PHẦN I: TRUYỀN MÁU

TIẾP NHẬN VÀ CUNG CẤP MÁU AN TOÀN TRONG GIAI ĐOẠN ĐẠI DỊCH DO VI RÚT COVID-19: GIẢI PHÁP VÀ BÀI HỌC KINH NGHIỆM CỦA TRUNG TÂM TRUYỀN MÁU CHỢ RẪY

Phạm Lê Nhật Minh*, Nhữ Thị Dung*, Trần Thị Phương Thu*, Vũ Thùy An*, Trần Văn Bảo*, Đồng Sĩ Sằng, Nguyễn Xuân Việt***, Nguyễn Tri Thức****, Nguyễn Trường Sơn******

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đại dịch do vi rút Corona 2 gây ra hội chứng hô hấp cấp tính nặng SARS-CoV-2, sau đây gọi là COVID-19, đã ảnh hưởng đến hầu hết các quốc gia, vùng lãnh thổ trên toàn Thế giới. Theo số liệu được cập nhật tính đến 21 giờ ngày 02/08/2020, Thế giới đã có 18.137.655 trường hợp nhiễm COVID-19, trong đó có 11.458.494 ca hồi phục, 620.698 ca tử vong [1]. Hầu như tất cả mọi ngành nghề và con người tại các quốc gia có dịch tràn qua đều bị tác động nghiêm trọng. Trong đó, hoạt động chăm sóc sức khỏe được xem là một trong các hoạt động bị ảnh hưởng sớm nhất và nghiêm trọng nhất.

Hoạt động tiếp nhận và cung cấp máu cũng không nằm ngoài tác động do COVID-19 gây ra và chịu ảnh hưởng không nhỏ. Rất nhiều câu hỏi xoay quanh vấn đề: làm sao có thể tiếp nhận máu an toàn và đảm bảo cung cấp máu, chế phẩm theo nhu cầu cấp cứu, điều trị bệnh. Rất nhiều giải pháp được các chuyên gia trình bày, phân tích và thực hiện từ kinh nghiệm của một số nước trên Thế giới. Tuy nhiên, giải pháp nào thật sự mang lại hiệu quả và có khả năng áp dụng tại Việt Nam?

I.TIẾP NHẬN VÀ CUNG CẤP MÁU TRONG ĐẠI DỊCH COVID-19

1.1 Tác động của COVID-19 đến việc tiếp nhận, cung cấp máu trên Thế giới và Việt Nam cùng các giải pháp khắc phục

1.1.1 Trên Thế giới

Theo tác giả Simon J Stanworth tại Anh, khoảng 1/3 bệnh nhân nhiễm COVID-19 tử vong khi nhập viện trong giai đoạn dịch đang bùng phát. Hoạt động truyền máu bị ảnh hưởng nặng nề do thiếu nguồn máu cung cấp. Tại tiểu bang Washington, Mỹ, lượng người hiến máu giảm từ 10-30%. Tại Canada, theo tổ chức về dịch vụ truyền máu Canada, lượng máu hiến đã giảm khoảng 30%, mặc dù mọi người được phép tham gia hiến máu trong giai đoạn giãn cách xã hội. Theo tác giả, chìa khóa thành công giúp vượt qua giai đoạn hiện tại chính là kiểm soát chặt chẽ, điều tiết hợp lý giữa việc tiếp nhận máu

**Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy*
***Trung tâm Truyền máu khu vực Huế*
****Bệnh viện Huyết học-Truyền máu thành phố Cần Thơ*
*****Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Lê Nhật Minh
Email: stevenminh79@gmail.com
Ngày nhận bài: 10/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 11/8/2020
Ngày duyệt bài: 31/8/2020

và cung cấp máu. Chỉ ưu tiên sử dụng máu trong các trường hợp bệnh nhân có tổn thương nặng [2].

