhiễm với hợp chất sinh khói so với những người không tiếp xúc.

**Bảng 2.** Đặc điểm thói quen và điều kiện sống nguy cơ

Đặc điểm	n (%)	FEV1 (% PV) sau test GPQ Trung bình (95% CI)	Giá trị p*	FEV1/FVC (%) sau test GPQ Trung bình (95% CI)	Giá trị p*
Tổng	131				
Hút thuốc lá			0,817		0,172
Không	3 (2,3)	58,7 (55,7 - 61,6)		64,0(48,9 - 79,1)	
Có	128 (97,7)	56,7 (50,9 - 56,8)		56,8 (55,2 - 58,4)	
Chỉ số gói - năm			0,149		0,007
< 20	20 (15,6)	58,4 (51,2 - 65,6)		61,5 (58,5 - 64,4)	
≥ 20	108 (84,4)	52,9 (49,7 - 56,0)		56,0 (54,2 - 57,7)	
Phơi nhiễm khói thuốc lá lúc nhỏ			0,291		0,253
Không	53 (40,5)	55,1 (51,2 - 59,0)		57,7 (55,6 - 59,6)	
Có	78 (59,5)	52,0 (47,7 - 56,3)		55,9 (53,4 - 58,3)	
Phơi nhiễm sinh khói			0,007		0,037
Không	18 (13,7)	54,2 (51,1 - 57,2)		57,3 (55,6 - 59,0)	
Có	113 (86,3)	51,8 (42,4 - 61,1)		54,7 (49,9 - 59,3)	

\*t test

FEV1: forced expiratory volume in one second, FVC: forced vital capacity, GPQ: Giãn phế quản, CI: Confidence Interval.

### 3.3. Đặc điểm lâm sàng

Trên 131 bệnh nhân trong nghiên cứu, giá trị trung bình của chỉ số khối cơ thể - BMI (Body Mass Index) là 21,4 (20,8 - 22,0)kg/m<sup>2</sup> và của SpO<sub>2</sub> là 97,1 (96,8 - 97,5)%. BMI < 18,5 được ghi nhận ở 28 (21,4%) bệnh nhân và CNHH giảm rõ rệt ở bệnh nhân có BMI thấp.

Các triệu chứng hô hấp quan sát được là ho có đàm (75%), ho khan (50%), tức ngực (37%), khó thở (30%) và thở rít (64%).

Thang điểm mMRC ≥ 2 được ghi nhận ở 78 (59,5%) bệnh nhân. Sự hiện diện của đợt cấp trong 12 tháng qua đã được ghi nhận ở 37 (28,2%) bệnh nhân. Mức độ tắc nghẽn theo GOLD 1, 2, 3 và 4 lần lượt là 6,9%, 57,3%, 29,0% và 6,9% bệnh nhân nghiên cứu. Phân độ COPD nhóm A, B, C và D lần lượt là 32%, 47%, 7% và 14% trên tổng số bệnh nhân.

Tiền sử bệnh lao được tìm thấy ở 23 bệnh nhân (17,6%), nhưng không có sự suy giảm chức năng phổi ở bệnh nhân lao cũ.

Đợt cấp trong 12 tháng qua được ghi nhận ở 37 (28,2%) bệnh nhân. CNHH suy giảm có ý nghĩa thống kê ở những bệnh nhân có ghi nhận ít nhất một đợt cấp so với nhóm không có đợt cấp (p = 0,031) (Bảng 3).

### 3.4. Đặc điểm cận lâm sàng

Về các thông số của CNHH, giá trị trung bình (95% CI) của FEV1 trước và sau test GPQ lần lượt là 50,92 (48,12 - 53,73) % và 53,85 (50,98 - 56,72) % giá trị dự đoán. Tỷ lệ FEV1/FVC trước và sau test GPQ lần lượt là 56,46 (54,96 - 57,96)% và 56,95 (55,39 - 58,31)%.

Xquang phổi bất thường gặp ở hầu hết các trường hợp (77,9%). Khí phế thũng, xẹp phổi, xơ hóa và giãn phế quản được quan sát lần lượt ở 41,2%, 17,6%, 52,7% và 5,3% bệnh nhân. CNHH suy giảm có ý nghĩa thống kê khi có bất thường trên X-quang phổi.

Giá trị trung bình (95% CI) của FeNO là 27,1 (22,01 - 32,19) ppb và CNHH tốt hơn khi mức FeNO  $\geq 25$  ppb (Bảng 3). Trong nghiên cứu này, 25,2% bệnh nhân COPD có mức FENO 25 - 50 ppb và 11,5% bệnh nhân có mức FeNO  $> 50$  ppb.

**Bảng 3.** Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm	n (%)	FEV1 (% PV) sau test GPQ Trung bình (95% CI)	Giá trị p*	FEV1/FVC (%) sau test GPQ Trung bình (95% CI)	Giá trị p*
Tổng	131				
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			0,054		0,036
$\geq 18.5$	103 (78,6)	55,3 (52,0 - 58,6)		57,8 (56,1 - 59,5)	
$< 18.5$	28 (21,4)	48,5 (42,5 - 54,5)		53,8 (50,1 - 57,5)	
Tiền căn lao phổi			0,994		0,700
Không	108(82,4)	53,8 (50,7 - 57,0)		56,8 (55,1 - 58,5)	
Có	23(17,6)	53,9 (46,6 - 61,2)		57,6 (53,4 - 61,8)	
Đợt cấp trong 12 tháng			0,164		0,031
Không	94(74,8)	55,1 (51,9 - 58,4)		58,0 (56,2 - 59,8)	
Có	37(28,2)	50,6 (44,5 - 56,7)		54,2 (51,3 - 57,8)	
Xquang phổi			0,000		0,002
Bình thường	29(22,1)	63,5 (58,3 - 68,7)		61,4 (58,6 - 64,2)	
Bất thường	102(77,9)	51,1 (47,9 - 54,3)		55,7 (53,9 - 57,5)	
FeNO (ppb)			0,024		0,024
$< 25$	82(62,6)	55,6 (53,6 - 57,6)		51,3 (47,7 - 55,0)	
$\geq 25$	49(37,4)	59,2 (56,8 - 61,7)		58,1 (53,6 - 62,6)	

\*t test

BMI: Body mass index, FEV1: forced expiratory volume in one second, FVC: forced vital capacity, PV: Predicted value, GPQ: Giãn phế quản, CI: Confidence Interval, FeNO: Fraction of exhaled nitric oxide.

#### 4. BÀN LUẬN

##### Hút thuốc lá

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng hút thuốc trong thời gian dài có thể phá hủy cấu trúc biểu mô ống dẫn khí, làm hỏng vách ngăn thành phế nang và gây xơ hóa mô kẽ [13]. Một nghiên cứu tại Hoa Kỳ cho thấy chỉ số gói - năm tỷ lệ thuận với sự suy giảm CNHH. Cụ thể, FEV1 giảm 7,65 ml mỗi năm ở những người hút thuốc  $< 5$  điếu/ngày và giảm 11,24 ml mỗi năm ở những người hút thuốc  $\geq 30$  điếu/ngày [14].

Trong nghiên cứu này, 108 bệnh nhân (84,4%) hút thuốc  $\geq 20$  gói - năm và sự suy giảm CNHH có ý nghĩa thống kê ở nhóm hút

thuốc  $\geq 20$  gói - năm so với nhóm hút  $< 20$  gói - năm ( $p = 0,007$ ). Điều này phù hợp với các nghiên cứu nêu trên.

##### Phơi nhiễm nghề nghiệp

Có bằng chứng cho thấy 20% bệnh nhân mắc COPD do phơi nhiễm nghề nghiệp [15]. Trong một phân tích dữ liệu của NHANES 2I, tỷ lệ mắc COPD ở những người không hút thuốc có phơi nhiễm nghề nghiệp được ước tính là 31% [16]. Lao động trong ngành công nghiệp, xây dựng và nông nghiệp là những nghề chính liên quan đến nguy cơ mắc COPD [17 - 19]. Trong dữ liệu của chúng tôi, bệnh nhân có tiếp xúc với nghề nghiệp chiếm 88,5%, trong đó chủ yếu là

công nhân các ngành sản xuất công nghiệp và xây dựng, chiếm 67,2%.

Duy trì phơi nhiễm nghề nghiệp nguy cơ có thể góp phần làm giảm CNHH, từ đó tăng nguy cơ đợt cấp COPD. Một nghiên cứu tại Ả Rập Saudi cho thấy sự suy giảm đáng kể các thông số CNHH ở nhóm phơi nhiễm nghề nghiệp so với nhóm không phơi nhiễm [20]. Nghiên cứu đa trung tâm COPDGene cũng cho thấy giá trị FEV1 (% PV) giảm có ý nghĩa trên nam giới có phơi nhiễm nghề nghiệp ( $70,7 \pm 0,8$  vs.  $76,0 \pm 0,9$ ;  $P < 0,001$ ) [21].

Trong nghiên cứu này, CNHH giảm rõ rệt ở nhóm có phơi nhiễm nghề nghiệp nguy cơ so với nhóm không phơi nhiễm, sự khác biệt rất gần với giá trị có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,054$ ).

#### Chỉ số khối cơ thể

COPD là bệnh lý hô hấp mạn tính có thể gây ra hậu quả toàn thân. Một trong những hậu quả mang tính hệ thống chính là sự bất thường về dinh dưỡng, chủ yếu được thể hiện bằng chỉ số khối cơ thể (BMI) thấp [22]. BMI đã được chứng minh là một chỉ số độc lập về tiên lượng xấu ở bệnh nhân COPD [23 - 25].

BMI ở mức nhẹ cân hoặc béo phì nặng có liên quan với sự suy giảm CNHH [26]. Hơn nữa, chỉ số BMI thấp  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup> được quan sát thấy nhiều trên bệnh nhân COPD giai đoạn cuối với CNHH giảm rõ rệt so với nhóm có BMI cao hơn [27].

Trong nghiên cứu này, BMI  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup> được ghi nhận ở 28 bệnh nhân (21,4%) và CNHH giảm rõ rệt ở những bệnh nhân có chỉ số BMI thấp.

#### Đợt cấp và chức năng phổi

Đợt cấp tái phát có khả năng làm thoái hóa và phá hủy nhu mô phổi bởi tình trạng viêm dai dẳng, dẫn đến chức năng phổi ngày càng suy giảm [28].

Trên bệnh nhân COPD, tốc độ giảm trung bình của FEV1 cao hơn ở những bệnh nhân có nhiều đợt cấp hơn (tương ứng là 40,1 mL/năm so với 32,1 mL/năm;  $p < 0,05$ ) theo Donaldson và cộng sự [29]. Gần đây hơn, nghiên cứu TORCH đã chứng minh tác động của các đợt cấp tái phát trên CNHH, trong đó bệnh nhân có tần suất các đợt cấp cao hơn trong giai đoạn nghiên cứu 3 năm có FEV1 giảm nhanh hơn [30].

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân có ít nhất 1 đợt cấp trong 12 tháng chiếm 28.2%, CNHH bị suy giảm rõ rệt hơn ở nhóm này so với nhóm không có đợt cấp, điều này là phù hợp với những nghiên cứu nêu trên.

#### Nồng độ FeNO

Nồng độ NO tăng cao đại diện cho tình trạng viêm tăng bạch cầu ái toan [31]. Bệnh nhân COPD thường có nồng độ NO thấp do quá trình sản xuất NO bị ức chế bởi sự phơi nhiễm thường xuyên với khói thuốc lá làm tổn thương lớp biểu mô phế quản [32, 33]. Tuy nhiên, FeNO lại tăng rõ rệt ở bệnh nhân COPD nặng và có đợt cấp tái phát [34], điều này giải thích việc cần bổ sung corticoid đường hít vào phác đồ điều trị ở nhóm bệnh nhân này.

Các nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân COPD, FeNO ở mức trung bình (25 - 50 ppb) thường chiếm 8 - 20% và mức FeNO cao ( $> 50$  ppb) chỉ chiếm 3 - 5% [35 - 36].

Trong nghiên cứu này, 25.2% bệnh nhân COPD có giá trị FeNO 25 - 50 ppb và 11.5% bệnh nhân có FeNO  $> 50$  ppb. Các tỷ lệ này cao hơn so với các nghiên cứu khác có thể do một mặt gần 40% bệnh nhân có tình trạng tắc nghẽn từ nặng đến rất nặng, và mặt khác điều này gợi ý có một tỷ lệ không nhỏ bệnh nhân COPD mang yếu tố hen trong mẫu nghiên cứu.

#### Bất thường Xquang phổi

Xquang phổi là phương tiện được sử dụng rộng rãi nhằm đánh giá các bệnh lý hô hấp. Trong COPD, bất thường Xquang phổi thường gặp nhất là hình ảnh khí phế thũng [37], đặc trưng cho tình trạng hàng rào phế nang bị phá hủy tại vị trí các tiểu phế quản tận cùng. Mohamed Hoesein và cộng sự đã chứng minh sự suy giảm chức năng phổi nhanh chóng trong 3,5 năm ở những người bị khí phế thũng [38].

Trong nghiên cứu này, gần 78% bệnh nhân có bất thường X quang phổi, trong đó khí phế thũng chiếm 41,2%. CNHH giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm có bất thường Xquang phổi so với nhóm có Xquang phổi bình thường.

#### Giới hạn của nghiên cứu

Chỉ những bệnh nhân mắc COPD có đủ cơ sở dữ liệu mới được đưa vào, dẫn đến cỡ mẫu tương đối nhỏ, có thể không đại diện cho tất cả bệnh nhân mắc COPD. Bên cạnh đó, đây là nghiên cứu mô tả các trường hợp bệnh, chỉ khảo

sát được mối liên quan giữa các yếu tố được nghiên cứu và mức độ giảm CNHH tại thời điểm khảo sát và chưa cung cấp được thông tin về thời gian - nhân quả. Vì vậy cần có các nghiên cứu có mục tiêu tương tự nhưng với cỡ mẫu lớn hơn và có thiết kế tiên cứu nhằm cung cấp bằng chứng mạnh mẽ hơn về mối quan hệ giữa các yếu tố nguy cơ và sự suy giảm CNHH.

## 5. KẾT LUẬN

Chức năng hô hấp giảm rõ rệt ở bệnh nhân nam, hút thuốc  $\geq 20$  gói - năm, bệnh nhân phổi nhiễm nghề nghiệp nguy cơ và các hợp chất sinh khói, có BMI thấp  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ , có đợt cấp trong 12 tháng qua và có bất thường X-quang phổi.

Cai thuốc lá, phòng tránh ô nhiễm trong nhà, bảo vệ người lao động có nghề nghiệp nguy cơ, nâng cao dinh dưỡng và dự phòng đợt cấp là những can thiệp có thể giúp hạn chế mức độ giảm CNHH so với kỳ vọng trong COPD.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Labaki, W. W., & Han, M. K. (2020). Chronic respiratory diseases: a global view. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(6), 531-533.
2. Ford, E. S., Murphy, L. B., Khavjou, O., Giles, W. H., Holt, J. B., & Croft, J. B. (2015). Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged 18 years in the United States for 2010 and projections through 2020. *Chest*, 147(1), 31-45.
3. Venkatesan, P. (2022). GOLD COPD report: 2023 update. *The Lancet Respiratory Medicine*.
4. Lytras, T., Beckmeyer-Borowko, A., Kogevinas, M., Kromhout, H., Carsin, A. E., Antó, et al. (2021). Cumulative occupational exposures and lung-function decline in two large general-population cohorts. *Annals of the American Thoracic Society*, 18(2), 238-246.
5. Dransfield, M. T., Kunisaki, K. M., Strand, M. J., Anzueto, A., Bhatt, S. P., Bowler, R. P., et al. (2017). Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(3), 324-330.
6. Shah, S., Abbas, G., Harun, S. N., Shakeel, S., Hussain, R., Hassali, M. A. A., et al. (2021). Assessment of risk factors responsible for rapid deterioration of lung function over a period of one year in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Scientific reports*, 11(1), 1-11.
7. Lâm, H. T., Ekerljung, L., Tu• ò• ng, N. V., Rönmark, E., Larsson, K., & Lundbäck, B. (2014). Prevalence of COPD by disease severity in men and women in northern Vietnam. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11(5), 575-581.
8. Lim, S., Lam, D. C. L., Muttalif, A. R., Yunus, F., Wongtim, S., Lan, L. T. T., et al. (2015). Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey. *Asia Pacific family medicine*, 14(1), 1-11.
9. Nguyen, T. C., Tran, H. V. T., Nguyen, T. H., Vo, D. C., Godin, I., & Michel, O. (2022). Identification of Modifiable Risk Factors of Exacerbations in Chronic Respiratory Diseases with Airways Obstruction in Vietnam. *International journal of environmental research and public health*, 19(17), 11088.
10. Agnew, M. (2010). Spirometry in clinical use: Practical issues. *Breathe*, 6(3), 196-203.
11. Dweik, R. A., Boggs, P. B., Erzurum, S. C., Irvin, C. G., Leigh, M. W., Lundberg, J. O., ... & American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. (2011). An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(5), 602-615.
12. Members, W. C., Isselbacher, E. M., Preventza, O., Black III, J. H., Augoustides, J. G., Beck, A. W., et al. (2022). 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*.
13. Baraldo, S., Turato, G., & Saetta, M. (2012).