Tác giả Amar Ibrahim Omer Yahia tại Saudi Arabia phân tích, trong giai đoạn đại dịch COVID-19 bùng phát, tỷ lệ tiếp nhận máu tại đất nước này đã giảm 39,5 % và tỷ lệ cung cấp máu cho các bệnh viện cũng giảm 21,7%. Theo quan điểm của tác giả, theo dõi và điều tiết hợp lý việc sử dụng máu trên lâm sàng và chuẩn bị sẵn các kịch bản ứng phó với dịch bệnh trong tình hình khẩn cấp chính là chìa khóa thành công [3]. Theo tác giả Raturi M tại Ấn Độ, lượng tiếp nhận máu đã giảm 64% trong thời gian xảy ra dịch làm ảnh hưởng nghiêm trọng đến việc cung cấp máu. Tác giả đã phân tích các giải pháp để đảm bảo đủ nguồn máu trong giai đoạn giãn cách xã hội; bảo vệ được các nhân viên làm công tác tiếp nhận máu, vốn tiếp cận rất gần với người hiến máu; làm sao để họ an tâm công tác trong khi họ vẫn có những lo lắng, hồi hộp vốn rất "con người" trước những mối nguy lây nhiễm luôn rình rập họ, vì phía sau họ còn có gia đình và người thân của mình. Nhiều giải pháp đã được trình bày, tuy nhiên, hiệu quả nhất vẫn là tổ chức hiến máu với quy mô nhỏ và sự điều chỉnh thái độ của con người khi đối mặt với những khó khăn, thách thức. Phát huy triệt để chiến lược "Tôi có thể hiến máu được không?" nhằm cung cấp các thông tin cần thiết để người hiến máu tiềm năng có thể tự sàng lọc và tự loại mình nếu cảm thấy không đạt tiêu chuẩn hiến máu và có nguy cơ lây nhiễm bệnh cho người khác[4] [5].

Tác giả Priyadarsini J. Arcot và cộng sự tại Ấn Độ đã nêu ra một cái nhìn khác về việc này, đó là tập trung tất cả mọi nguồn lực nhằm giải quyết 04 thách thức quan trọng nhất, nếu giải quyết được, sẽ vượt qua những khó khăn hiện tại. Trong vòng 4 tháng kể từ khi Ấn Độ có ca nhiễm COVID-19 đầu tiên, đã có 93.322 ca dương tính và 5.394 trường hợp tử vong. Ngành truyền máu bị ảnh hưởng nghiêm trọng và phải đối mặt với 4 thách thức chính: a) Thiếu máu, chế phẩm máu; b) An toàn của người hiến máu và nhân viên y tế; c) Tiếp nhận huyết tương của người đã hồi phục COVID-19; d) Cung cấp đủ cơ sở vật chất và hậu cần. Tác giả đã nhấn mạnh việc sẵn sàng ứng phó với đại dịch bằng kế hoạch đã được chuẩn bị trước một cách linh hoạt sẽ giúp giải quyết những khó khăn trên [6]. Theo tác giả Xiaohong Cai, Trung Quốc, lượng người hiến máu tình nguyện tại các điểm hiến máu lưu động ở các thành phố của tỉnh Hồ Bắc đã giảm nghiêm trọng khi đại dịch COVID-19 đang bùng phát ở nước này, đe dọa đến nguy cơ thiếu hụt nguồn máu và cung cấp máu cho bệnh nhân. Nhằm gia tăng số lượng máu dự trữ, Tổ chức Truyền máu Trung Quốc đã thực hiện nhiều chính sách, chương trình mời gọi người dân tham gia hiến máu tình nguyện. Phương tiện truyền thông được sử dụng hiệu quả để gửi các thông điệp hiến máu đến người dân. Người cho máu được hẹn đến điểm hiến máu theo từng khung giờ khác nhau để tránh lây nhiễm trong giai đoạn giãn cách xã hội. Các điểm hiến máu được tổ chức linh hoạt, tránh những khu vực, vùng có nguy cơ lây nhiễm cao. Ngoài ra, các chương trình sàng lọc trước khi hiến máu cũng được áp dụng hiệu quả. Nhân viên y tế được trang bị kiến thức và trang phục bảo hộ cần thiết để tự bảo vệ chính mình và người hiến máu. Hoạt động điều tiết việc tiếp nhận và sử dụng máu được tiến hành tốt nhằm

đảm bảo số lượng máu, chế phẩm cung cấp cho bệnh nhân và hạn chế tối đa sự thiếu hụt máu hoặc phải hủy máu do quá hạn sử dụng [7].

Tác giả Bingwen Eugene Fan tại Singapore, nhận định bệnh nhân nhiễm COVID-19 không có nhu cầu truyền máu nhiều (0,36%), ngoại trừ các trường hợp có chảy máu. Nếu có truyền máu thì đa phần sẽ truyền khối hồng cầu, các chế phẩm máu khác như tiểu cầu và huyết tương được sử dụng rất ít [8]. Tác giả Willy A. Flegel tại Mỹ cũng nhận định tương tự, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm COVID-19 truyền khối hồng cầu chỉ chiếm khoảng 20%, truyền tiểu cầu chiếm 3% và truyền huyết tương tươi đông lạnh chỉ chiếm 2%. Khoảng 50% bệnh nhân được can thiệp ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) có sử dụng máu, so sánh với 14% bệnh nhân không can thiệp ECMO [9]. Điều này hoàn toàn khác so với đại dịch SARS xảy ra năm 2003, nhu cầu sử dụng máu, chế phẩm máu tăng đột biến đến nỗi các bệnh viện tại Bắc Kinh, Trung Quốc phải nhập máu từ các tỉnh để có đủ lượng máu, chế phẩm truyền cho bệnh nhân. Theo tác giả, việc xây dựng một kịch bản để quản lý việc tiếp nhận và cung cấp máu trong giai đoạn khẩn cấp là rất cần thiết [10].

Căn cứ vào hướng dẫn tạm thời của Tổ chức y tế Thế giới (WHO) ban hành ngày 10/7/2020 về việc duy trì sự an toàn và đáp ứng đủ nhu cầu về máu trong giai đoạn đại dịch COVID-19, trong đó ghi rõ: các hoạt động tiếp nhận và cung cấp máu tại các quốc gia cần có sự thích nghi trong giai đoạn phòng, chống dịch. Rất cần có sự phối hợp đồng bộ và nhịp nhàng giữa các ban ngành có liên quan để có thể đảm bảo việc tiếp nhận và cung cấp máu an toàn. Các cơ quan chức năng trong hệ thống truyền máu cần có sự điều phối và hỗ trợ kịp thời để duy trì sự ổn định việc cung cấp máu, chế phẩm máu cho bệnh nhân. Tuy nhiên, điều quan trọng nhất chính là mỗi Quốc gia cần phải xây dựng kế hoạch ứng phó với đại dịch để đảm bảo dịch vụ truyền máu trong giai đoạn dịch bệnh không bị gián đoạn [11].

1.1.2 Tại Việt Nam

Ngành truyền máu của Việt Nam cũng bị ảnh hưởng nghiêm trọng trong đại dịch COVID-19. Số lượng máu tiếp nhận tại các cơ sở truyền máu trên cả nước bị sụt giảm nghiêm trọng, ảnh hưởng một phần không nhỏ đến nhu cầu cung cấp máu, chế phẩm phục vụ điều trị bệnh. Theo tác giả Ngô Mạnh Quân tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương, số lượng máu tiếp nhận tại 12 Trung tâm truyền máu trên toàn quốc đều có sự sụt giảm trong giai đoạn phòng, chống dịch từ 30/1/2020 đến 29/4/2020. Trong đó, tỷ lệ hiến máu nhắc lại trung bình đạt 42,5% và hiến máu toàn phần lớn hơn 250ml đạt 47,2%. Tỷ lệ đáp ứng nhu cầu cung cấp máu, chế phẩm trung bình phục vụ cho điều trị chỉ đạt 73%. Như vậy, có thể nhận định rằng COVID-19 đã ảnh hưởng đến phần lớn các hoạt động tiếp nhận và cung cấp máu của các trung tâm truyền máu trên toàn quốc [12].

Tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, tổng số lượng máu tiếp nhận từ giai đoạn cao điểm chống dịch (07/3/2020 đến 06/4/2020) chỉ đạt 10.389 đơn vị, thấp hơn rất nhiều so với số lượng máu tiếp nhận cùng kỳ năm 2019. Trong giai đoạn này, Viện đã cung cấp 43.635 đơn vị máu, chế phẩm cho các bệnh viện trong phạm vi phục vụ. Ngoài ra, tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, tỷ lệ độ tuổi hiến máu cũng có sự thay đổi trong giai đoạn từ 30/1/2020 đến 29/4/2020. Trong năm 2019, độ tuổi tham gia hiến máu từ 18-24 trong giai đoạn này