- Pathophysiology of the small airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 84(2), 89-97.
14. Oelsner, E. C., Balte, P. P., Bhatt, S. P., Cassano, P. A., Couper, D., Folsom, A. R., et al. (2020). Lung function decline in former smokers and low-intensity current smokers: a secondary data analysis of the NHLBI Pooled Cohorts Study. *The Lancet Respiratory medicine*, 8(1), 34-44.
  15. Trupin, L., Earnest, G., San Pedro, M., Balmes, J. R., Eisner, M. D., Yelin, E., et al. (2003). The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, 22(3), 462-469.
  16. Hnizdo, E., Sullivan, P. A., Bang, K. M., & Wagner, G. (2002). Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of epidemiology*, 156(8), 738-746.
  17. De Jong, K., Boezen, H. M., Kromhout, H., Vermeulen, R., Postma, D. S., Vonk, J. M., & LifeLines Cohort study. (2014). Pesticides and other occupational exposures are associated with airway obstruction: the LifeLines cohort study. *Occupational and environmental medicine*, 71(2), 88-96.
  18. Torén, K., Vikgren, J., Olin, A. C., Rosengren, A., Bergström, G., & Brandberg, J. (2017). Occupational exposure to vapor, gas, dust, or fumes and chronic airflow limitation, COPD, and emphysema: the Swedish CARDIOpulmonary BioImage Study (SCAPIS pilot). *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 12, 3407.
  19. Mehta, A. J., Miedinger, D., Keidel, D., Bettschart, R., Bircher, A., Bridevaux, P. O., et al. (2012). Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 185(12), 1292-1300.
  20. Ahmad, I., & Balkhyour, M. A. (2020). Occupational exposure and respirator
  21. Marchetti, N., Garshick, E., Kinney, G. L., McKenzie, A., Stinson, D., Lutz, S. M., et al. (2014). Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPD. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 190(7), 756-762.
  22. Rabe, K. F., Hurd, S., Anzueto, A., Barnes, P. J., Buist, S. A., Calverley, P., et al. (2007). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 176(6), 532-555.
  23. Landbo, C., Prescott, E. V. A., Lange, P., Vestbo, J., & Almdal, T. P. (1999). Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 160(6), 1856-1861.
  24. Yang, L., Zhou, M., Smith, M., Yang, G., Peto, R., Wang, J., et al. (2010). Body mass index and chronic obstructive pulmonary disease-related mortality: a nationally representative prospective study of 220 000 men in China. *International journal of epidemiology*, 39(4), 1027-1036.
  25. Celli, B. R., Cote, C. G., Marin, J. M., Casanova, C., Montes de Oca, M., Mendez, R. A., et al. (2004). The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 350(10), 1005-1012.
  26. Tang, X., Lei, J., Li, W., Peng, Y., Wang, C., Huang, K., & Yang, T. (2022). The Relationship Between BMI and Lung Function in Populations with Different Characteristics: A Cross-Sectional Study Based on the Enjoying Breathing Program in China. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 17, 2677-2692.
  27. Mohsen, S. M., Chakroun, S., Chaker, A., Ayed, K., & Jameledine, S. (2020). Body mass index in COPD: what relationship?.
  28. Donahoe, M., Rogers, R. M., Wilson, D.

- O., & Pennock, B. E. (1989). Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 140(2), 385-391.
29. Donaldson, G. C., Seemungal, T. A., Bhowmik, A., & Wedzicha, J. (2002). Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 57(10), 847-852.
30. Celli, B. R., Thomas, N. E., Anderson, J. A., Ferguson, G. T., Jenkins, C. R., Jones, P. W., et al. (2008). Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 178(4), 332-338.
31. Pavord, I. D., Beasley, R., Agusti, A., Anderson, G. P., Bel, E., Brusselle, G., et al. (2018). After asthma: redefining airways diseases. *The Lancet*, 391(10118), 350-400.
32. Hoyt, J. C., Robbins, R. A., Habib, M., Springall, D. R., Buttery, L. D., Polak, J. M., et al. (2003). Cigarette smoke decreases inducible nitric oxide synthase in lung epithelial cells. *Experimental lung research*, 29(1), 17-28.
33. Hutchison, S. J., Sievers, R. E., Zhu, B. Q., Sun, Y. P., Stewart, D. J., Parmley, W. W., et al. (2001). Secondhand tobacco smoke impairs rabbit pulmonary artery endothelium-dependent relaxation. *Chest*, 120(6), 2004-2012.
34. Agusti, A. G. N., Villaverde, J. M., Togores, B., & Bosch, M. (1999). Serial measurements of exhaled nitric oxide during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, 14(3), 523-528.
35. Donohue, J. F., Herje, N., Crater, G., & Rickard, K. (2014). Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels: a pilot study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 9, 745.
36. Tamada, T., Sugiura, H., Takahashi, T., Matsunaga, K., Kimura, K., Katsumata, U., et al. (2015). Biomarker-based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COPD populations. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 10, 2169.
37. Muller, N., & Coxson, H. (2002). Chronic obstructive pulmonary disease• 4: imaging the lungs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 57(11), 982.
38. Hoesein, F. A. M., de Hoop, B., Zanen, P., Gietema, H., Kruitwagen, C. L., van Ginneken, B., et al. (2011). CT-quantified emphysema in male heavy smokers: association with lung function decline. *Thorax*, 66(9), 782-787.

DOI: 10.59715/pntj.mp.2.1.22

## Nghiên cứu hiệu quả và an toàn của tiêm vi điểm Botulinum toxin so với Acid hyaluronic trong trẻ hóa da

Dương Thị Lệ Trang<sup>1</sup>, Nguyễn Trọng Hào<sup>2</sup>, Nguyễn Việt Thanh Phúc<sup>3</sup>, Trần Nguyên Ánh Tú<sup>4</sup>, Nguyễn Trọng Hiến<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Học viên chuyên khoa II - Bộ môn Da Liễu, Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>Giám đốc Bệnh Viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Bộ môn Da Liễu, Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>4</sup>Khoa Thẩm Mỹ Da, Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>5</sup>Bộ môn Tin học - Thống kê y học, Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

**Mở đầu:** Trong những năm gần đây, tiêm vi điểm botulinum toxin (BoNT) và acid hyaluronic (HA) được ứng dụng rộng rãi trong trẻ hóa da. Tuy nhiên chưa tìm thấy nghiên cứu nào so sánh hiệu quả trẻ hóa da của tiêm vi điểm botulinum toxin so với acid hyaluronic.

**Mục tiêu:** Nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của tiêm vi điểm botulinum toxin so với acid hyaluronic trẻ hóa da tại Bệnh Viện Da Liễu Thành Phố Hồ Chí Minh.

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu quan sát mô tả trên 31 trường hợp được tiêm vi điểm nửa mặt bằng botulinum toxin và nửa mặt còn lại bằng acid hyaluronic không liên kết chéo. Dữ liệu ghi nhận dựa trên phân tích hình ảnh, chụp phân tích nếp nhăn bằng máy Visia, bảng câu hỏi khảo sát. Ghi nhận dữ liệu ở thời điểm trước khi tiêm và sau khi tiêm ở tuần 1, 2, 4, 8 và 12.

**Kết quả:** Tiêm vi điểm BoNT, HA không liên kết chéo an toàn. Các tác dụng không mong muốn xảy ra thoáng qua, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ phản ứng mức độ đau, vết đỏ do kim tiêm, sưng phù, sưng bầm giữa 2 nhóm ( $p > 0.05$ ). Các đối tượng tham gia nghiên cứu đều hài lòng với cả BoNT và HA. Mức độ hài lòng BoNT cao nhất ở tuần thứ 8, trong khi HA cao nhất ở tuần thứ 4. Mức độ hài lòng với BoNT luôn cao hơn HA, có ý nghĩa thống kê ở tuần thứ 8 ( $p < 0.001$ ). Hiệu quả cải thiện nếp nhăn của HA cao nhất ở tuần thứ 1 (theo thang Glogau và GAIS) và ở tuần thứ 4 (theo máy phân tích da). Hiệu quả giảm nhăn BoNT kéo dài 12 tuần, đạt hiệu quả tối đa ở tuần thứ 2 (theo thang Glogau và GAIS) và ở tuần thứ 4 (theo máy phân tích da). Tiêm vi điểm BoNT cho hiệu quả cao hơn so với HA, kết quả có ý nghĩa thống kê ở tuần thứ 1, 2, 4 và 8 theo thang GAIS ( $p < 0.05$ ), kết quả không có ý nghĩa thống kê theo thang Glogau và máy phân tích da ( $p > 0.05$ ).

**Kết luận:** Tiêm vi điểm BoNT và HA không liên kết chéo có tính an toàn, tạo sự hài lòng cho bệnh nhân. Tiêm vi điểm HA phù hợp cho mong muốn hiệu quả nhanh trong khi tiêm vi điểm BoNT là lựa chọn ưu thế cho những người cần cải thiện nếp nhăn.

**Từ khóa:** Tiêm vi điểm botulinum toxin, tiêm vi điểm hyaluronic acid, tiêm xóa nếp nhăn nhỏ, trẻ hóa da.

**Ngày nhận bài:**

20/11/2022

**Ngày phản biện:**

20/12/2022

**Ngày đăng bài:**

20/01/2023

**Tác giả liên hệ:**

Dương Thị Lệ Trang

**Email:** trangbsthammy@gmail.com

**ĐT:** 0913 758647

### Abstract

#### The efficacy and safety of botulinum toxin versus hyaluronic acid microinjection in skin rejuvenation

**Background:** Microinjection of botulinum toxin (BoNT) and hyaluronic acid (HA) is widely used for skin rejuvenation. However, no studies have been found to

compare the effectiveness of wrinkle removal and skin rejuvenation of botulinum toxin microinjection compared to hyaluronic acid

**Objectives** To evaluate the efficacy and safety of hyaluronic acid and botulinum toxin microinjection in skin rejuvenation

**Methods** Descriptive observational study on 31 participants underwent one session where half the face was microinjected with botulinum toxin and the other half with non - crosslinked hyaluronic acid. The aesthetic outcomes were assessed at baseline and after 1, 2, 4, 8 and 12 weeks. Clinical evaluation was based on the Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS), the Glogau' scale and VISIA machine, survey questionnaire.

**Results** All adverse effects were transient, there was no statistically significant difference in the rate of pain, needle redness, post - injection papules, bruising ( $p > 0.05$ ). The study participants were satisfied with both BoNT and HA injections. BoNT satisfaction was highest at week 8, while HA was highest at week 4. Satisfaction level with BoNT is always higher than HA, which is statistically significant at week 8 ( $p < 0.001$ ). The wrinkle improvement effect of HA was highest at week 1 (the Glogau and Gais scale) and at week 4 (skin analysis machine). BoNT wrinkle reduction effect lasts 12 weeks, maximum effect is achieved at week 2 (Glogau and Gais scale) and at week 4 (skin analysis machine). BoNT microinjection gives a higher effect than HA, the results are statistically significant at week 1, 2, 4 and 8 according to the Gais scale ( $p < 0.05$ ), the results are not statistically significant according to the Glogau scale and skin analyzer ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion** Microinjection of BoNT and non cross-linked HA were safely. Study participants were satisfied with both injections. The effect of reducing small wrinkles of HA is faster but shorter than that of BoNT. HA microinjection is suitable for the desire for rapid effect. BoNT microinjection is the preferred choice for those who need to improve wrinkles

**Keywords:** Microbotulinum toxin, mesobotulinum toxin, microhyaluronic acid, mesohyaluronic acid.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Hiệp hội phẫu thuật thẩm mỹ Hoa Kỳ (ASPS), tiêm trẻ hóa da là một trong năm phương pháp làm đẹp không xâm lấn được lựa chọn hàng đầu tại Mỹ [1]. Khoảng 16.000 bác sĩ Hoa Kỳ sử dụng phương pháp tiêm vi điểm hàng ngày [2], [3]. Tại Việt Nam, từ khóa “tiêm vi điểm” được tìm rất cao, năm 2019 có 5.460.000 lượt tìm trên các trang thông tin tiếng Việt qua công cụ tìm google. Xu hướng làm đẹp ít xâm lấn, an toàn, phục hồi nhanh ngày càng được lựa chọn. Tiêm vi điểm không cần đầu tư trang thiết bị đắt tiền nên là kỹ thuật làm đẹp dễ triển khai. Việc sử dụng liều thấp chia nhỏ botulinum toxin (BoNT), acid hyaluronic không liên kết chéo (HA) được sử dụng trong thẩm mỹ trẻ hóa, ngừa lão hóa phổ biến như vậy, tuy nhiên chưa tìm thấy nghiên cứu nào so sánh hiệu quả và mức độ an toàn của tiêm vi điểm botulinum toxin so với acid hyaluronic trong trẻ hóa da.

Mục tiêu nghiên cứu

- Khảo sát hiệu quả và mức độ hài lòng trẻ hóa da vùng mặt bằng tiêm vi điểm BoNT và HA.
- Khảo sát an toàn tiêm vi điểm BoNT và HA trẻ hóa vùng mặt.

## 2. ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả quan sát trên 31 người, độ tuổi từ 27 đến 58 tuổi. Người tham gia nghiên cứu được chọn ngẫu nhiên từ những trường hợp đến khám tại Khoa Thẩm Mỹ Da, Bệnh Viện Da Liễu Thành Phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ ngày 30/5/2022 đến ngày 1/8/2022.

Người tham gia nghiên cứu đồng thuận tham gia vào nghiên cứu được tiêm vi điểm 1 lần 20UI BoNT, liều pha 100UI trong 5ml nước muối 90/00 vào nửa bên mặt và tiêm vi điểm 1ml/16mg HA không liên kết chéo vào nửa mặt còn lại. Dữ liệu ghi nhận dựa trên phân tích hình ảnh chụp bằng máy canon và chụp phân

tích nếp nhăn bằng máy Visia. Ghi nhận dữ liệu ở thời điểm trước khi tiêm và sau tiêm 1, 2, 4, 8 và 12 tuần. Trạng thái ghi nhận ở tư thế thẳng và nghiêng hai nửa bên mặt.

Đánh giá hiệu quả và an toàn của 2 chất tiêm dựa trên: (1) điểm thang đo cải thiện thẩm mỹ toàn cầu GAIS (bảng 1), (2) thang đánh giá mức độ của nếp nhăn Glogau (bảng 2), (3) máy đo phân tích da và bảng câu hỏi khảo sát (Bảng 3).

**Bảng 1:** Thang đo cải thiện thẩm mỹ toàn cầu GAIS

Mức độ cải thiện	Mô tả
1. Rất nhiều	Cải thiện hoàn toàn so với tình trạng ban đầu. không thể cải thiện hơn nữa.
2. Nhiều	Cải thiện đáng kể so với tình trạng ban đầu, nhưng không hoàn toàn, còn có thể cải thiện hơn.
3. Ít	Cải thiện không đáng kể so với ban đầu, có thể cải thiện hơn nhiều.
4. Không cải thiện	Không thay đổi so với ban đầu
5. Tệ hơn	Tệ hơn ban đầu

**Bảng 2:** Thang đánh giá mức độ của nếp nhăn Glogau

Điểm số	Mô tả
1	Không nếp nhăn
2	Nhăn nhẹ, khi chuyển động rõ
3	Nhăn trung bình, nhăn tĩnh
4	Nhăn nghiêm trọng, nhăn tĩnh, hằn sâu

### 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 31 người tham gia nghiên cứu, độ tuổi từ 27 đến 58 tuổi (trung bình  $40.7 \pm 7.9$ )

Kết quả đánh giá theo thang đo GAIS và Glogau:

Đánh giá theo thang GAIS (bảng 4):

**Bảng 4.** Hiệu quả cải thiện khi tiêm BoNT và HA theo thang GAIS

Thời gian	Nhóm tiêm Botulinum Toxin	Nhóm tiêm Hyaluronicacid	Trung bình khác biệt (khoảng tin cậy 95%)	Trị số p
	Trung bình (Sai số chuẩn)	Trung bình (Sai số chuẩn)		
	n = 31	n = 31		
1 tuần	2.097 (0.128)	2.484 (0.128)	-0.387 (-0.749; -0.025)	0.036
2 tuần	2.032 (0.133)	2.516 (0.133)	-0.484 (-0.859; -0.109)	0.012

**Bảng 3:** Thang đánh giá mức độ hài lòng của Linker

Điểm số	Mô tả
1	Rất hài lòng
2	Hài lòng
3	Không hài lòng
4	Rất không hài lòng

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Dữ liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0 trong hệ điều hành Windows. Dùng tần số và tỷ lệ phần trăm để mô tả các biến định tính. Giá trị trung bình và độ lệch chuẩn (hoặc sai số chuẩn) để mô tả các biến định lượng có phân phối bình thường. Dùng kiểm định Chi - Bình Phương hay kiểm định chính xác Fisher (được dùng khi có quá 20% ô có tần số kỳ vọng nhỏ hơn 5) để xét mối liên hệ giữa hai biến định tính.

Phương pháp phân tích phương sai cho phép đo lặp lại (Repeated Measures Analysis of Variance) kết hợp phương pháp hậu kiểm Bonferroni, dùng để khảo sát sự thay đổi các đặc tính khảo sát theo thời gian của từng chất tiêm, và so sánh sự khác biệt của các đặc tính này giữa 2 chất tiêm theo từng thời điểm. Kết quả có ý nghĩa thống kê khi trị số  $p < 0.05$ .

Thời gian	Nhóm tiêm Botulinum Toxin	Nhóm tiêm Hyaluronicacid		
	Trung bình (Sai số chuẩn)	Trung bình (Sai số chuẩn)	Trung bình khác biệt	
	n = 31	n = 31	(khoảng tin cậy 95%)	Trị số p
4 tuần	2.065 (0.117)	2.548 (0.117)	-0.484 (-0.815; -0.152)	0.005
8 tuần	2.161 (0.113)	2.613 (0.113)	-0.452 (-0.770; -0.133)	0.006
12 tuần	2.742 (0.123)	3.000 (0.123)	-0.258 (-0.605; 0.089)	0.142
Phương pháp hậu kiểm Bonferroni				

BoNT có mức độ cải thiện đạt kết quả cao nhất tại tuần thứ 2, mức độ cải thiện này so với các tuần 1, 4, 8 và 12 là không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0.05$ ). Tuần thứ 12, hiệu quả cải thiện giảm rõ rệt và mức độ giảm có ý nghĩa thống kê so các tuần thứ 1, 2, 4, 8 ( $p < 0.001$ ). Xu hướng cho thấy có sự cải thiện khi tiêm BoNT và mức cải thiện giảm dần theo thời gian.

Đối với HA, có mức độ cải thiện tại tuần thứ 1 là 41.9%, hiệu quả cải thiện tại tuần 1 tốt hơn các tuần còn lại, tuy nhiên mức cải thiện này không có ý nghĩa thống kê so với các tuần thứ 2, 4, 8 ( $p > 0.05$ ). Tuần thứ 12, hiệu quả cải thiện giảm rõ rệt và mức độ giảm có ý nghĩa thống kê so các tuần thứ 1, 2, 4, 8 ( $p < 0.05$ ). Xu hướng cho thấy có sự cải thiện khi tiêm HA và mức cải thiện giảm dần theo thời gian.

So với HA, mức độ cải thiện nếp nhăn khi tiêm BoNT tốt hơn tại các các tuần tiêm thứ 1, 2, 4, 8 ( $p < 0.05$ ). Tại tuần thứ 12, mức độ cải thiện nếp nhăn của hai chất tiêm là như nhau ( $p = 0.142$ ).