chiếm đa số (47%) với phần lớn là sinh viên, học sinh. Năm 2020, độ tuổi từ 25-35 lại chiếm ưu thế (45%), đối tượng sinh viên học sinh chỉ chiếm 15% trong tổng số nguồn người hiến máu. Để có đủ số lượng máu dự trữ, Viện đã triển khai các hoạt động truyền thông, mời gọi người đủ tiêu chuẩn tham gia hiến máu, các chiến lược chăm sóc khách hành, email mời hiến máu và khẳng định an toàn trong mùa dịch, tin nhắn thương hiệu…thật sự phát huy tác dụng. Ngoài ra, tổ chức tiếp nhận máu hiệu quả và phân phối, sử dụng máu hợp lý là chìa khóa thành công của Viện trong việc đảm bảo đủ số lượng máu dự trữ, đáp ứng nhu cầu truyền máu của các bệnh viện. Với vị thế là Viện đầu ngành, Viện đã tham mưu cho các cơ quan, bộ ngành có liên quan để ban hành các văn bản hướng dẫn về tiếp nhận máu an toàn trong mùa dịch. Đây chính là kim chỉ nam cho các trung tâm, cơ sở truyền máu trên toàn quốc noi theo [12].

Tại Trung tâm Truyền máu khu vực Huế, chịu trách nhiệm tiếp nhận và cung cấp máu an toàn cho các bệnh viện tại một số tỉnh miền Trung, đã tiếp nhận được 9.038 đơn vị máu tình nguyện trong giai đoạn từ 30/1/2020 đến 29/4/2020 với tỷ lệ hiến máu nhắc lại đạt 76%, đáp ứng trung bình 72,5% nhu cầu máu, chế phẩm điều trị bệnh. Trong giai đoạn này, Trung tâm cũng gặp một số thách thức như bị hoãn 10 đợt hiến máu trên tổng số 53 đợt theo kế hoạch, số lượng tiếp nhận máu tại mỗi đợt không đạt được số lượng như đã đăng ký, vì vậy ảnh hưởng đến việc cung cấp máu cho bệnh nhân. Để vượt qua những khó khăn trên, trung tâm đã triển khai các chiến lược sau: 1) Ưu tiên cấp máu cho cấp cứu và tăng cường vận động người nhà bệnh nhân tham gia hiến máu tình nguyện để phục vụ cho cấp cứu và điều trị với số lượng máu tiếp nhận 1.368 đơn vị (chiếm tỷ lệ 15,1%) trong giai đoạn giãn cách xã hội và khi các đơn vị hoãn tổ chức hiến máu tình nguyện theo kế hoạch. 2) Phối hợp với Ban chỉ đạo tuyên truyền hiệu quả cùng với lời kêu gọi, vận động người dân tiếp tục tham gia hiến máu cứu người trong mùa dịch "Chung tay phòng chống Covid-19, đừng quên hiến máu cứu người" của các cấp, ban ngành trong xã hội, thật sự mang lại sự ảnh hưởng lớn đến mọi tầng lớp nhân dân. Ngoài ra, Trung tâm đã thực hiện nghiêm túc các hướng dẫn tiếp nhận máu an toàn của Bộ Y tế và Ban chỉ đạo Quốc gia về vận động hiến máu tình nguyện nhằm đảm bảo sự an toàn của người hiến máu và nhân viên y tế. Với mục đích gia tăng số lượng máu dự trữ, Trung tâm đã tổ chức bổ sung các điểm hiến máu tình nguyện tại các cơ quan, đơn vị với thời gian tiếp nhận máu linh hoạt nhằm tạo thêm nhiều điều kiện cho mọi người tham gia hiến máu tình nguyện. Chính nhờ sự nỗ lực của tập thể lãnh đạo, nhân viên Trung tâm truyền máu khu vực Huế và sự hỗ trợ của Ban Chỉ đạo vận động hiến máu tình nguyện các cấp và các ban ngành có liên quan, số lượng máu dự trữ của trung tâm đã nhanh chóng tăng trở lại và hoàn toàn đáp ứng nhu cầu truyền máu của bệnh nhân trong giai đoạn sau dịch Covid-19 đợt 1.