Đánh giá theo thang Glogau (bảng 5):

**Bảng 5.** Hiệu quả cải thiện nếp nhăn khi tiêm BoNT và HA theo thang Glogau

Thời gian	Nhóm tiêm Botulinum Toxin	Nhóm tiêm Hyaluronicacid		
	Trung bình (Sai số chuẩn)	Trung bình (Sai số chuẩn)	Trung bình khác biệt	
	n = 31	n = 31	(khoảng tin cậy 95%)	Trị số p
Ban đầu	1.935 (0.082)	1.903 (0.082)	0.032 (-0.2; 0.265)	0.782
1 tuần	1.581 (0.104)	1.710 (0.104)	-0.129 (-0.422; 0.164)	0.382
2 tuần	1.484 (0.103)	1.742 (0.103)	-0.258 (-0.549; 0.033)	0.081
4 tuần	1.516 (0.101)	1.774 (0.101)	-0.258 (-0.545; 0.029)	0.077
8 tuần	1.645 (0.102)	1.839 (0.102)	-0.194 (-0.482; 0.095)	0.184
12 tuần	1.677 (0.101)	1.839 (0.101)	-0.161 (-0.447; 0.124)	0.263
Phương pháp hậu kiểm Bonferroni				

Tiêm vi điểm BoNT có mức độ cải thiện nếp nhăn tại tuần 1, 2, 4, 8 và 12 so với ban đầu có ý nghĩa thống kê ( $p < 0.001$ ). Điểm cải thiện nếp nhăn tại tuần thứ 2, 4 cho kết quả khác biệt có ý nghĩa thống kê so với tuần thứ 8 và 12 ( $p < 0.05$ ). Xu hướng cho thấy có sự cải thiện khi tiêm BoNT, tốt nhất sau tiêm 2 tuần, sau đó mức cải thiện nếp nhăn giảm dần theo thời gian.

Tiêm vi điểm HA có mức độ cải thiện nếp nhăn tại tuần 1, 2 so với ban đầu có ý nghĩa thống kê ( $p < 0.05$ ). Sau 1 tuần, mức cải thiện tốt nhất, sau đó giảm dần ở các tuần tiếp theo, đến tuần thứ 8 và 12, mức cải thiện so với 1 tuần khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,045$ ).

So với HA, mức độ cải thiện nếp nhăn khi tiêm BoNT tại các thời điểm có xu hướng tốt hơn. Tuy nhiên, mức độ khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0.05$ ).

Kết quả qua máy phân tích da (bảng 6):

**Bảng 6.** Cải thiện nếp nhăn khi tiêm BoNT và HA qua máy phân tích da

Thời gian	Nhóm tiêm Botulinum Toxin	Nhóm tiêm Hyaluronicacid		
	Trung bình (Sai số chuẩn)	Trung bình (Sai số chuẩn)	Trung bình khác biệt	
	n = 31	n = 31	(khoảng tin cậy 95%)	Trị số p
Ban đầu	51.290 (3.698)	52.065 (3.698)	-0.774 (-11.235; 9.687)	0.883
1 tuần	58.000 (3.806)	55.161 (3.806)	2.839 (-7.927; 13.604)	0.600
2 tuần	62.000 (3.597)	59.452 (3.597)	2.548 (-7.627; 12.723)	0.618
4 tuần	66.677 (4.016)	59.516 (4.016)	7.161 (-4.2; 18.523)	0.212
8 tuần	58.903 (4.095)	54.742 (4.095)	4.161 (-7.423; 15.746)	0.475
12 tuần	60.838 (3.654)	58.645 (3.654)	2.194 (-8.143; 12.530)	0.673
Phương pháp hậu kiểm Bonferroni				

Tiêm vi điểm BoNT có sự cải thiện nếp nhăn ở tuần thứ 1, 2, 4, 8 và 12 so với ban đầu ( $p < 0.05$ ). Tuần thứ 4 có cải thiện nếp nhăn tốt nhất, mức độ cải thiện này giảm có ý nghĩa thống kê so với tuần 8 và 12 ( $p < 0.05$ ).

Tiêm vi điểm HA có sự cải thiện nếp nhăn ở tuần thứ 2, thứ 4 và thứ 12 so với ban đầu ( $p < 0.05$ ). Tuần thứ 4 có mức độ cải thiện tốt nhất, mức độ cải thiện giảm không đáng kể so với các tuần sau đó ( $p > 0.05$ ).

So với HA, hiệu quả cải thiện nếp nhăn khi tiêm BoNT có xu hướng cao hơn. Tuy nhiên, nghiên cứu chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0.05$ ).

Về an toàn và sự hài lòng:

Tỷ lệ tiêm BoNT có triệu chứng đau nhẹ là 58.1%, đau trung bình 9.7%, và đau nhiều là 3.2%. Đối với HA, các tỷ lệ này lần lượt là 41.9%, 25.8% và 3.2%. Tỷ lệ đau đối với 2 chất tiêm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0.05$ ).

Tỷ lệ sản phù sau khi tiêm BoNT là 51.6%, sau 72g tỷ lệ này còn 3.2% và không có trường hợp nào bị sản phù sau 1 tuần tiêm. Đối với HA, tỷ lệ sản phù 74.2% sau 72g chỉ còn 32.3% và không còn sản phù sau tiêm 1 tuần. Tỷ lệ sản phù theo 2 chất tiêm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0.05$ ).

Tỷ lệ xuất hiện điểm đỏ do dấu kim tiêm sau khi tiêm BoNT là 64.5%, sau 72g tỷ lệ này còn 16.1%. Đối với, HA tỷ lệ tương ứng lần lượt là

74.2% và 21.6%. Các tỷ lệ này khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 chất tiêm ( $p > 0.05$ ).

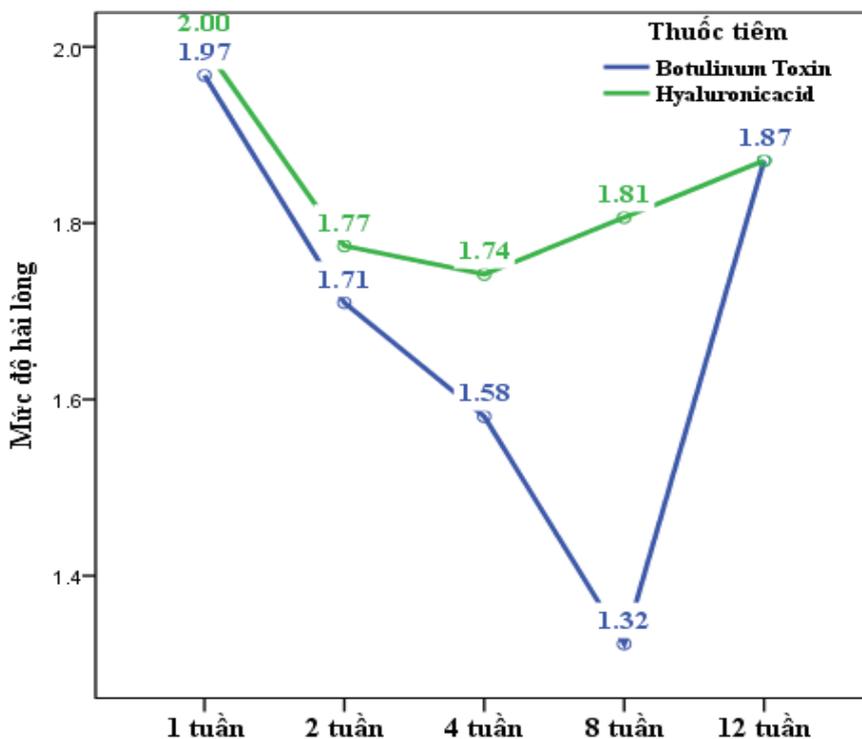
Tỷ lệ xuất hiện vết bầm khi tiêm BoNT, ngay sau tiêm, sau 72g và sau 1 tuần lần lượt là 3.2%, 6.4% và 0%. Đối với HA, các tỷ lệ lần lượt là 6.4%, 9.7% và 3.2%. Các tỷ lệ này khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 chất tiêm ( $p > 0.05$ ).

Đánh giá mức độ hài lòng cải thiện nếp nhăn (Biểu đồ 3):

Điểm trung bình mức độ hài lòng cải thiện nếp nhăn khi tiêm BoNT dao động từ 1.32 đến 1.97 điểm, ở thấp hơn ngưỡng 2 điểm (hài lòng), chứng tỏ người được tiêm BoNT hài lòng với chất tiêm. Xu hướng hài lòng cải thiện nếp nhăn khi tiêm BoNT tăng có ý nghĩa thống kê trong 8 tuần đầu sau tiêm, sau đó xu hướng này giảm dần từ tuần thứ 8 đến tuần thứ 12.

Đối với HA, điểm trung bình mức độ hài lòng cải thiện nếp nhăn dao động từ 1.74 đến 2 điểm, ở thấp hơn ngưỡng 2 điểm (hài lòng), chứng tỏ người được tiêm HA cũng hài lòng với chất tiêm này. Mức độ hài lòng cải thiện nếp nhăn khi tiêm HA tăng có ý nghĩa thống kê trong 4 tuần đầu, sau đó xu hướng này giảm dần từ tuần thứ 4 đến tuần thứ 12.

Mức độ hài lòng cải thiện nếp nhăn khi tiêm BoNT luôn cao hơn so với HA theo thời gian, tuy nhiên sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê ở tuần thứ 8 ( $p < 0.001$ ).



Biểu đồ 3. Mức độ hài lòng khi tiêm BoNT và HA

Khảo sát tiếp tục lựa chọn chất tiêm:

Tại tuần thứ 4, có 14 người lựa chọn thích tiêm HA (45.2%), 11 người chọn thích tiêm BoNT (35.5%) và 6 người chọn tiêm một trong 2 chất BoNT hoặc HA (19.3%) đều được.

Tại tuần thứ 8: có 6 người (19.4%) tiếp tục chọn thích tiêm HA, 24 người (77.4%) chọn thích tiêm BoNT, trong đó có 5.1% chọn thích tiêm HA tại tuần thứ 4 chuyển sang chọn thích tiêm BoNT tại tuần thứ 8, và có 1 người chọn tiêm chất nào cũng được (3.2%).

#### 4. BÀN LUẬN

Kết quả khảo sát mức độ đau, sự hiện diện và kéo dài của các sản, vết đỏ do kim tiêm cũng như sưng bầm sau tiêm cho thấy không có sự khác biệt giữa tiêm vi điểm BoNT so với HA.

Tiêm vi điểm BoNT có sự cải thiện tại tuần 1, 2, 4, 8 và 12, theo thang Glogau ( $p < 0.001$ ), cải thiện tại tuần 1, 2, 4, 8 và 12, theo máy phân tích da VISIA ( $p < 0.05$ ). Kết quả phân tích hiệu quả cải thiện qua thang Glogau và VISIA phù hợp nhau. Đồng thời, hiệu quả giảm nhăn khi tiêm vi điểm BoNT đạt mức tối đa có ý nghĩa thống kê theo máy phân tích da VISIA tại tuần 4 ( $p < 0.05$ ), trong khi qua khảo sát mức độ hài lòng đạt kết quả cao nhất tại tuần 8 sau tiêm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0.05$ ), điều này cho thấy

BoNT có hiệu quả cải thiện kéo dài qua 12 tuần khảo sát có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Shao ping Chen về hiệu quả giảm nhăn của tiêm vi điểm BoNT [4].

Tiêm vi điểm HA không liên kết chéo có hiệu quả cải thiện tại tuần 1 sau tiêm là 41.9%), kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Hao Nguyen Trong và cs [5] (50%). Hiệu quả cải thiện của tiêm vi điểm HA cũng đạt hiệu quả cao có ý nghĩa thống kê tại tuần 1 ( $p < 0.05$ ), qua thang đánh giá Glogau. Điều này cho thấy tiêm vi điểm HA không liên kết chéo có hiệu quả cải thiện chỉ sau 1 lần tiêm và đạt mức cải thiện tối đa nhanh chỉ sau 1 tuần.

Khảo sát về sự hài lòng sau tiêm vi điểm HA tăng có ý nghĩa thống kê trong 4 tuần đầu, trong đó kết quả hài lòng cao nhất tại tuần 4 sau tiêm ( $p < 0.05$ ), kết quả này tương đồng với kết quả phân tích qua VISIA, hiệu quả cải thiện tiêm HA đạt mức tối đa tại tuần 4, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0.05$ ). Điều này cho thấy, sau một lần tiêm vi điểm BoNT và HA, mức độ cải thiện nếp nhăn của tiêm vi điểm BoNT có hiệu quả cao nhất ở tuần thứ 2 và cao có ý nghĩa thống kê hơn tiêm vi điểm HA không liên kết chéo tại tuần 1, 2, 4, 8 theo thang GAIS ( $p < 0.05$ ). Thêm vào đó, khảo sát

sự hài lòng khi tiêm HA cao nhất ở tuần thứ 4, trong khi sự hài lòng đối với BoNT cao nhất tại tuần 8 sau tiêm ( $p < 0.05$ ), sự hài lòng khi tiêm BoNT luôn cao hơn HA ở thời gian tuần 4 đến tuần 8 sau tiêm ( $p < 0.001$ ). Điều này cho thấy hiệu quả HA cho kết quả hài lòng sớm hơn BoNT, nhưng hiệu quả kéo dài ngắn hơn, từ đó đặt ra vấn đề về thời gian giữa hai lần tiêm HA nên ngắn hơn hoặc nên lặp lại sau 4 tuần, phù hợp với thiết kế liệu trình tiêm HA với sự lặp lại sau mỗi 2 - 4 tuần như khuyến cáo Magda Belmontesi [6].

Khảo sát lựa chọn thích chất tiêm: tại tuần thứ 4, người thích tiêm HA chiếm tỷ lệ cao nhất (45.2%). Có thể lý giải do hiệu quả tác dụng của HA sớm hơn BoNT. Tại tuần thứ 8, đa số lựa chọn yêu thích tiêm HA tại tuần 4 chuyển sang thích tiêm BoNT, tuy nhiên có 19.4% tiếp tục lựa chọn thích tiêm HA mặc dù họ vẫn thấy hiệu quả cải thiện nếp nhăn của bên tiêm BoNT nhiều hơn bên tiêm HA, những người này cho rằng họ thích sự mềm mịn, bề mặt da căng mượt của bên tiêm HA. Điều này có thể lý giải có thể do sự khác biệt về tình trạng da hoặc nhu cầu, sở thích cũng như vấn đề quan tâm làm đẹp của mỗi người là khác nhau.

Ngoài giới hạn về cỡ mẫu, thời gian theo dõi ngắn, cũng như chỉ tập trung đánh giá hiệu quả giảm nếp nhăn, nghiên cứu này chỉ ghi nhận và chưa đi sâu đánh giá các tác dụng khác của HA hoặc BoNT như: cải thiện cấu trúc da, sự mềm mượt, độ căng bóng, độ ẩm da, thu nhỏ lỗ chân lông... là hiệu quả khác giúp cải thiện bề mặt da, làm đẹp da của HA, BoNT. Việc đánh giá kết quả so sánh chỉ sau một lần tiêm vi điểm HA, BoNT cũng là mặt hạn chế của nghiên cứu. Sự tăng sinh collagen, cải thiện bề mặt cấu trúc da của HA [7], BoNT [8] tiếp tục một thời gian kéo dài sau đó, từ đó cải thiện cũng như ngăn ngừa nếp nhăn, với khuyến cáo nên tiêm HA lặp lại để có kết quả cải thiện tốt hơn.

## 5. KẾT LUẬN

Tiêm vi điểm BoNT, HA không liên kết chéo an toàn. Tất cả người tham gia nghiên cứu đều hài lòng với cả hai chất tiêm BoNT, HA.

Hiệu quả giảm nếp nhăn HA nhanh nhưng ngắn, có thể khuyến cáo làm đẹp hiệu quả nhanh, cần

tiêm nhắc lại với khoảng cách giữa hai lần tiêm là 2 - 4 tuần để duy trì, phát huy kết quả.

Tiêm vi điểm BoNT có hiệu quả giảm nếp nhăn nhỏ chậm nhưng kéo dài hơn HA, những người yêu thích sự cải thiện nếp nhăn nhỏ lựa chọn BoNT là một lựa chọn ưu thế.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The American Society of Plastic Surgeons (2020). "2020 Plastic Surgery Statistics Report". ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics, pp.5.
2. American Academy of Aesthetic Medicine (2009). "Mesotherapy - Training". Mesotherapy Worldwide.
3. G.Sivaganam G (2010). "Mesotherapy- The French connection". J Pharmacol Pharmacother, 1(1), pp.4-8.
4. Shao - Ping Chang MD, Hsiou-Hsin Tsai MD, Wei-Yu Chen MD, Woan-Ruoh Lee MD, Ping-Ling Chen, MPH PhD, and Tsung-Hsien Tsai MD (2008). "The wrinkles soothing effect on the middle and lower face by intradermal injection of botulinum toxin type A", Dermatologic surgeon, 47, pp.1287-1294.
5. Hao Nguyen Trong, Thao Vu Thi Phuong (2019). "The Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid Microinjection for Skin Rejuvenation in Vietnam", Journal of medical Sciences, 7(2), pp. 234-236.
6. Magda Belmontesi MD, Francesca De Angelis MD PhD, Carlo Di Greggio MD PhD and et, (2018). "Injectable Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid as a Skin Quality Booster: An Expert Panel Consensus", Journal of Drugs In Dermatology, 17(1), pp. 83-88.
7. Eleni Papakonstantinou, Michael Rothb & George Karakiulakisa (2012). "Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging", Dermato-Endocrinology, 4(3), pp. 253-258.
8. Sang Ha Oh MD, Young Lee, MD, Young-Joon Seo, MD, Jeung-Hoon Lee, MD, Jung D. Yang, MD Ho Y. Chung, MD, And Bung C. Cho MD (2012). "The Potential Effect of Botulinum Toxin Type A on Human Dermal Fibroblasts: An In Vitro Study", the American Society for Dermatologic Surgeon, pp.1-6.

DOI: 10.59715/pntjimp.2.1.23

## Kết quả sớm trong điều trị xuất huyết tiêu hóa không do tăng áp lực tĩnh mạch cửa bằng can thiệp nội mạch tại Bệnh viện Chợ Rẫy

Vũ Minh Ngọc<sup>1</sup>, Phạm Thy Thiên<sup>2</sup>, Nguyễn Công Minh<sup>2</sup>, Nguyễn Văn Việt Thành<sup>2</sup>, Trần Phùng Dũng Tiến<sup>1</sup>, Hồ Tấn Phát<sup>1</sup>, Phạm Văn Khiêm<sup>1</sup>, Trương Minh Giảng<sup>1</sup>, Trương Thế Hiệp<sup>1</sup>, Lê Thị Ngọc Hân<sup>1</sup>, Nguyễn Huỳnh Nhật Tuấn<sup>1</sup>, Lê Văn Khoa<sup>1</sup>, Phạm Đăng Tú<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Tiến Bảo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Chợ Rẫy

<sup>2</sup>Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

**Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của kỹ thuật can thiệp nút mạch trong điều trị xuất huyết tiêu hóa không do tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

**Phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả hàng loạt trường hợp các bệnh nhân bị xuất huyết tiêu hóa nhập viện tại bệnh viện Chợ Rẫy trong thời gian từ 2020 đến 2022

**Kết quả:** Nghiên cứu thực hiện trên 34 bệnh nhân (82% nam, 18% nữ; tuổi trung bình là 52). Kết quả nghiên cứu bao gồm vị trí mạch tổn thương, thành công kỹ thuật, các biến chứng sau phẫu thuật. Thành công kỹ thuật trong nghiên cứu là 100%. Đa số bệnh nhân có hình ảnh thoát mạch trên DSA (53%), vị trí mạch máu tổn thương ở động mạch vị tá tràng và nhánh hồi tràng là thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 26.5% với loét dạ dày tá tràng là nguyên nhân thường gặp nhất (23,5%). Nghiên cứu cho thấy XHTH trên và nút mạch không hoàn toàn là các yếu tố ảnh hưởng đến diễn tiến nặng sau can thiệp. Xuất huyết tái phát có thể đã xảy ra 5 trường hợp diễn tiến nặng trong thời gian theo dõi

**Kết luận:** Can thiệp nội mạch trong điều trị xuất huyết tiêu hóa ít xâm lấn, biến chứng, có tỉ lệ thành công cao. Vì vậy, đây là một thủ thuật an toàn, nhất là cho nhóm bệnh nhân lớn tuổi, có nhiều bệnh nền kết hợp đi kèm.

**Từ khóa:** Can thiệp nội mạch, xuất huyết tiêu hóa không do tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

### Abstract

#### Early results of the treatment of non - variceal gastrointestinal bleeding by transarterial embolization at choray hospital

**Objective:** To evaluate the efficacy and safety of embolization techniques in the treatment of non - variceal gastrointestinal bleeding

**Methods:** A retrospective cases series of patients with gastrointestinal bleeding admitted to Cho Ray hospital during the period from 2020 to 2022.

**Results:** The study was carried out on 34 patients (82% male, 18% female; mean age 52). The results of the study included the location of the damaged vessels, the technical success, and the complications after surgery. The technical success in the study was 100%. Most patients have peptic ulcer (23.5%), and extravasation on DSA (53%), vascular lesions in gastroduodenal artery and ileal branch are the most common (accounting for 26.5%). The study showed that the upper GI bleeding

**Ngày nhận bài:**

20/11/2022

**Ngày phân biện:**

20/12/2022

**Ngày đăng bài:**

20/01/2023

**Tác giả liên hệ:**

Vũ Minh Ngọc

**Email:**

ngocmvu@gmail.com

**ĐT:** 0919495081

and incomplete embolization are the factors affecting the progression of severity after intervention. Recurrent bleeding have occurred in 5 cases during follow - up

**Conclusion:** Endovascular intervention in the treatment of gastrointestinal bleeding is minimally invasive and complicated, with a high success rate. Therefore, this is a safe procedure, especially for elderly patients with many comorbidities.

**Keywords:** Endovascular intervention, gastrointestinal bleeding not due to portal hypertension

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chảy máu là nguyên nhân nhập viện phổ biến nhất từ bệnh đường tiêu hóa. Chụp mạch số hóa xóa nền (DSA) là một phương pháp mới hiện nay, với khả năng phát hiện vị trí xuất huyết và kết hợp kỹ thuật can thiệp nút mạch cầm máu, đây dần trở thành phương pháp được khuyến cáo, nhất là đối với những bệnh nhân xuất huyết lượng nhiều huyết động không ổn định, không đáp ứng với điều trị nội khoa, nội soi thất bại và có nhiều nguy cơ nếu phẫu thuật. Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân phải phẫu thuật khi nội soi thất bại lên đến 40%. Vì thế, kỹ thuật nút mạch hay can thiệp nội mạch (CTNM) ngày càng được nghiên cứu và chứng minh được hiệu quả.

Tại Việt Nam, can thiệp nội mạch điều trị XHTH đã được triển khai ở nhiều bệnh viện lớn. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu trong nước về hiệu quả của phương pháp này, đặc biệt là đối với XHTH dưới. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Đánh giá hiệu quả sớm của can thiệp nội mạch trong điều trị xuất huyết tiêu hóa không do tăng áp lực tĩnh mạch cửa” tại bệnh viện Chợ Rẫy.

## 2. PHƯƠNG PHÁP-ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu hồi cứu mô tả hàng loạt trường hợp các bệnh nhân bị xuất huyết tiêu hóa nhập viện tại bệnh viện Chợ Rẫy.

Tất cả bệnh nhân bị xuất huyết tiêu hóa và được điều trị bằng kỹ thuật can thiệp nội mạch.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Bệnh nhân được chẩn đoán xuất huyết tiêu hóa không do tăng áp lực tĩnh mạch cửa, được điều trị cầm máu bằng nội soi nhưng thất bại hoặc chống chỉ định với nội soi.

Bệnh nhân được chụp động mạch tạng số hóa xóa nền xác định có hình ảnh tăng sinh mạch máu, hình ảnh thoát mạch hoặc giả phình động mạch có liên quan đến vị trí xuất huyết tiêu hóa.

### Kỹ thuật

Chọc động mạch đùi phải và luồn ống thông vào lòng mạch. Tiến hành đưa ống thông (Liver, Yashiro, Shepherd Hook, Cobra...) 5F vào các nhánh động mạch tạng trong ổ bụng và tiến hành ghi hình chẩn đoán qua các thì (hướng sau trước, chất cản quang tan trong nước không ion hóa, tốc độ bơm 5 - 7ml/giây đối với động mạch thân tạng, động mạch mạc treo tràng trên, thể tích thuốc sử dụng khoảng 25 - 30ml. 2 - 3ml/giây đối với động mạch mạc treo tràng dưới, thể tích thuốc sử dụng khoảng 15 - 30ml. Trong quá trình chụp BN phải nín thở khoảng 10 - 15 giây.

Nếu có gợi ý về vùng xuất huyết trên hình DSA, những nhánh động mạch liên quan vùng đó sẽ được siêu chọn lọc bằng vi ống thông thông

Sử dụng các vật liệu nút mạch phù hợp.

Chụp kiểm tra qua ống thông sau nút mạch, đánh giá dấu hiệu xuất huyết sau nút mạch.

Thu thập số liệu

Đánh giá kết quả can thiệp nội mạch với tỉ lệ nút mạch thành công

Thành công kỹ thuật là tắc hoàn toàn các nhánh mạch có liên quan đến vùng xuất huyết và/hoặc không thấy dấu thoát mạch khi chụp chẩn đoán sau can thiệp

Biến chứng: được tính trong thời gian từ khi kết thúc thủ thuật đến khi bệnh nhân xuất viện .

Thành công về mặt lâm sàng (kết quả sớm): thời gian theo dõi từ lúc kết thúc thủ thuật nút mạch cho đến khi bệnh nhân xuất viện hoặc tử vong, xin về.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu gồm 34 bệnh nhân. Tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là 52. Tuổi nhỏ nhất 19 và lớn nhất là 95. Nam giới chiếm 82%, nữ giới chiếm 18%. Các bệnh nhân hầu hết có một bệnh nền (38.2%) và xuất huyết tiêu hóa trên thường gặp hơn (53%) so với xuất

huyết tiêu hóa dưới (44%). Có 1 trường hợp xuất huyết đồng thời trên và dưới ở bệnh nhân bị đa chấn thương, diễn tiến nặng.

Kết quả thủ thuật

Vị trí mạch máu tổn thương

**Bảng 1:** Vị trí mạch máu tổn thương

Vị trí mạch máu tổn thương	Số lượng	Tỷ lệ (%)
ĐM manh tràng	1	2,94%
Nhánh ĐM gan	6	17,65%
Nhánh ĐM lách	3	8,82%
Nhánh hồi tràng	9	26,47%
Nhánh MTTD	3	8,82%
Thượng vị nông P	1	2,94%
Thương vị trên dưới P	1	2,94%
Vị tá tràng	9	26,47%
Vị tá tràng + MTTD	1	2,94%
Tổng	34	100,00%

Vị trí mạch máu tổn thương ở động mạch vị tá tràng và nhánh hồi tràng là thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 26.5%. Các động mạch ít gặp (như động mạch manh tràng, thượng vị nông...) chiếm tỷ lệ bằng nhau 2.9%.

Nguyên nhân: Loét dạ dày tá tràng là nguyên nhân thường gặp nhất (23,5%). Dị dạng mạch và u ruột là hai nguyên nhân ít gặp nhất (5,9%).

**Bảng 2:** Nguyên nhân xuất huyết tiêu hóa

Nguyên nhân	Số lượng	Tỷ lệ
Bệnh nội	6	17,65%
Chấn thương	3	8,82%
Dị dạng mạch	2	5,88%
Không rõ	4	11,76%
Loét	8	23,53%
Sau mổ	5	14,71%
U ruột	2	5,88%
Viêm tụy	4	11,76%
Tổng	34	100,00%

Vật liệu can thiệp: Keo NBCA là thường dùng nhất (41,2%).

**Bảng 3:** Vật liệu can thiệp

Vật liệu can thiệp	Số lượng	Tỷ lệ
Coil	4	11,76%
Keo NBCA	14	41,18%
PVA	10	29,41%
Spongel	6	17,65%
Tổng	34	100,00%

Các yếu tố ảnh hưởng kết quả can thiệp

Phép kiểm chi bình phương giữa vị trí xuất huyết tiêu hóa và diễn tiến nặng sau can thiệp cho kết quả trị số  $p = 0.01 (< 0.05) \rightarrow$  XHTH trên có thể gây diễn tiến nặng sau can thiệp

Phép kiểm chi bình phương cho thấy không được nút mạch hoàn toàn có thể gây diễn tiến nặng ( $p = 0.015 < 0.05$ )

#### 4. BÀN LUẬN

Sự đa dạng về nguồn cung cấp máu, nguyên nhân và đặc điểm chảy máu đã dẫn đến sự khác biệt về hình ảnh và phương pháp điều trị thuyên tắc, vì vậy sự phân biệt giữa xuất huyết tiêu hóa trên và dưới là một yếu tố quan trọng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy xuất huyết tiêu hóa trên là loại xuất huyết tiêu hóa phổ biến nhất, chiếm 52,9%, xuất huyết tiêu hóa dưới là 44,2%. Các nghiên cứu khác như trong nghiên cứu của Lee và các cs năm 2022, xuất huyết tiêu hóa trên chiếm 47,5% (28/59 bệnh nhân) và xuất huyết tiêu hóa dưới chiếm 52,5% (31/ 59 bệnh nhân), trong đó chủ yếu bệnh nhân loét dạ dày tá tràng. Nghiên cứu của Fontana và cs năm 2021 [7] cho thấy 47% xuất huyết tiêu hóa trên (43/91 bệnh nhân) và 53% xuất huyết tiêu hóa dưới. Các loại xuất huyết tiêu hóa vị trí khác nhau có thể có nguyên nhân, yếu tố nguy cơ và chiến lược điều trị khác nhau. Các nghiên cứu về xuất huyết tiêu hóa dưới cho thấy tỷ lệ biến chứng thiếu máu cục bộ cao hơn liên quan đến mạng lưới nổi kém phát triển hơn.

Chụp mạch số hóa xóa nền (DSA) đã được chứng minh là một phương tiện hữu ích trong việc xác định vị trí chảy máu. Nghiên cứu chúng tôi cho thấy hình ảnh DSA trước can thiệp chủ yếu ghi nhận hình ảnh thoát mạch chiếm gần 53%, giả phình chiếm 26,5%. Trong đó, rò động tĩnh mạch và giả phình động mạch - tĩnh

mạch chiếm tỷ lệ thấp nhất, khoảng 3%. Nhìn chung các kết quả nghiên cứu trước đây đều cho thấy thoát mạch chiếm tỷ lệ cao nhất trong hình ảnh chụp mạch

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy can thiệp chủ yếu là tắc được hoàn toàn (85,3%), thành công về mặt kỹ thuật là 100%. Nghiên cứu chúng tôi chỉ đánh giá kết quả sớm, nên không đánh giá lâm sàng sau khoảng thời gian dài 30 ngày như các nghiên cứu khác. Tuy nhiên, các nghiên cứu trước đây cho thấy tỷ lệ thành công lâm sàng thấp so với tỷ lệ thành công kỹ thuật bởi các yếu tố khác nhau, chẳng hạn như chảy máu tái phát gây ra do thuyên tắc không hoàn toàn, tái xuất huyết các tổn thương khác ở các mạch xung quanh không phải là mạch thuyên tắc và chảy máu tái phát do thiếu máu cục bộ sau thuyên tắc hoặc rối loạn đông máu. Sau can thiệp điều trị chảy máu đường tiêu hóa cấp, chúng ta cần theo dõi hậu phẫu cẩn thận ngay cả sau khi đã thành công về mặt kỹ thuật. Rối loạn đông máu là một yếu tố góp phần đáng kể vào tăng nguy cơ chảy máu tái phát

Nhiều nghiên cứu trước đây đã báo cáo tỷ lệ thành công kỹ thuật cao khoảng 90% đến 100%. [11]. Một nghiên cứu khác của Extrat và cs (2022) [6] cũng có tỷ lệ thành công về mặt kỹ thuật là 100% (68/68 trường hợp). Trong nghiên cứu của Fontana và cs [7], tỷ lệ thành công về mặt kỹ thuật và thành công về mặt lâm sàng lần lượt là 81,3% và 89,0%. Ngoài ra, nghiên cứu của Erikssons và các cs (2008) [5] cho thấy tỷ lệ tử vong sau 30 ngày trên bệnh nhân can thiệp mạch là 3%, trong khi đó nhóm bệnh nhân điều trị phẫu thuật là 14%. Tóm lại, theo các nghiên cứu trong y văn cho thấy tỷ lệ thành công của can thiệp điều trị xuất huyết tiêu hóa nhìn chung là cao (trên 80%).

Kết quả nghiên cứu cho thấy vị trí mạch máu bị tổn thương ở nhánh động mạch vị tá tràng phổ biến nhất chiếm 29,4%, theo sau là các nhánh hồi tràng chiếm 26,5%. Một số các nghiên cứu khác như Fontana và cs (2021) [7] nhận thấy vị trí nguồn chảy máu trong xuất huyết tiêu hóa trên thường gặp nhất là ở động mạch vị tá tràng, chiếm 39,6% (36/91 trường hợp), theo sau là động mạch mạc treo tràng trên (32,9%), động mạch mạc treo tràng dưới (19,7%) và động mạch vị trái (7,7%). Nghiên cứu của Extrat và

cs (2022) [6] với 63,2% thuyên tắc động mạch vị tá tràng. Các nghiên cứu của Shi và Lee [12] cũng cho kết quả tương tự với động mạch thường gặp nhất là động mạch vị tá tràng, với kết quả lần lượt là 34,6% và 37,8%

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện với keo NBCA chiếm tỷ lệ cao nhất nhất (41,2%), theo sau là PVA (29,4%), vật liệu ít dùng nhất là coils (11,7%). Sự khác biệt trong lựa chọn các vật liệu trong các nghiên cứu là do chọn vật liệu nút mạch phụ thuộc vào vị trí xuất huyết, nguyên nhân bệnh, tình trạng đông cầm máu và kinh nghiệm của phẫu thuật viên. Tuy nhiên, việc lựa chọn các tác nhân thuyên tắc tốt nhất vẫn còn gây tranh cãi. Với trường hợp dùng vật liệu coils sẽ giúp dễ thao tác, phẫu thuật viên có thể đặt chính xác vị trí mục tiêu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nguyên nhân thường gặp gây xuất huyết là tổn thương do loét dạ dày tá tràng chiếm tỷ lệ 23,5%, theo sau là bệnh nhân có bệnh lý nội khoa hay có tiền căn phẫu thuật trước đó, lần lượt là 17,6% và 14,7%. Một số các nguyên nhân khác như dị dạng mạch, u, chấn thương chiếm tỷ lệ thấp hơn. Loét ở đường tiêu hóa là một nguyên nhân thường gặp của tình trạng xuất huyết tiêu hóa. Một số các nghiên cứu như Extrat và cs (2022) [6] nhận thấy nguyên nhân xuất huyết tiêu hóa do loét chiếm tỷ lệ 50% (34/68 trường hợp) và sau phẫu thuật 20,6% (14/68 trường hợp). Nghiên cứu khác của Eriksson và cs [5] cho thấy loét tá tràng chiếm tỷ lệ 83 % trong nhóm bệnh nhân can thiệp mạch.

Diễn tiến nặng là xảy ra các biến chứng nặng sau can thiệp như chảy máu tái phát, thiếu máu ruột... Một số nguyên nhân tử vong sớm sau can thiệp như suy thận cấp, nhiễm trùng, suy đa cơ quan và chảy máu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu điều trị thành công, không có diễn tiến nặng sau can thiệp chiếm tỷ lệ 85,3%. Nghiên cứu cũng cho thấy mối tương quan giữa kết quả can thiệp không tắc hoàn toàn mạch và vị trí xuất huyết tiêu hóa với diễn tiến nặng sau can thiệp. Điều này cho thấy can thiệp có hiệu quả trong việc ngăn ngừa tiến triển nặng ở hầu hết các bệnh nhân. Có 5 trường hợp là diễn tiến nặng tử vong sau can thiệp, tuy nhiên nguyên nhân tử vong do bệnh nền trước đó và chấn thương đa cơ quan.

Nhiều yếu tố góp phần gây tử vong sau TAE, bao gồm tuổi già, nhiễm trùng huyết, phẫu thuật lớn gần đây, bệnh đi kèm, bệnh ác tính. Vì nghiên cứu của chúng tôi chỉ dùng hồ sơ để hồi cứu, đánh giá kết quả điều trị sớm của bệnh nhân trong lần nhập viện có can thiệp, kết quả là hầu hết bệnh nhân đều ổn định và xuất viện sau 1 tuần, không đánh giá thành công về mặt lâm sàng sau 30 ngày.