Bệnh viện Huyết học - Truyền máu thành phố Cần Thơ được giao nhiệm vụ cung cấp máu an toàn cho các bệnh viện tại các tỉnh thuộc vùng châu thổ sông Mê Kông cũng gặp nhiều khó khăn chung trong công tác tiếp nhận và cung cấp máu trong giai đoạn đại dịch COVID-19 như các Trung tâm truyền máu khác của cả nước. Tổng số lượng máu toàn phần tiếp nhận được từ tháng 02/2020 đến tháng 04/2020 đạt 34.231 đơn vị và 629 khối tiểu cầu máy. Trong thời gian

này, bệnh viện đã cung cấp 41.003 đơn vị máu, chế phẩm cho các bệnh viện trong phạm vi phục vụ, đáp ứng hơn 70 bệnh viện sử dụng, đạt 100% so với nhu cầu. Để vượt qua những khó khăn trong giai đoạn thiếu hụt nguồn cung cấp máu do tâm lý e ngại của người dân khi đến điểm hiến máu trong thời gian giãn cách xã hội, bệnh viện đã tiến hành nhiều giải pháp hiệu quả như đảm bảo an toàn cho người hiến máu, nhân viên y tế, sử dụng hiệu quả các phương tiện truyền thông để nêu rõ vấn đề thiếu hụt nguồn máu trên các phương tiện thông tin đại chúng và đề nghị cần sự chung tay, giúp sức của xã hội. Đặc biệt, lời kêu gọi của đồng chí Bí thư-Chủ tịch nước Nguyễn Phú Trọng về hiến máu tình nguyện đã tạo được sự lan tỏa trong nhân dân. Ngoài ra, với sự chỉ đạo quyết liệt và hỗ trợ của các cơ quan, ban ngành có liên quan trong các tỉnh/thành phố khu vực Đồng bằng sông Cửu Long, số lượng máu tiếp nhận của bệnh viện đã vượt ngoài dự kiến và đáp ứng đầy đủ nhu cầu về máu, chế phẩm cho các bệnh viện trong phạm vi phục vụ.

1.2 Ảnh hưởng của COVID-19 đến hoạt động của Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy

1.2.1 Đặc điểm tình hình

Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy-Bệnh viện Chợ Rẫy TP.HCM (TTTM Chợ Rẫy) được thành lập vào năm 2002 và được kiện toàn vào tháng 11/2009. Trung tâm đảm nhận nhiệm vụ tiếp nhận và cung cấp máu, chế phẩm an toàn, chất lượng cho bệnh viện Chợ Rẫy, bệnh viện Thống Nhất TP.HCM và các bệnh viện thuộc phạm vi bao phủ tại 5 tỉnh miền Đông Nam Bộ là Đồng Nai, Bình Dương, Tây Ninh, Bà Rịa-Vũng Tàu và Bình Phước với dân số hơn mười triệu dân.

Để có thể đáp ứng nhu cầu sử dụng máu của hơn 72 bệnh viện trong phạm vi phục vụ, mỗi ngày Trung tâm phải tiếp nhận trung bình 400 đơn vị máu toàn phần 350ml và cung cấp khoảng 500-600 khối chế phẩm máu. Căn cứ vào nhu cầu tiếp nhận máu thường niên, số lượng tiếp nhận máu sẽ tăng rất cao vào tháng 01 do cần tập trung tiếp nhận số lượng máu lớn để phục vụ bệnh nhân trong dịp Tết Nguyên đán, sau đó số lượng tiếp nhận sẽ giảm mạnh vào tháng 02 do thời gian nghỉ Tết và tăng trở lại vào tháng 03, tháng 04 do các tháng này rơi vào tháng thanh niên với hoạt động xã hội diễn ra sôi nổi như kỷ niệm ngày thành lập Đoàn thanh niên Cộng sản Hồ Chí Minh (ngày 26 tháng 3 hàng năm), kỷ niệm ngày Toàn dân tham gia hiến máu tình nguyện (ngày 7 tháng 4 hàng năm). Từ hơn 15 năm nay, TTTM Chợ Rẫy đã chuẩn bị gần như đến quen thuộc cho kế hoạch này. Tuy nhiên, trong giai đoạn dịch COVID-19, toàn bộ kế hoạch quen thuộc bị phá vỡ hoàn toàn và chúng tôi phải đối phó với rất nhiều khó khăn, thử thách trong giai đoạn này để có thể tiếp nhận và cung cấp máu cho bệnh nhân