## 5. KẾT LUẬN

Can thiệp nội mạch trong điều trị xuất huyết tiêu hóa ít xâm lấn, biến chứng, có tỉ lệ thành công cao. Vì vậy, đây là một thủ thuật an toàn, nhất là cho nhóm bệnh nhân lớn tuổi, có nhiều bệnh nền kết hợp đi kèm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aina Rima, Oliva Vincent L, Therasse Éric, et al. (2001), “Arterial embolotherapy for upper gastrointestinal hemorrhage: outcome assessment”, *J Journal of Vascular Interventional Radiology*, Vol 12(2), pp. 195-200.
2. Ali Muhammad, Ul Haq Tanveer, Salam Basit, et al. (2013), “Treatment of nonvariceal gastrointestinal hemorrhage by transcatheter embolization”, *Radiology research and practice*, Vol 2013, pp. 1-7.
3. Bua - ngam C; Norasetsingh J; Treesit T; Efficacy of emergency transarterial embolization in acute lower gastrointestinal bleeding: A single - center experience. *Diagn. Interv. Imaging* 2017, 98, 499-505.
4. Charbonnet Pierre, Toman Jaroslava, Bühler L, et al. (2005), “Treatment of gastrointestinal hemorrhage”, *J Abdominal imaging*, Vol 30(6), pp. 719-726
5. Eriksson LG, Ljungdahl M, Sundbom M et al. Transcatheter arterial embolization versus surgery in the treatment of upper gastrointestinal bleeding after therapeutic endoscopy failure. *J Vasc Interv Radiol*. 2008 Oct;19(10):1413-8
6. ExtratC; GrangeS; MayaudA et al, Transarterial Embolizationfor Active Gastrointestinal Bleeding: Predictors of Early Mortality and Early Rebleeding.*J.Pers. Med.*2022,12, 1856.
7. Fontana, F.; Piacentino, F.; Ossola, C.; Coppola, A.; Curti, M.; Macchi, E.; De Marchi, G.; Floridi, C.; Ierardi, A.M.; Carrafiello, G.; et al. Transcatheter Arterial Embolization in Acute Non-Variceal Gastrointestinal Bleedings: A Ten-Year Single - Center Experience in 91 Patients and Review of the Literature. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 4979
8. Gómez S Quiroga, Lafuente M Pérez, Abadia M Abu-Suboh, et al. (2011), “Gastrointestinal bleeding: the role of radiology”, *J Radiology*, Vol 53(5), pp. 406-420.
9. Hearnshaw Sarah A, Logan Richard FA, Lowe Derek, et al. (2011), “Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit”, *J Gut*, Vol 60(10), pp. 1327-1335.
10. Kim PH, Tsauo J, Shin JH, Yun SC. Transcatheter arterial embolization of gastrointestinal bleeding with N - Butyl cyanoacrylate: a systematic review and meta - analysis of safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:522–31.e525
11. Kwon Joon Ho, Kim Man - Deuk, Han Kichang, et al. (2019), “Transcatheter arterial embolisation for acute lower gastrointestinal haemorrhage: a single - centre study”, *J European radiology*, Vol 29(1), pp. 57-67.
12. Lee Han Hee, Park Jae Myung, Chun Ho Jong, et al. (2015), “Transcatheter arterial embolization for endoscopically unmanageable non - variceal upper gastrointestinal bleeding”, *J Scandinavian journal of gastroenterology*, Vol 50(7), pp. 809-815.
13. Lee S, Kim T, Han SC, Pak H, Jeon HH. Transcatheter arterial embolization for gastrointestinal bleeding: clinical outcomes and prognostic factors predicting mortality. *Medicine*. 2022;101:31

DOI: 10.59715/pntjimp.2.1.24

## Nhân một trường hợp xoắn u lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng tại Bệnh viện Hùng Vương

Nguyễn Xuân Vũ<sup>1</sup>, Nguyễn Minh Hiền<sup>2</sup>, Phùng Hương Giang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Phó trưởng Bộ môn Sản Phụ khoa - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>Bác sĩ nội trú, Bộ môn Sản Phụ khoa - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>3</sup>Học viên chuyên khoa, Bộ môn Sản Phụ khoa - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

Xoắn u nang lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng là một thể bệnh rất hiếm gặp, xuất hiện ở phụ nữ trẻ là chủ yếu. Chẩn đoán còn gặp rất nhiều khó khăn do triệu chứng lâm sàng có sự chồng lấp giữa bệnh lý lạc nội mạc tử cung và xoắn phần phụ. Chúng tôi báo cáo 1 trường hợp bệnh nhân nữ, 20 tuổi, chưa quan hệ tình dục, đau hố chậu phải kèm buồn nôn, trên siêu âm có nang lạc nội mạc tử cung buồng trứng phải phù nề, whirlpool (+). Bệnh nhân được phẫu thuật nội soi tháo xoắn và bóc u nang buồng trứng. Kết quả giải phẫu bệnh: nang lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng phải.

**Từ khóa:** Lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng; Xoắn phần phụ.

### Abstract

#### A case report: Torsion of ovarian endometrioma at Hung Vuong hospital

Ovarian torsion with endometrioma is rare but especially occurs in young women. Because of the alike symptoms between endometrioma and ovarian torsion, the diagnosis is challenging. We report a 20 - year - old, virgin woman with right lower pelvic pain. Abdominal ultrasonography showed an endometrioma cyst with edema tissue, a whirlpool sign of twisted vascular pedicle. The patient underwent a laparoscopy to retwist right ovarian torsion. Histopathological results a confirmed ovarian endometrioma.

**Keywords:** Ovarian endometrioma; Adnexal torsion.

Ngày nhận bài:

20/11/2022

Ngày phản biện:

12/12/2022

Ngày đăng bài:

20/01/2023

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Xuân Vũ

Email: bsxuanvu@pnt.

edu.vn

ĐT: 0989071439

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xoắn phần phụ là bệnh lý phổ biến thứ 5 trong cấp cứu phụ khoa, bao gồm xoắn buồng trứng bình thường hoặc bệnh lý, xoắn ống dẫn trứng, xoắn u nang ống dẫn trứng, hoặc sự kết hợp các tình trạng này. 30% các trường hợp xoắn phần phụ xảy ra ở phụ nữ dưới 20 tuổi [1]. Xoắn u nang buồng trứng xảy ra khi buồng trứng xoắn xung quanh các dây chằng giữ nó, dẫn đến sự tắc nghẽn đột ngột lưu lượng mạch máu nuôi. Nguy cơ bị xoắn tăng lên khi khối vùng chậu có kích thước > 5 cm [1]. Xoắn phần phụ ở thanh thiếu niên thường gặp nhất là xoắn u nang buồng trứng

chức năng, u quái lạnh tính và một tình trạng hiếm gặp hơn là xoắn u lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng. Vì tính chất dính của bản thân khối u cho nên u lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng rất ít khi bị xoắn, tuy nhiên những tổn thương không thể hồi phục của buồng trứng ảnh hưởng đáng kể đến tương lai sản khoa và sức khỏe của người bệnh, đặc biệt ở phụ nữ trẻ, cần bảo tồn chức năng sinh sản. Nhân một trường hợp phát hiện và xử trí kịp thời xoắn u lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng tại Bệnh viện Hùng Vương, chúng tôi xin báo cáo ca bệnh và đi kèm qua một vài thông tin y văn giúp chẩn đoán sớm và xử trí kịp thời.

## 2. TÓM TẮT BỆNH ÁN

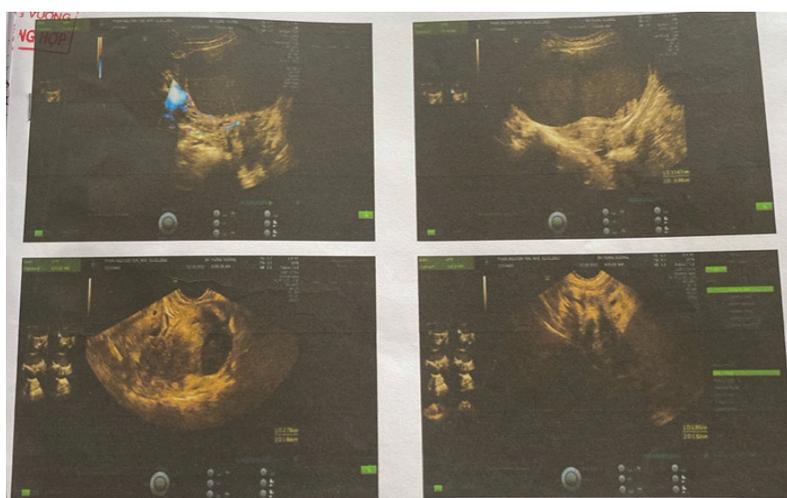
Bệnh nhân nữ, 20 tuổi, chưa quan hệ tình dục. Tiền căn: đau vùng hố chậu phải 1 tháng, kinh nguyệt đều 30 ngày, hành kinh 5 - 7 ngày, lượng vừa, không thống kinh, kinh lần cuối 13/09/2022. Vào viện vì đau hố chậu phải giờ thứ 4, đau xuất hiện đột ngột, đau liên tục tăng dần, kèm buồn nôn, không sốt, không ra huyết âm đạo. Trước khi đến bệnh viện Hùng Vương, không ghi nhận bệnh nhân khám tại các cơ sở y tế khác.

Khám: Bệnh nhân tỉnh, thể trạng gầy, BMI 17.97 kg/m<sup>2</sup>. Mạch 92 lần/phút, huyết áp: 120/80 mmHg. Bụng mềm, không chướng, ấn đau hố chậu phải, không đề kháng. Âm hộ bình thường, màng trinh không rách. Thăm trực tràng: có khối phần phụ phải, kích thước khoảng 10 x 8 cm, cao ngang rốn, mật độ chắc, di động kém, ấn đau, túi cùng mềm.

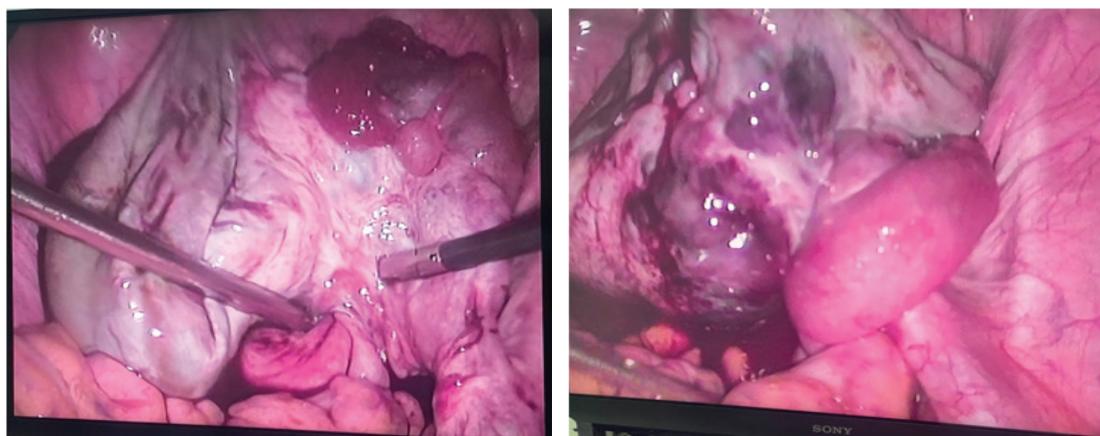
Cận lâm sàng: Siêu âm bụng: phần phụ phải có cấu trúc nang phần âm kém, dạng kính mờ, kích thước 136 x 69 x 116 mm, hai thùy, tăng sinh ít mạch máu, bờ đều, không phần đặc, bên cạnh có phần âm hỗn hợp, dấu whirlpool (+), dịch cạnh u 10 mm. Xét nghiệm: WBC 11.600/uL, Neu 84.7%, b-hCG 0.2 IU/L, CA125 134 IU/ml, HE4 64.9 pmol/L, AFP 1.42 ng/mL.

Chẩn đoán: Theo dõi xoắn nang lạc nội mạc buồng trứng phải.

Điều trị: Phẫu thuật nội soi tháo xoắn và bóc u nang buồng trứng. Quá trình phẫu thuật ghi nhận buồng trứng phải có khối u kích thước 13 x 13 x 10 cm chứa 2 thùy, xoắn cuống buồng trứng phải 2 vòng. Tháo xoắn, buồng trứng phải hồng, ống dẫn trứng phải phù nề, còn hồng. Bóc u nang buồng trứng phải, vỡ u lúc bóc, chảy dịch màu socola, máu mất khoảng 200 ml. Kết quả giải phẫu bệnh: nang lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng phải.



Hình 1. Siêu âm Doppler phụ khoa



Hình 2. U lạc nội mạc tử cung xoắn trong lúc phẫu thuật nội soi

### 3. BÀN LUẬN

#### 1. Dịch tễ

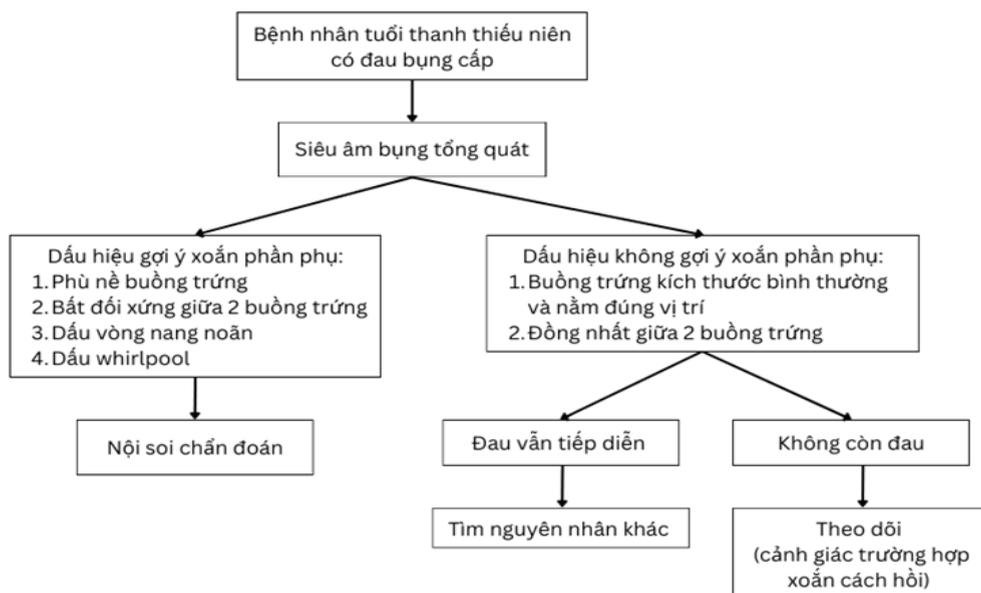
Lạc nội mạc tử cung là bệnh lý mãn tính, với sự hiện diện của mô nội mạc tử cung bên ngoài buồng tử cung. Các tổn thương có thể nằm trên bề mặt hoặc thâm nhiễm sâu, dẫn đến sự phá hủy mô buồng trứng, gây dính hoặc tạo nang lạc nội mạc hay còn gọi nang dịch socola. Tỷ lệ u lạc nội mạc buồng trứng chiếm 17 - 44% trên tổng số người bệnh có lạc nội mạc tử cung [2, 3]. Y văn ghi nhận rất hiếm các trường hợp u lạc nội mạc tử cung xoắn vì tính chất dính vào thành chậu, vào các mô xung quanh của khối u. Theo Hua và cs (2019), đã ghi nhận 6 bài báo ở Trung Quốc về 7 trường hợp xoắn phần phụ trong thai kỳ có liên quan đến u nang lạc nội mạc

tử cung [4]. Eléonore Gbary Lagaud (2022) cũng đã ghi nhận 1 trường hợp tại bệnh viện Angré, Bờ Biển Ngà [5].

#### 2. Chẩn đoán

Tính chất cơ bản của u lạc tuyến là dính vùng chậu, nên việc xoắn u lạc tuyến rất hiếm xảy ra, đồng thời triệu chứng đau bụng, đau vùng chậu đều là triệu chứng thường gặp của cả hai bệnh lý xoắn buồng trứng và bệnh lạc nội mạc tử cung. Do đó, tình huống hiếm gặp này gây khó khăn trong việc chẩn đoán.

Theo ACOG (2019), không có bất cứ tiêu chuẩn lâm sàng hay hình ảnh học nào đủ khả năng để chẩn đoán xoắn phần phụ, do đó, ở độ tuổi sinh sản, khi nghi ngờ xoắn phần phụ trên lâm sàng dựa vào triệu chứng đau bụng cấp và hình ảnh học cần nội soi chẩn đoán cấp cứu.



**Hình 3.** Chẩn đoán và xử trí xoắn phần phụ ở tuổi thanh thiếu niên [1]

Theo nghiên cứu thuần tập hồi cứu của Dafna tại Israel (2019), đánh giá tỷ lệ u buồng trứng xoắn trên bệnh nhân có u lạc nội mạc tử cung từ năm 1990 - 2015 [6], ghi nhận tổng cộng có 225 cuộc phẫu thuật nang lạc nội mạc tử cung, đã được chẩn đoán bằng mô học, trong đó có 174 trường hợp được phẫu thuật chương trình, 51 trường hợp mổ cấp cứu. Tiêu chuẩn mổ cấp cứu của tác giả dựa trên triệu chứng đau bụng cấp nghi ngờ xoắn phần phụ. Tuy nhiên, không ghi nhận trường hợp xoắn phần phụ trong những trường hợp phẫu thuật cấp cứu. Tác giả nhận định rằng nguy cơ xoắn phần phụ

rất thấp ở bệnh nhân có đau bụng cấp và nghi ngờ có u nang lạc nội mạc tử cung, và nên thực hiện thêm xét nghiệm để đánh giá bệnh nhân một cách tối ưu.

Theo khuyến cáo của JOGC (2016) và ACOG (2021) đều đồng thuận về việc sử dụng hình ảnh học, đặc biệt là siêu âm Doppler, là phương tiện đầu tay để hỗ trợ chẩn đoán xoắn buồng trứng [10]. Các dấu hiệu siêu âm nhận biết xoắn: dấu hiệu xoáy nước (whirlpool sign), phù nề mô đệm buồng trứng, mất tín hiệu dòng chảy trên siêu âm Doppler và dịch ổ bụng. Dấu hiệu xoáy nước rất đặc hiệu nhưng dấu hiệu này khó tìm thấy

trên siêu âm bụng. Theo B Wattar và cs (2021) đã thực hiện một nghiên cứu tổng quan và phân tích hệ thống ghi nhận siêu âm thang xám ngả bụng phát hiện dấu hiệu xoắn có độ nhạy 79% và độ đặc hiệu 76%, tỉ số khả dĩ (likelihood ratio - LR) âm 0.29 và khả dĩ dương 4.35, tỉ lệ dương giả cao của siêu âm ngả bụng liên quan đến tỉ lệ phẫu thuật trắng, hay nói cách khác không có dấu hiệu xoắn phần phụ thực sự khi nội soi chẩn đoán.

Siêu âm Doppler cho giá trị tương tự về độ nhạy và độ đặc hiệu như siêu âm không Doppler, 80% và 88% [8]. Siêu âm ngả âm đạo cho kết quả giá trị tiên đoán dương (positive predictive value - PPV) cao hơn, 94% [10], nhưng không thể thực hiện ở trường hợp của chúng tôi.

Một nghiên cứu tổng quan và phân tích hệ thống khác được thực hiện năm 2022, ghi nhận kết quả như sau:

**Bảng 1:** Giá trị của các dấu hiệu xoắn trên siêu âm [11]

	<b>Độ nhạy (sensitivity)</b>	<b>Độ đặc hiệu (specificity)</b>	<b>Giá trị tiên đoán dương (LR+)</b>	<b>Giá trị tiên đoán âm (LR-)</b>
Phù nề mô đệm buồng trứng	58%	86%	4.00	0.49
Khối u phần phụ	69%	43%	1.30	0.67
Dấu xoáy nước	65%	92%	8.00	0.38
Mất tín hiệu Doppler	53%	95%	11.00	0.49
Dịch ổ bụng	55%	69%	1.70	0.66

Dựa trên bảng 1, mất tín hiệu Doppler là một dấu hiệu có độ tin cậy cao, với tỉ số khả dĩ dương 11.0 (> 10), tuy nhiên rất khó để phát hiện dấu hiệu này trên thực tế lâm sàng. Một nghiên cứu khác đã báo cáo có 60% trường hợp xoắn phần phụ có dòng chảy mạch máu bình thường trên Doppler [9], như vậy không được loại trừ xoắn phần phụ khi siêu âm vẫn còn tín hiệu dòng chảy.

Bên cạnh siêu âm, CT và MRI cũng được cân nhắc trong việc chẩn đoán xoắn phần phụ. CT có độ nhạy dao động 74 - 95% và độ đặc hiệu 80 - 90%, MRI có độ nhạy 81% và độ đặc hiệu 91% [8]. Cả CT và MRI không thể dùng đánh giá mạch máu của buồng trứng, và giá thành mắc hơn so với siêu âm, siêu âm vẫn được xem là hình ảnh học chọn lựa trong việc đánh giá

xoắn phần phụ cho đến thời điểm hiện tại.

Tóm lại, độ chính xác của siêu âm khi phát hiện một khối u phần phụ hoặc dịch ổ bụng khi nghi ngờ có xoắn phần phụ chỉ ở mức trung bình, trong khi dấu hiệu phù nề buồng trứng, dấu xoáy nước và mất tín hiệu Doppler có độ đặc hiệu cao. Độ nhạy của siêu âm còn tương đối thấp. Như vậy trong trường hợp bệnh nhân của chúng tôi đã may mắn phát hiện dấu hiệu xoáy nước và dấu hiệu phù nề mô đệm buồng trứng để xử trí kịp thời. Vậy trong trường hợp siêu âm không thể phát hiện 2 dấu hiệu này, cách thức nào giúp cho bệnh nhân được chẩn đoán xoắn buồng trứng sớm hơn?

Tác giả Karam và cộng sự (2020) đã đưa ra thang điểm giúp dự đoán xoắn phần phụ như sau:

**Bảng 2:** Tiêu chuẩn đánh giá xoắn phần phụ [12]

<b>Dấu hiệu</b>	<b>Điểm</b>
Đau bụng hoặc đau thắt lưng một bên đột ngột	15
Thời gian đau < 8 giờ	20
Nôn ói	20
Không có ra huyết âm đạo / không tăng bạch cầu	25
Nang buồng trứng > 5cm trên siêu âm	25
Nguy cơ xoắn cao: Tổng điểm > 60 Nguy cơ xoắn thấp: Tổng điểm ≤ 40	

Trường hợp bệnh nhân của chúng tôi có tổng điểm > 60, giúp bệnh nhân có khả năng được phẫu thuật sớm hơn. Tuy nhiên độ đặc hiệu để chẩn đoán xoắn phần phụ của thang điểm này chỉ có 40%, giá trị tiên đoán dương 72% và giá trị tiên đoán âm 33%, do đó thang điểm này vẫn không được khuyến cáo bởi các chuyên gia về sản phụ khoa, và cần thêm nghiên cứu để khẳng định giá trị.

ACOG (2021) kết luận sau khi cân nhắc giữa nguy cơ trải qua một cuộc mổ và việc bảo tồn buồng trứng, đặc biệt đối tượng thanh thiếu niên (10 - 19 tuổi), trường hợp bệnh nhân của chúng tôi 20 tuổi, nội soi ổ bụng âm tính là một xử trí có thể chấp nhận được [1].

#### 4. KẾT LUẬN

Lạc nội mạc tử cung là một bệnh phổ biến ở độ tuổi sinh sản và cần kế hoạch điều trị dựa trên từng cá thể. Tỷ lệ u lạc nội mạc buồng trứng chiếm 17 - 44% trên tổng số người bệnh có lạc nội mạc tử cung. Tuy nhiên do đặc điểm của u lạc nội mạc buồng trứng được lót bằng các tuyến và mô nội mạc tử cung dính và chứa nhiều mô xơ hơn, khiến chúng thường dính vào các khu vực xung quanh. Vì vậy nang lạc nội mạc buồng trứng rất hiếm khi xảy ra tình trạng xoắn. Ngoài ra triệu chứng thường gặp của xoắn u buồng trứng: đau vùng chậu, buồn nôn/nôn thường trùng lặp với bệnh lý u lạc nội mạc tử cung buồng trứng. Vì vậy tiếp cận và chẩn đoán bệnh cảnh xoắn u nang lạc nội mạc buồng trứng vẫn là một thách thức

Trên lâm sàng, chẩn đoán không chỉ đơn thuần dựa vào triệu chứng đau bụng cấp, cần có sự kết hợp của chẩn đoán hình ảnh được nhận định bởi bác sĩ giàu kinh nghiệm là chỉ điểm định hướng cho thể bệnh hiếm gặp này. Nội soi chẩn đoán sớm, mặc dù âm tính vẫn được xem là biện pháp tối ưu trong việc cố gắng bảo tồn buồng trứng.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adnexal Torsion in Adolescents: ACOG Committee Opinion No, 783. *Obstet Gynecol.* 2019;134(2):e56-e63.
2. Raffi F, Metwally M and Amer S. The

- impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3146–3154.
3. Celik HG, Dogan E, Okyay E, et al. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimullerian hormone levels. *Fertil Steril* 2012; 97: 1472–1478.
4. Hua, Dingchao & Zhao, Peng & Jiang, Lianyun. (2019). Torsion of ovarian endometrioma in pregnancy: a case report and review of the literature. *Tropical Doctor.* 49. 004947551984732. 10.1177/0049475519847327.
5. Eléonore Gbary Lagaud, Soh Koffi, Ramata Kouakou-Kouraogo, Privat Akobé, N’Golo Soro, et al. (2022) Complicated Endometrioma of Ovarian Torsion : A Case Report at the Teaching Hospital of Angre, Abidjan, Ivory Coast. *Journal of Gynecology Research Reviews & Reports.* SRC/JGRRR-171. DOI: doi.org/10.47363/JGRRR/2022(4)152
6. Dafna L, Ganer Herman H, Ginath S, et al. Comparison of Emergent and Elective Surgeries of Endometriomas: Is Adnexal Torsion a Concern?. *Isr Med Assoc J.* 2019;21(4):251-254.
7. Wilkinson C, Sanderson A. Adnexal torsion -- a multimodality imaging review. *Clin Radiol.* 2012;67(5):476-483. doi:10.1016/j.crad.2011.10.018
8. Wattar B, Rimmer M, Rogozinska E, Macmillian M, Khan KS, Al Wattar BH. Accuracy of imaging modalities for adnexal torsion: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2021 Jan;128(1):37-44. doi: 10.1111/1471-0528.16371. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32570294.
9. Sasaki KJ, Miller CE. Adnexal torsion: review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:196–202.
10. Kives S, Gascon S, Dubuc É, Van Eyk N. No. 341-Diagnosis and Management of Adnexal Torsion in Children, Adolescents, and Adults. *J Obstet Gynaecol Can.*

- 2017 Feb;39(2):82-90. doi: 10.1016/j.jogc.2016.10.001. PMID: 28241927.
11. Garde, I., Paredes, C., Ventura, L., Pascual, M.A., Ajossa, S., Guerriero, S., Vara, J., Linares, M. and Alcázar, J.L. (2022), Diagnostic accuracy of different ultrasound signs for detecting adnexal torsion: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Accepted Author Manuscript. <https://doi.org/10.1002/uog.24976>
12. Karam, H. , Khalid, B. , Lahcen, B. , Abderrahim, A. , Hamid, A. and Abderraouf, S. (2020) The Ovarian Torsion Can We Use a Predictive Score. *Open Access Library Journal*, 7, 1-12. doi: 10.4236/oalib.1106089.

## Báo cáo trường hợp

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.25

# Báo cáo trường hợp nhược cơ bẩm sinh do đột biến gen COLQ: đáp ứng tốt thuốc Salbutamol

Hoàng Ngọc Triệu

Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

## Tóm tắt

Các hội chứng nhược cơ bẩm sinh là một nhóm rối loạn hiếm gặp, không đồng nhất về kiểu gen và kiểu hình, gây ra bởi đột biến trong các gen mã hóa các protein khác nhau biểu lộ tại tiếp hợp thần kinh - cơ (synap).

Các dạng nhược cơ bẩm sinh hay gặp:

- Thiếu thụ thể acetylcholine (AChR) nguyên phát: thường gặp nhất, gây ra bởi đột biến di truyền lặn ở bất kỳ gen mã hoá tiểu đơn vị AChR (CHRNA, CHRNB, CHRND hoặc CHRNE); hầu hết xảy ra trong tiểu đơn vị epsilon (CHRNE)
- Các đột biến gen RAPSN, gây suy giảm khả năng phân cụm AChR
- Các đột biến gen COLQ, dẫn đến thiếu acetylcholinesterase ở màng tận cùng
- Các đột biến gen DOK7, làm bất thường sự trưởng thành và duy trì tại synap
- Các đột biến gen CHAT, gây khiếm khuyết acetyltransferase tiền synap
- Hội chứng kênh nhanh với việc mở nhanh kênh AChR, gây ra do đột biến trong các gen mã hóa tiểu đơn vị AChR (CHRNA, CHRNB, CHRND hoặc CHRNE)
- Hội chứng kênh chậm với thời gian mở kênh AChR kéo dài, cũng do đột biến trong các gen mã hóa tiểu đơn vị AChR (CHRNA, CHRNB, CHRND hoặc CHRNE).

Chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nhân nam 11 tuổi, lé mắt lúc nhỏ, khoảng 1 năm mỗi tay tăng lên sau khi viết, yếu 2 chân, té sau khi đi bộ 150m, nuốt khó, khó thở trong đợt bệnh sốt, test kích thích thần kinh lặp lại tần số 2Hz dương tính ở cơ gốc chi và ngón chi; kháng thể kháng thụ thể acetylcholine và kháng thể kháng MusK âm tính, xét nghiệm gen ghi nhận đột biến gen COLQ. Bệnh nhân uống Salbutamol 3 tuần đáp ứng rõ rệt, viết bài 10 phút không mỏi tay, đi lại trên 150m không mỏi và không yếu. Nhược cơ bẩm sinh là bệnh lý hiếm gặp gây ảnh hưởng nhiều đến chức năng vận động và hô hấp, điều trị dựa trên kết quả xét nghiệm gen giúp cải thiện rõ rệt triệu chứng.

**Từ khóa:** Nhược cơ bẩm sinh, COLQ, Salbutamol.

## Abstract

### A case report of Congenital Myasthenic Syndrome caused by mutation in the COLQ gene: response to Salbutamol

Congenital myasthenic syndromes are rare disorders, heterogeneous in genotype and phenotype, caused by mutations in genes encoding different proteins expressed at the neuromuscular junction (synaptic).

Most common type of congenital myasthenic syndromes:

- Primary acetylcholine receptor (AChR) deficiency, the most frequent type, is caused by recessive pathologic variants in any of the AChR subunit genes (CHRNA, CHRNB, CHRND, or CHRNE); most occur in the epsilon subunit (CHRNE) RAPSN genetic variants, causing impaired clustering of AChR.

**Ngày nhận bài:**

20/11/2022

**Ngày phân biện:**

20/12/2022

**Ngày đăng bài:**

20/01/2023

**Tác giả liên hệ:**

Hoàng Ngọc Triệu

**Email:**

trieuhn.pk@pnt.edu.vn

**ĐT:** 0973684879

- COLQ genetic variants, leading to endplate acetylcholinesterase deficiency
- DOK7 genetic variants, resulting in aberrant synaptic maturation and maintenance
- CHAT genetic variants, causing presynaptic defects in acetyltransferase
- Fast channel syndrome with abbreviated AChR channel opening, caused by variants in the AChR subunit genes (CHRNA, CHRNB, CHRND, or CHRNE)
- Slow channel syndrome with prolonged AChR channel opening, also caused by variants in the AChR subunit genes (CHRNA, CHRNB, CHRND, or CHRNE)

We report a case of an 11 - year - old male patient with strabismus when he was an infant. Since 2021, his hands have become fatigued during his writing and his lower limbs have become weak after walking 150m. In one episode of fever on October 2022, he felt difficulty swallowing and difficulty breathing. Repetitive nerve stimulation at a low frequency (2 Hz) shows a decremental response in proximal and distal muscles. Anti-acetylcholine receptor antibody and anti-MusK antibody were negative, the gene test noted mutations in the COLQ gene. He has taken Salbutamol for 3 weeks. The symptoms are improved clearly. He writes 10 minutes without fatigue, walking over 150m without fatigue and weakness. Congenital myasthenia gravis is a rare disease that decreases muscle strength and respiratory function. Treatment of congenital myasthenic syndromes based on genetic test results does improve symptoms significantly.

**Keywords:** Congenital Myasthenic Syndromes, COLQ, Salbutamol.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng nhược cơ bẩm sinh (Congenital Myasthenic Syndromes) là nguyên nhân hiếm gặp gây nhược cơ ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, không liên quan tự miễn [1]. Thường có sụp mi và liệt vận nhãn, yếu cơ kiểu dễ mỏi của các cơ ở chân tay. Yếu cơ hành não và cơ hô hấp là đặc điểm phổ biến trong các phân nhóm này. Các hội chứng nhược cơ bẩm sinh (CMS) có liên quan đến đột tử ở trẻ sơ sinh. Đối với hầu hết bệnh nhân, CMS cải thiện theo tuổi tác, nhưng có thể xảy ra các đợt cấp tự phát. Hoạt động gắng sức, bệnh sốt hoặc căng thẳng làm thúc đẩy các đợt cấp [2].

Chẩn đoán CMS nên được nghĩ đến khi có yếu cơ mắt và nhãn cầu, khởi phát từ khi sinh ra cho đến lúc nhỏ và tiền sử gia đình [3]. Tuy nhiên, một số loại CMS xuất hiện muộn hơn trong cuộc đời và một số xuất hiện với sự yếu cơ vòng đai gốc chi và không yếu cơ hành não [3 - 7].

Bệnh nhân đáp ứng với thuốc kháng men acetylcholinesterase cũng được xác lập chẩn đoán hội chứng nhược cơ bẩm sinh. Tuy nhiên trong một vài thể CMS như các đột biến gen DOK7, hội chứng kênh chậm và các đột biến gen

COLQ các triệu chứng có thể nặng lên khi dùng thuốc kháng men acetylcholinesterase [5]. Test kích thích thần kinh lặp đi lặp lại ở tần số thấp (2Hz) giúp chẩn đoán. Tuy nhiên, trẻ sơ sinh CMS do các đột biến gen CHAT cần kích thích kéo dài ở tần số cao hơn (10Hz). Xét nghiệm gen đích được chỉ định khi các đặc điểm kiểu hình gợi ý cụ thể đột biến gen [3]. Giải trình tự toàn bộ gen khi xét nghiệm di truyền đích không khả thi hoặc không thể chẩn đoán được [3, 5].

Việc điều trị CMS phụ thuộc vào từng dạng cụ thể. Theo dõi chức năng hô hấp đóng vai trò rất quan trọng vì tình trạng giảm thông khí có thể xảy ra ở tất cả các dạng CMS [5].