1.2.2 Ảnh hưởng của COVID-19 đến hoạt động của Trung tâm

COVID-19 đã ảnh hưởng đến hầu hết các hoạt động, ngành nghề của xã hội, trong đó có hoạt động tiếp nhận và cung cấp máu của cả nước nói chung và của TTTM Chợ Rẫy. Các điểm tiếp nhận máu đã lên kế hoạch tổ chức từ trước, nay liên tục bị hủy, bị hoãn hàng loạt, một số ít các điểm hiến máu cố gắng duy trì được thì số lượng tiếp nhận chỉ đạt trung bình 30% theo kế hoạch. Theo số liệu thống kê, trong tháng 02/2019, tổng số lượng máu toàn phần và khối tiểu cầu máy tiếp nhận được là 6.409 đơn vị, tháng 03/2019: 15.371 đơn vị, tháng 04/2019: 11.325 đơn vị. Trong giai đoạn dịch, tổng số lượng máu và tiểu cầu máy tiếp nhận trong

tháng 02/2020 được là 10.980 đơn vị, tháng 03/2020 giảm xuống còn 9.083 đơn vị và đặc biệt, tháng 04/2020 giảm mạnh, chỉ còn 7.520 đơn vị. Thêm vào đó, cơ cấu nguồn người hiến máu có sự thay đổi rõ rệt. Năm 2019, lực lượng chính trong tiếp nhận máu tháng 03, đặc biệt tháng 04 là nông dân, công nhân, viên chức thì trong cùng kỳ năm 2020 đã phải chuyển sang đối tượng công an, quân đội, nông dân và công nhân. Đối tượng hiến máu là sinh viên, học sinh cũng giảm mạnh, từ 16,92% vào tháng 04/2019 giảm còn 0,29% trong tháng 04/2020, vì vậy chúng tôi phải vận động các thành phần người hiến máu khác để thay thế vì bệnh nhân nặng vẫn có nhu cầu sử dụng máu đều đặn, các cuộc phẫu thuật cấp cứu vẫn diễn ra mỗi ngày. Theo ghi nhận của TTTM Chợ Rẫy, tổng số lượng máu, chế phẩm mà chúng tôi đã cung cấp cho các bệnh viện trong tháng 2, 3, 4 năm 2019, cụ thể là 8.874 khối trong tháng 02; 14.728 khối trong tháng 03 và 17.965 khối trong tháng 04. Trong giai đoạn dịch bệnh COVID-19, nhu cầu về máu, chế phẩm có tăng vào tháng 2, 3 so với năm 2019. Tổng số lượng máu, chế phẩm mà Trung tâm đã cung cấp cho các bệnh viện trong tháng 02/2020 là 11.453 khối, tháng 03/2020 là 16.044 khối, tháng 04/2020 là 12.137 khối. Đứng trước nguy cơ thiếu hụt nguồn máu cung cấp cho bệnh nhân và quyết tâm không để xảy ra tình trạng trên. Nhiều giải pháp cho việc đảm bảo tiếp nhận và cung cấp máu an toàn đã được đề ra, thực hiện trong giai đoạn khó khăn này cùng với sự hỗ trợ của các cơ quan quản lý nhà nước, chúng tôi đã vượt qua được giai đoạn trên và nhanh chóng hồi phục với số lượng máu tiếp nhận tăng vượt trội. Tổng số lượng máu toàn phần tiếp nhận trong tháng 05/2020 khi cả nước bước vào tình trạng bình thường mới đạt 15.033 đơn vị, tăng gần 200% so với số lượng máu tiếp nhận trong tháng 04/2020 và đạt 13.7113 đơn vị trong tháng 06/2020. Trung tâm đã cung cấp 15.033 khối chế phẩm trong tháng 5/2020 và 13.713 khối trong tháng 06/2020 cho tất cả các bệnh viện trong phạm vi phục vụ, đáp ứng trọn vẹn nhu cầu cần máu, chế phẩm trong điều trị của bệnh nhân.