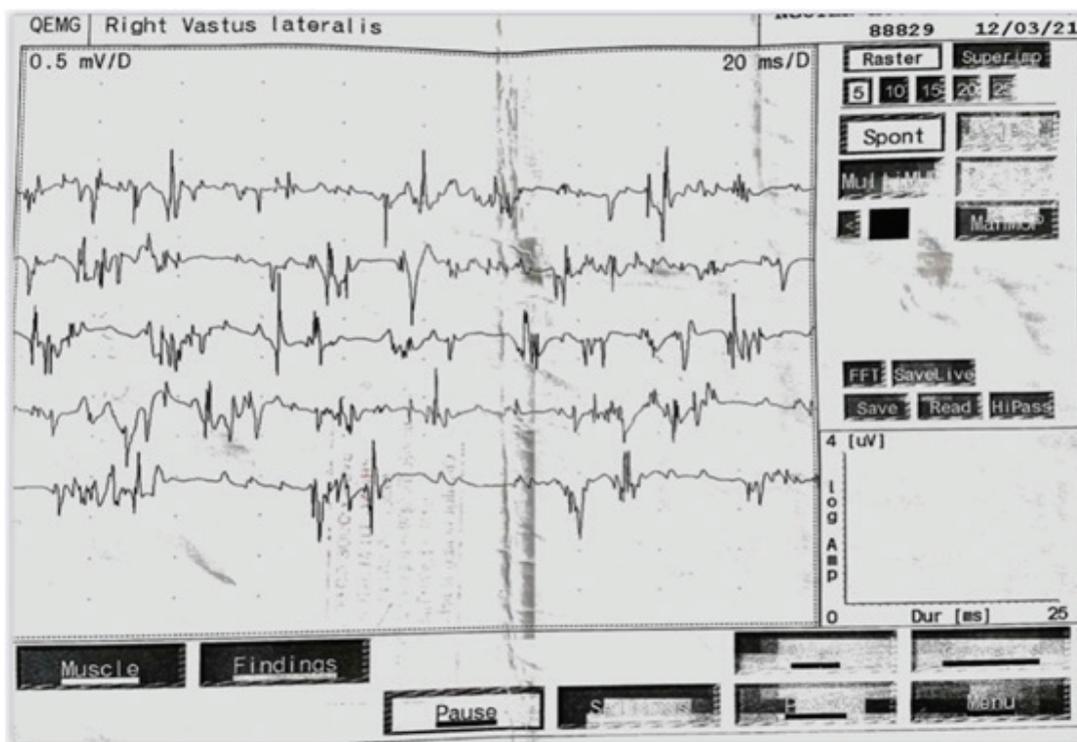
Nhân một trường hợp bệnh nhân hội chứng nhược cơ bẩm sinh do đột biến gen COLQ phát hiện yếu cơ lúc 10 tuổi ghi nhận đầu tiên tại bệnh viện Nhi đồng thành phố, chúng tôi bàn luận về vai trò của lâm sàng, cận lâm sàng, xét nghiệm gen trong chẩn đoán và điều trị nhược cơ bẩm sinh.

## 2. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

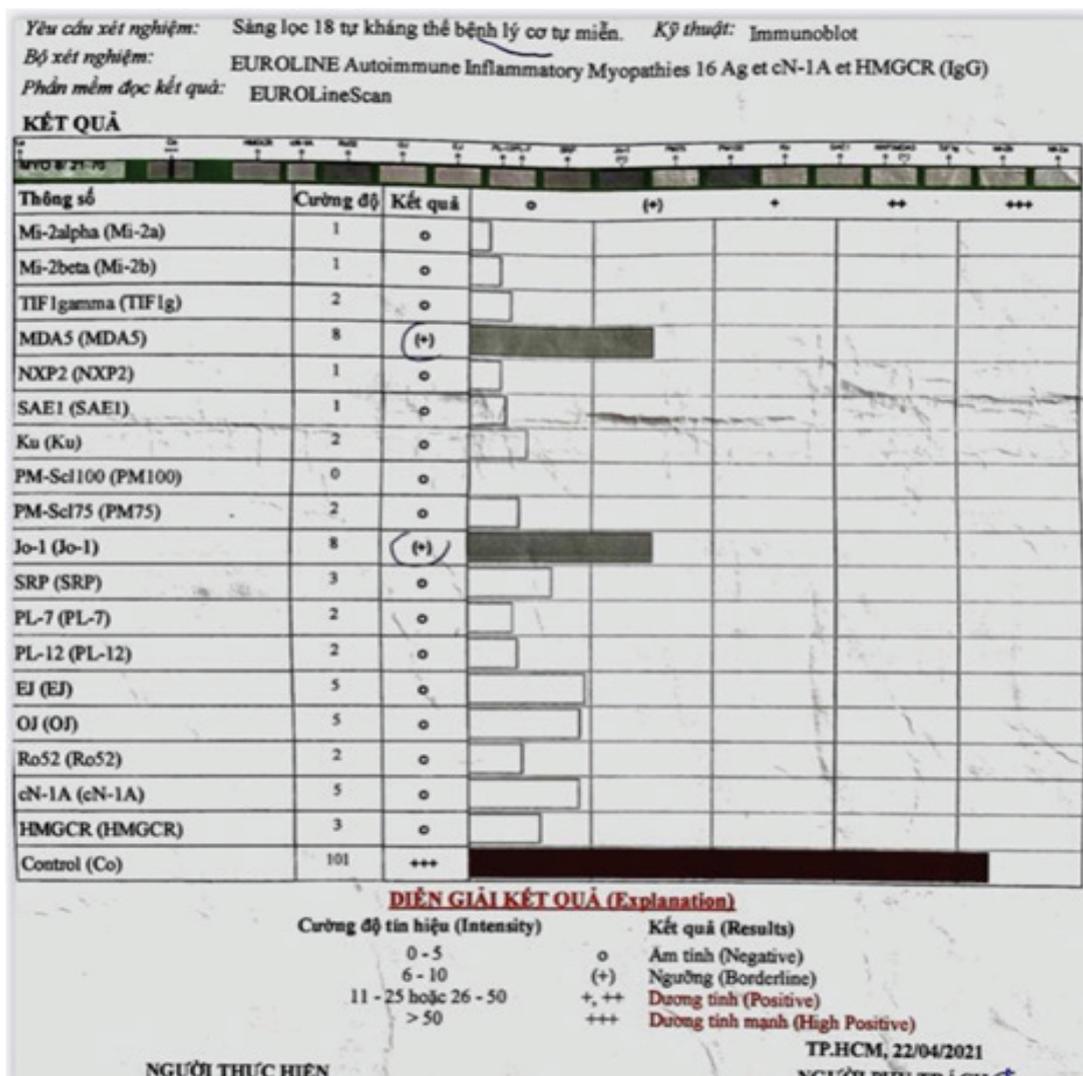
N. H. N bệnh nhân nam 11 tuổi, địa chỉ Bến Tre, thuận tay Phải.

Tháng 3/2021 bệnh nhân xuất hiện triệu chứng yếu môi tay khi viết bài khoảng 4 dòng, yếu 2 chân sau khi đi trên mặt phẳng ngang, sau khi đi được khoảng 150m bị té, không leo cầu thang được. Bệnh nhân đi khám ở phòng khám bệnh viện tuyến trên tại Thành phố Hồ Chí Minh cho làm xét nghiệm đo điện cơ, được chụp MRI não chẩn đoán bệnh cơ không điều trị đặc hiệu. 1 tháng sau lần khám đầu, bệnh nhân tái khám tại bệnh viện này vì triệu chứng nặng hơn và khó thở trong đợt bệnh sốt nhiễm trùng bệnh nhân được cho đo điện cơ ghi nhận hình ảnh bệnh cơ (hình 1). Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh cơ tiên phát cho làm xét nghiệm hô hấp ký, X-quang ngực, men cơ, xét nghiệm kháng thể bệnh cơ tự miễn (hình 2), chức năng tuyến giáp đều trong giới hạn bình thường. Bệnh nhân được cho làm xét nghiệm

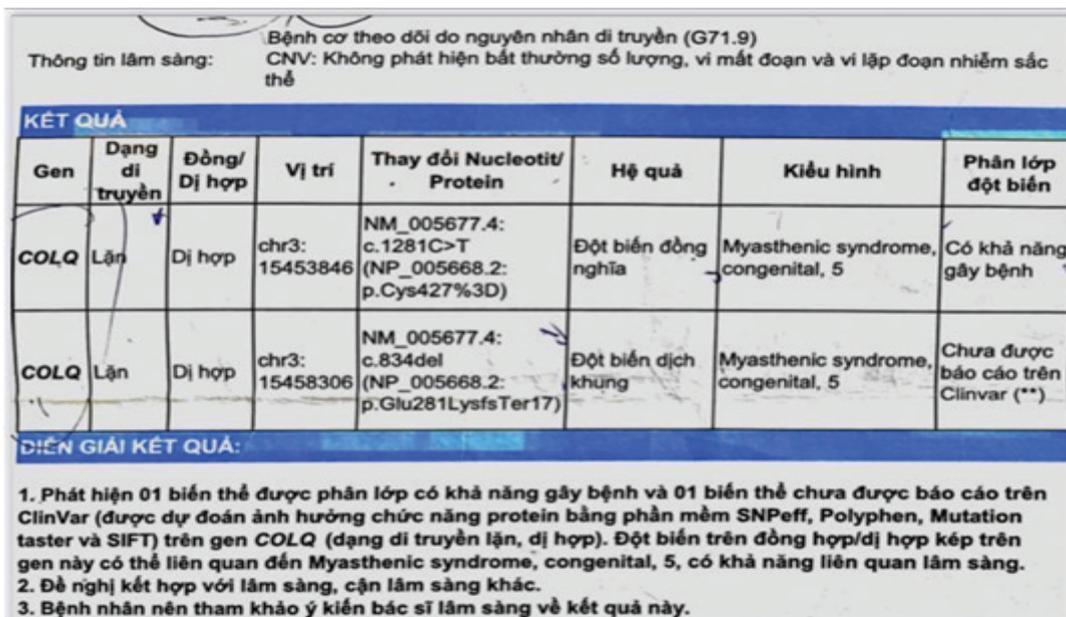
gen khảo sát 4500 gen gây bệnh đã được báo cáo tại Viện di truyền Y học với phương pháp ADN được tách chiết và được chuẩn bị thư viện giải trình tự bằng kit New England Biolabs (Hoa Kỳ). Các phân mảnh ADN trong vùng gen mục tiêu sẽ được làm giàu sử dụng mẫu dò đặc hiệu IDTDNA (Hoa Kỳ), sau đó được giải trình tự trên hệ thống giải trình tự thế hệ mới NextSeq, Illumina (Hoa Kỳ) với độ phủ trung bình khoảng 100 lần. Tối thiểu 95% vùng gen mục tiêu có độ phủ trên 10 lần. Kết quả giải trình tự sẽ so sánh với bộ gen tham chiếu GRCh38 để xác định biến thể di truyền. Kết quả xét nghiệm gen ghi nhận đột biến dị hợp tử kép trên gen COLQ trên nhiễm sắc thể số 3 (hình 3). Bệnh nhân được kết luận bệnh cơ - nhược cơ do căn nguyên gen và được giải thích không có bất cứ điều trị gì.



**Hình 1:** Điện cơ kim cho thấy hình ảnh các đơn vị thấp hẹp đa pha của bệnh cơ



Hình 2: Kết quả xét nghiệm bệnh viêm cơ miễn dịch âm tính



Hình 3: Kết quả xét nghiệm gen ghi nhận đột biến dị hợp kép trên gen COLQ tại nhiễm sắc thể số 3

Tháng 10/2022 bệnh nhi sốt, nuốt khó, thở mệt nhập viện địa phương được chẩn đoán suy hô hấp cấp - nhược cơ điều trị kháng sinh, methylprednisolone 0,5g/ngày trong 6 ngày, sau đó được cho xuất viện và chuyển khám thần kinh bệnh viện Nhi đồng thành phố.

Tháng 11/2022 bệnh nhân đến khám với chúng tôi tại Bệnh viện Nhi đồng thành phố với tình trạng yếu 2 chân sau khi đi lại trên mặt phẳng ngang đoạn ngắn khoảng 10m, viết bài khoảng 5 phút em bắt đầu mỏi và yếu tay. Chúng tôi khai thác lại bệnh sử và tiền căn nhận thấy yếu cơ dao động, yếu nặng sau gắng sức, khó thở tăng khi gắng sức; khám lâm sàng không ghi nhận yếu liệt dây sọ, không teo cơ, không phì đại bắp cơ, có sụp mi nhẹ (hình 4), sức cơ tứ chi góc chi 3/5, ngón chi 4/5, phản xạ gân cơ (2+), cảm giác bình thường, không có dấu tháp. Bệnh nhi được cho khảo sát lại điện cơ chuỗi kích thích thần kinh lặp lại tần số 2Hz

đương tính, điện cơ kim ghi nhận hình ảnh đơn vị vận động thấp, hẹp, đa pha, điện thế tự phát âm tính, điện thế đâm kim bình thường (hình 5), kháng thể kháng thụ thể acetylcholine âm tính, kháng thể kháng MuSK âm tính (bảng 1). Dựa trên các dấu hiệu lâm sàng, các cận lâm sàng được liệt kê trên bảng 1, cùng kết quả xét nghiệm gen đã có chúng tôi kết luận bệnh nhân bị Hội chứng nhược cơ bẩm sinh do đột biến gen COLQ. Bệnh nhân được khảo sát điện tim và siêu âm tim (bảng 1) trong giới hạn bình thường nên chúng tôi khởi đầu điều trị ngoại trú uống Salbutamol 6mg/ngày chia 3 lần trong 3 tuần. Sau 3 tuần điều trị em tái khám với các triệu chứng cải thiện rõ rệt: đi bộ 300m không yếu, leo cầu thang lên được 1 tầng lầu, viết được liên tục 1 trang vở không thấy mỏi, sức cơ vòng mi cải thiện (hình 4), sức cơ tứ chi cải thiện sức cơ tứ chi góc chi 4/5 - 5/5, ngón chi 4/5 - 5/5.

**Bảng 1:** Các kết quả cận lâm sàng quan trọng

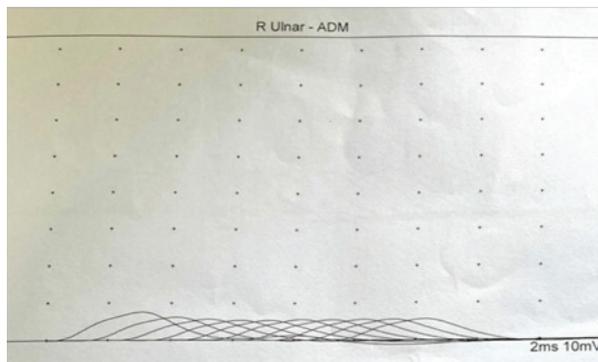
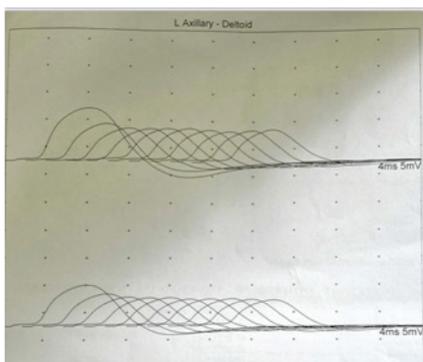
Xét nghiệm	Kết quả	Đơn vị	Giá trị bình thường
Kali	2,99	mmol/L	3,5 - 5,0
SGOT	24,39	U/L	0 - 60
SGPT	32,54	U/L	0 - 40
LDH	205,51	U/L	120 - 330
CKMB	25,65	U/L	< 24
CPK	43,8	U/L	24 - 180
Troponin I	0,0009	ug/L	< 2
FT3	5,67	pmol/L	3,7 - 8,6
FT4	20,32	pmol/L	9,0 - 25,7
TSH	1,053	uIU/mL	0,5 - 4,5
Kháng thể kháng thụ thể acetylcholine	< 0,01	nmol/L	< 0,5
Kháng thể kháng MuSK	< 0,02	nmol/L	< 0,02
Chức năng hô hấp	Hội chứng hạn chế nhẹ Không hội chứng tắc nghẽn, không đáp ứng test dẫn phế quản		
Điện tim	Nhịp xoang đều Tần số 95 lần/phút		
Siêu âm tim	Chức năng co bóp tim tốt		
X-quang ngực	Chưa ghi nhận bất thường		
MRI não	Chưa ghi nhận bất thường		

Trước điều trị

Sau điều trị



**Hình 4:** Hình ảnh bề rộng khe mi trước điều trị và sau điều trị sau 3 tuần cho thấy sự cải thiện bề rộng khe mi



Rep Stim							
Anatomy / Train	Rate Hz	Ampl. mV	Ampl 4-1 %	Fac Ampl %	Area mVms	Area 4-1 %	Fac Area %
<b>L Median - APB</b>							
Baseline	2	3.2	27.4	100	7.2	19.2	100
<b>R Ulnar - ADM</b>							
Baseline	2	7.6	26.9	100	24.3	31.9	100
<b>L Axillary - Deltoid</b>							
Baseline	2	9.2	38.3	100	63.1	45.6	100
Post Exercise @0:00	2	6.8	31.4	74.7	47.4	36.1	75.1

**Hình 5:** Test kích thích lặp lại liên tiếp tại cơ vùng vai trái và cơ dạng ngón út phải cho thấy suy giảm rõ rệt biên độ cơ cơ thứ 4 so với biên độ cơ cơ đầu tiên (> 10%)

### 3. BÀN LUẬN

Triệu chứng lâm sàng yếu cơ dao động trong ngày là kiểu yếu cơ đặc trưng của bệnh lý synap thần kinh cơ. Chẩn đoán CMS nên được nghĩ đến khi có yếu cơ mắt và nhãn cầu, khởi phát từ khi sinh ra cho đến lúc nhỏ và tiền sử gia đình [3]. Các triệu chứng thường biểu hiện ngay trong năm đầu. Tuy nhiên, một số loại CMS xuất hiện muộn hơn trong cuộc đời và một số xuất hiện với sự yếu cơ vòng đai gốc chi và không yếu cơ hành não [3 - 7].

Trường hợp lâm sàng của chúng tôi có thể đã khởi bệnh lúc nhỏ với lé mắt, 10 tuổi với yếu cơ tứ chi nổi trội, yếu cơ dao động trong ngày, yếu nặng dần sau khi vận động và sốt. Khi tiếp cận bệnh nhân yếu liệt cần trả lời được 5 câu hỏi: có thực sự yếu? yếu ở đâu? hoàn cảnh khởi phát? diễn tiến bệnh? các triệu chứng đi kèm? Hỏi bệnh sử và thăm khám lâm sàng một cách

hệ thống 5 bước này trong quá trình thực hành lâm sàng giúp các bác sĩ thần kinh tránh bỏ sót chẩn đoán. Bệnh nhân được khám tại bệnh viện tuyến trên bởi bác sĩ thần kinh nhi nhưng vẫn tồn tại những cách tiếp cận thực sự chưa hiệu quả. Điều này cho thấy tiếp cận bệnh nhân yếu liệt vẫn còn là một thách thức trên lâm sàng đối với các bác sĩ thần kinh.

Test kích thích thần kinh lặp đi lặp lại ở tần số thấp (2Hz) giúp chẩn đoán. Trên bệnh nhân của chúng tôi, điện cơ test kích thích thần kinh lặp lại tần số thấp 2Hz đã cho thấy sự suy giảm rõ rệt, điện cơ kim ghi nhận hình ảnh đơn vị vận động kiểu bệnh cơ nhỏ, điện thế tự phát âm tính, điện thế đâm kim bình thường. Hình ảnh điện cơ phù hợp với hội chứng nhược cơ bẩm sinh [1]. Hội chứng nhược cơ bẩm sinh gây nhược cơ ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, không liên quan tự miễn. Bệnh nhân của chúng tôi đã được

cho làm xét nghiệm kháng thể kháng thụ thể acetylcholine âm tính, kháng thể kháng MusK âm tính.

Chẩn đoán di truyền xác định rất hữu ích để hướng dẫn điều trị, tiên lượng và tư vấn di truyền [3, 5]. Xét nghiệm gen đích được chỉ định khi các đặc điểm kiểu hình gợi ý cụ thể đột biến gen [3]. Giải trình tự toàn bộ gen khi xét nghiệm di truyền đích không khả thi hoặc không thể chẩn đoán được [3, 5]. Bệnh nhân khi đến với chúng tôi đã được làm xét nghiệm gen khảo sát 4500 gen gây bệnh đã được báo cáo và kết quả ghi nhận đột biến gen COLQ. Nếu tiếp cận bệnh nhân những ngày đầu chúng tôi sẽ cho khảo sát 17 gen gây ra hội chứng nhược cơ bẩm sinh. Phân tích lâm sàng, cận lâm sàng để chọn lựa những gói xét nghiệm gen phù hợp sẽ tăng khả năng chẩn đoán bệnh và tiết kiệm chi phí cho bệnh nhân.

Kết quả xét nghiệm gen ở bệnh nhân chúng tôi ghi nhận 2 đột biến gen COLQ trên nhiễm sắc thể số 3. Ở vị trí đột biến đầu tiên là đột biến đồng nghĩa, tức là thay đổi nucleotide nhưng không làm thay đổi amino acid. Trường hợp đột biến gen COLQ này thuộc nhóm được báo cáo có khả năng gây bệnh cao trên ClinVar. Ở vị trí đột biến thứ 2, ghi nhận đột biến dịch khung được dự đoán ảnh hưởng chức năng protein. Biến thể thứ 2 này chưa được báo cáo trên ClinVar. Một số biến thể chưa có nhiều bằng chứng về lâm sàng và nghiên cứu khoa học. Tuy nhiên, chúng ta cần xem xét chúng trong bối cảnh lâm sàng của các bệnh lý hiếm gặp. Trên bệnh nhân này, ghi nhận cùng lúc 2 đột biến gen COLQ dạng di truyền lặn, dị hợp tử. Nhằm tăng khả năng chẩn đoán trên bệnh nhân này, chúng tôi đề nghị khảo sát tìm đột biến gen COLQ trên cả ba và mẹ. Nếu 2 biến thể này đến từ ba và mẹ thì đột biến dị hợp tử kép này gây bệnh. Ba mẹ không đồng thuận thực hiện xét nghiệm này vì lí do kinh tế. Kết hợp giữa lâm sàng, các cận lâm sàng đã có của bệnh nhân, chúng tôi nhận định đột biến dị hợp tử kép trên bệnh nhân này có khả năng cao liên quan đến lâm sàng. Chúng tôi chẩn đoán bệnh nhân bị hội chứng nhược cơ bẩm sinh do đột biến gen COLQ.

Một số CMS (ví dụ DOK7, hội chứng kênh chập và COLQ) có thể nặng lên khi dùng pyridostigmine và 3, 4 - diaminopyridine (3,

4 - DAP) [5]. Albuterol (salbutamol) hoặc ephedrine có thể được sử dụng để điều trị CMS do các biến thể di truyền DOK7 và COLQ gây ra [3, 4, 8, 9]. Bệnh nhân sau khi khảo sát điện tim và siêu âm tim bình thường, chúng tôi khởi đầu điều trị Salbutamol. Kết quả cho thấy sức cơ cải thiện rõ rệt sau uống Salbutamol 3 tuần, đi bộ 300m không yếu, leo cầu thang lên được 1 tầng lầu, viết được liên tục 1 trang vở không thấy mỏi, sức cơ vòng mi cải thiện (hình 4), sức cơ tứ chi cải thiện sức (gốc chi 4/5 - 5/5, ngọn chi 4/5 - 5/5). Đáp ứng rõ rệt với Salbutamol càng củng cố chẩn đoán hội chứng nhược cơ bẩm sinh do đột biến gen COLQ trên bệnh nhân này.

#### 4. KẾT LUẬN

Đứng trước một bệnh nhân yếu liệt, cần tiếp cận một cách hệ thống để có quyết định đúng đắn trên lâm sàng.

Hiện nay, khảo sát di truyền trên các bệnh nhân hội chứng nhược cơ bẩm sinh tương đối dễ tiếp cận. Tuy nhiên, vấn đề chi phí vẫn còn là rào cản lớn.

Hội chứng nhược cơ bẩm sinh do đột biến gen hiện tại chưa có thuốc điều trị nhắm trúng đích để điều chỉnh gen đột biến. Albuterol (salbutamol) có thể được sử dụng để điều trị hội chứng nhược cơ bẩm sinh do đột biến gen COLQ gây ra. Salbutamol được sử dụng trên bệnh nhân của chúng tôi cho thấy cải thiện sức cơ rõ rệt và hiện chưa ghi nhận tác dụng phụ.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nhi VA: Điều trị bệnh thần kinh: NXB Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh; 2015. Trang 588 - 607.
2. O'Connell K, Rooney T, Alabaf S, Ramdas S, Beeson D, Palace J: Pregnancy outcomes in patients with congenital myasthenic syndromes. *Muscle & Nerve* 2022, 66(3):345-348.
3. Engel AG, Shen X-M, Selcen D, Sine SM: Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology* 2015, 14(4):420-434.
4. Tayade K, Salunkhe M, Agarwal A, Radhakrishnan D, Srivastava A: DOK7 congenital myasthenic syndrome responsive

- to oral salbutamol. QJM: monthly journal of the Association of Physicians 2022, 115(5):323-324.
5. Finlayson S, Beeson D, Palace J: Congenital myasthenic syndromes: an update. Practical neurology 2013, 13(2):80-91.
  6. Belaya K, Cruz PMR, Liu WW, Maxwell S, McGowan S, Farrugia ME, Petty R, Walls TJ, Sedghi M, Basiri K: Editor's Choice: Mutations in GMPPB cause congenital myasthenic syndrome and bridge myasthenic disorders with dystroglycanopathies. Brain 2015, 138(9):2493.
  7. Cruz PMR, Belaya K, Basiri K, Sedghi M, Farrugia ME, Holton JL, Liu WW, Maxwell S, Petty R, Walls TJ: Clinical features of the myasthenic syndrome arising from mutations in GMPPB. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2016, 87(8):802-809.
  8. Cruz PMR, Palace J, Beeson D: Congenital myasthenic syndromes and the neuromuscular junction. Current opinion in neurology 2014, 27(5):566-575.
  9. Tsao C-Y: Effective treatment with albuterol in DOK7 congenital myasthenic syndrome in children. Pediatric Neurology 2016, 54:85-87.

# QUI ĐỊNH CỦA TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC PHẠM NGỌC THẠCH

## I. QUI ĐỊNH CHUNG

Các công trình đăng trên Tạp chí Y Dược học Phạm Ngọc Thạch phải là bản thảo đăng nguyên vẹn lần đầu và chưa từng được đăng ở bất kỳ tạp chí hoặc cơ sở dữ liệu có thể tiếp cận công khai nào.

Bản thảo được soạn bằng tiếng Việt hoặc tiếng Anh sử dụng phần mềm Microsoft

Word (đuôi file là .doc hoặc .docx), đúng ngữ pháp, không có lỗi chính tả. Định dạng trang A4, kiểu chữ Arial hoặc Times New Roman, cỡ chữ tối thiểu là 12 (hệ font Unicode), khoảng cách dòng 1,5, cách lề Normal. Mỗi bài không quá 4000 từ không bao gồm bảng, hình minh họa và tài liệu tham khảo. Bản thảo phải đánh số trang rõ ràng, số trang căn giữa.

Các thuật ngữ tiếng Việt thống nhất theo từ điển Bách khoa Việt Nam. Danh từ tiếng Việt nếu được dịch từ tiếng nước ngoài phải được viết kèm theo từ nguyên gốc. Hạn chế sử dụng các chữ viết tắt. Trong trường hợp không tránh khỏi phải viết tắt thì phải có phần chú thích cho lần sử dụng chữ viết tắt đầu tiên trong bài.

Cách trình bày các mục và tiểu mục (không bắt buộc): theo thứ tự 1, 2, 3... Nếu từng phần lại có các phần nhỏ hơn, chúng lần lượt được đánh số là 1.1 (sau đó là 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, v.v. Riêng phần Tóm tắt và Từ khóa của bài báo không đánh số.

## II. QUY ĐỊNH CHO TỪNG LOẠI BÀI CHUYÊN BIỆT

### 2.1. Nghiên cứu (Research articles)

Bản thảo của một bài nghiên cứu bao gồm các phần sau (theo thứ tự):

- Trang tiêu đề (Title page)
- Tóm tắt tiếng Việt, tiếng Anh (Abstract)
- Từ khóa (Keywords)
- Đặt vấn đề (Introduction)
- Đối tượng - phương pháp (Materials-Methods)
- Kết quả (Results)
- Bàn luận (Discussion)
- Kết luận (Conclusions)
- Danh mục viết tắt (nếu có)
- Các mục khác nếu có: Tác giả cam kết, cảm ơn...
- Tài liệu tham khảo (References)

Trang tiêu đề (Title page) Trang tiêu đề bao gồm:

- Tên bài báo
- Tên tác giả theo thứ tự, tên cơ quan (khoa/bộ môn, bệnh viện/trường, thành phố/tỉnh), email tất cả tác giả.

- Tác giả liên hệ (corresponding author): họ tên, học hàm - học vị, tên cơ quan (khoa/bộ môn, bệnh viện/trường, thành phố/tỉnh), email, số điện thoại Ghi chú: không nên sử dụng từ viết tắt ở tên bài báo.

Tóm tắt (Abstract)

Tóm tắt không quá 350 từ thể hiện được các kết quả chính và kết luận của công trình. Tóm tắt bao gồm các phần: Đặt vấn đề; Đối tượng - phương pháp; Kết quả; Kết luận, hoặc viết thành một đoạn nhưng vẫn phải bao gồm các nội dung trên. Từ khóa (Keywords)

Thể hiện được vấn đề chính mà nghiên cứu đề cập đến, 3-6 từ hoặc cụm từ.

Đặt vấn đề (Introduction)

Phần này nên đặt nghiên cứu trong bối cảnh thích hợp và phải dễ hiểu đối với những người không phải là chuyên gia hoặc cùng chuyên ngành với nghiên cứu.

Mục tiêu nghiên cứu được trình bày vào cuối đặt vấn đề.

Đối tượng - Phương pháp (Materials-Methods)

Phần này nên đưa các phương pháp và tài liệu được sử dụng vào nghiên cứu của bạn. Tất cả các nghiên cứu lâm sàng, thử nghiệm lâm sàng phải được sự chấp thuận của hội đồng y đức.

Kết quả (Results)

Kết quả phải được trình bày rõ ràng dưới hình thức mô tả, bảng, biểu đồ hoặc hình ảnh.

Ghi chú: không ghi “Nhận xét:” trước mỗi nhận xét kết quả của bảng, biểu đồ. Bàn luận (Discussion)

Tất cả các giải thích và phân tích kết quả nên được bao gồm trong phần này. Trong đoạn cuối, tác giả nên chỉ ra tiềm năng hoặc hạn chế của nghiên cứu. Kết luận (Conclusions)

Phần này cần nêu rõ các kết luận chính của nghiên cứu và giải thích rõ ràng về tầm quan trọng và mức độ liên quan của chúng. Ghi chú: kết luận phải cô đọng, khái quát; KHÔNG lặp lại các con số/nhận xét trong phần kết quả.

## **2.2. Báo cáo trường hợp (Case report)**

Bản thảo của một bài báo cáo trường hợp bao gồm các phần sau (theo thứ tự):

- Trang tiêu đề (Title page)
- Tóm tắt tiếng việt, tiếng anh (Abstract)
- Từ khóa (Keywords)
- Đặt vấn đề (Background)
- Báo cáo trường hợp (Case presentation)
- Bàn luận (Discussion)
- Kết luận (Conclusions)
- Danh mục viết tắt (nếu có)
- Các phần khác nếu có: Tác giả cam kết, cảm ơn...
- Tài liệu tham khảo (References) Trang tiêu đề (Title page)

Trang tiêu đề bao gồm:

- Tên bài báo
- Tên tác giả theo thứ tự, tên cơ quan (khoa/bộ môn, bệnh viện/trường, thành phố/tỉnh), email tất cả tác giả.

- Tác giả liên hệ (corresponding author): họ tên, học hàm - học vị, tên cơ quan (khoa/bộ môn, bệnh viện/trường, thành phố/tỉnh), email, số điện thoại

Ghi chú: không nên sử dụng từ viết tắt ở tên bài báo.

Tóm tắt (Abstract)

Tóm tắt không quá 350 từ thể hiện được các kết quả chính và kết luận của trường hợp báo cáo. Tóm tắt bao gồm các phần: Đặt vấn đề; Báo cáo trường hợp; Kết luận, hoặc viết thành một đoạn nhưng vẫn phải bao gồm các nội dung trên. Từ khóa (Keywords)

Thể hiện được vấn đề chính mà trường hợp báo cáo đề cập đến, 3 - 6 từ hoặc cụm từ. Đặt vấn đề (Background)

Phần này nên giới thiệu trường hợp báo cáo từ quan điểm của những người không có kiến thức chuyên môn về lĩnh vực này, giải thích rõ ràng nền tảng của chủ đề. Phần này nên bao gồm một tổng quan ngắn, và nên kết thúc bằng một giới thiệu rất ngắn gọn về những gì được báo cáo trong bài báo.

Báo cáo trường hợp (Case presentation)

Phần này phải trình bày tất cả các chi tiết liên quan đến trường hợp, trong đó bao gồm thông tin

nhân khẩu học, bệnh sử, các triệu chứng và dấu hiệu của bệnh nhân, các xét nghiệm đã được thực hiện, và mô tả về phương pháp điều trị hoặc can thiệp, cũng như kết quả điều trị, theo dõi lâu dài... Phần này có thể được chia thành các tiểu mục với các tiêu đề phụ thích hợp.

**Bàn luận (Discussion)**

Tất cả các giải thích và phân tích trường hợp báo cáo nên được bao gồm trong phần này.

Thường sử dụng tổng quan xen kẽ liên hệ với trường hợp báo cáo.

**Kết luận (Conclusions)**

Phần này cần nêu rõ các kết luận chính của trường hợp báo cáo và giải thích rõ ràng về tầm quan trọng và mức độ liên quan của chúng.

### **2.3. Tổng quan (Review)**

Bản thảo của một bài báo tổng quan bao gồm các phần sau (theo thứ tự):

- Trang tiêu đề (Title page)
- Tóm tắt tiếng việt, tiếng anh (Abstract)
- Từ khóa (Keywords)
- Đặt vấn đề (Introduction)
- Tổng quan (Reviews)
- Kết luận (Conclusions)
- Danh mục viết tắt (nếu có)
- Các mục khác nếu có: Tác giả cam kết, cảm ơn...
- Tài liệu tham khảo (References) Trang tiêu đề (Title page)

Trang tiêu đề bao gồm:

- Tên bài báo
- Tên tác giả theo thứ tự, tên cơ quan (khoa/bộ môn, bệnh viện/trường, thành phố/tỉnh), email tất cả tác giả.
- Tác giả liên hệ (corresponding author): họ tên, học hàm - học vị, tên cơ quan (khoa/bộ môn, bệnh viện/trường, thành phố/tỉnh), email, số điện thoại Ghi chú: không nên sử dụng từ viết tắt ở tên bài báo.

**Tóm tắt (Abstract)**

Một đoạn văn ngắn gọn, không chia thành các phần, không quá 350 từ, về các điểm chính được nêu ra, các minh chứng cho nội dung chính được nêu bật trong bài báo.

**Từ khóa (Keywords)**

Thể hiện được vấn đề chính mà bài báo đề cập đến, 3 - 6 từ hoặc cụm từ.

**Đặt vấn đề (Introduction)**

Phần này nên giới thiệu trong bối cảnh thích hợp và phải dễ hiểu đối với những người không phải là chuyên gia hoặc cùng chuyên ngành với nội dung tổng quan.

**Tổng quan (Reviews)**

Phần này phải chứa phần nội dung của bài báo và cũng có thể được chia thành các phần phụ với các tiêu đề ngắn gọn, giàu thông tin.

**Kết luận (Conclusions)**

Phần này cần nêu rõ các kết luận chính của tổng quan y văn và giải thích rõ ràng về tầm quan trọng và mức độ liên quan của chúng.

## **III. BẢNG, BIỂU ĐỒ, HÌNH ẢNH**

Các bảng, biểu đồ, hình ảnh phải được lồng ghép vào bản thảo chính. Mỗi bảng, biểu đồ, hình ảnh phải được đánh số và đặt tên. Tên bảng ở trên bảng, tên biểu đồ, hình ảnh ở dưới.

Đánh số bắt đầu từ 1 cho đến hết không phân biệt thuộc phần nào của bài báo. Ví dụ: bảng 1,

bảng 2...; biểu đồ 1, biểu đồ 2... Tất cả bảng, biểu đồ, hình ảnh phải được nhắc đến/sử dụng trong nội dung bài báo.

#### **IV. TRÌNH BÀY TÀI LIỆU THAM KHẢO**

TLTK được đánh số liên tục theo thứ tự xuất hiện trong bài (không phân biệt tiếng Việt hay tiếng Anh). Sử dụng dấu [ ] để trích dẫn.

Nếu bài báo có > 6 tác giả, liệt kê 6 tác giả đầu và viết tắt et al.

Khuyến cáo sử dụng Endnote để quản lý tài liệu tham khảo. Tác giả không cần chọn style trong Endnote.

Journal article:

1. Garber A, Klein E, Bruce S, Sankoh S, Mohideen P. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2006;8(2):156-63. Book chapter:

2. O'Brien C. Drug addiction and drug abuse. In: Brunton LB, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed.

New York, NY: McGraw-Hill; 2005: 607-629. Website:

3. National Cancer Institute. Fact sheet: targeted cancer therapies, 2012. Available at <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted#q1>. Accessed 9 June 2014.