II. CÁC GIẢI PHÁP VƯỢT QUA NHỮNG THÁCH THỨC CỦA TTTM CHỢ RẪY

Một câu hỏi lớn mà mọi người đặt ra trong giai đoạn đại dịch COVID-19 bùng phát là liệu rằng những bệnh nhân nhiễm COVID-19 có sử dụng máu, chế phẩm trong điều trị nhiều đến mức không đủ nguồn cung cấp cho bệnh nhân? Nhưng sau đó, qua những bằng chứng hoặc các nghiên cứu bước đầu từ các trường hợp, ca bệnh cụ thể được công bố từ các nơi trên khắp Thế giới, người ta biết rằng, các bệnh nhân nhiễm COVID-19 sử dụng máu, chế phẩm trong điều trị không nhiều hay nói khác hơn là khá ít [8] [9] [10]. Nguyên nhân gốc rễ của việc thiếu hụt nguồn máu chính là do người hiến máu cảm thấy không an toàn, lo sợ, e ngại bị lây nhiễm khi đến nơi tiếp nhận máu, vốn tập trung đông người vì đây là bệnh viêm đường hô hấp cấp, có khả năng lây lan rất nhanh và có nguy cơ tử vong nếu không được điều trị thích hợp. Do vậy, một khi đã hiểu được nguyên nhân của vấn đề thì việc giải quyết hoàn toàn có khả thi, mọi giải pháp được nêu ra nhằm tập trung giải quyết một mục đích chính là đảm bảo an toàn cho người hiến máu, nhân viên y tế khi tham gia hiến máu và tiếp nhận máu tình nguyện.

2.1 Sự hỗ trợ của truyền thông

Truyền thông là một trong những giải pháp hiệu quả hàng đầu mà các Trung tâm, cơ sở truyền máu trên Thế giới và tại Việt

Nam đã ứng dụng để truyền tải thông điệp đến với người hiến máu và đặc biệt phát huy hiệu quả trong giai đoạn phòng, chống COVID-19.

Truyền thông là một trong những giải pháp mà TTTM Chợ Rẫy hướng đến đầu tiên để tìm sự hỗ trợ trong việc chuyển tải những thông tin, thông điệp tổ chức hiến máu an toàn vì có sức lan tỏa rất lớn trong nhân dân, đặc biệt phát huy hiệu quả trong giai đoạn giãn cách xã hội, khi mà phần lớn các công việc đều được trao đổi, xử lý qua mạng internet. Trung tâm đã đề nghị phòng Truyền thông của Bệnh viện Chợ Rẫy đăng tải thường xuyên và nhắc lại các thông tin về hiến máu an toàn tại các website, fan page của bệnh viện và nhờ cộng đồng mạng cùng chia sẽ để nhiều người được biết đến các điểm hiến máu tình nguyện do Trung tâm tổ chức cũng như các thông tin về hướng dẫn hiến máu an toàn và đặc biệt là đảm bảo an toàn cho người hiến máu khi họ đến các điểm tiếp nhận máu. Tất cả các nội dung đăng tải đều được Trung tâm kiểm soát về nội dung, đảm bảo tính pháp lý và hợp lệ với chuyên môn. Các số liệu được nêu trong bản tin đều được kiểm chứng để bảo đảm tính trung thực, khách quan. Các nội dung được đăng tin rất đa dạng về hình thức, phong phú về nội dung nhằm thu hút nhiều đối tượng trong xã hội quan tâm, theo dõi. Ngoài ra, việc giải đáp các câu hỏi, thắc mắc của người hiến máu tiềm năng luôn được chúng tôi quan tâm và hồi đáp sớm nhất.

Để thông tin hiến máu an toàn trong mùa dịch lan tỏa rộng rãi để thu hút lượng lớn người cho máu tiềm năng, TTTM Chợ Rẫy đã phối hợp với Hội Chữ thập đỏ, các cơ quan ban ngành tại các tỉnh nhằm tăng cường đăng các bản tin, phóng sự về tình hình tiếp nhận máu cũng như nhu cầu cầu máu, chế phẩm trên các kênh truyền hình địa phương để mời mọi người tiềm năng, đạt tiêu chuẩn tham gia hiến máu. Chính điều này đã tạo hiệu ứng lan tỏa trong nhân dân, khơi gợi tấm lòng nhân hậu của dân tộc Việt "Thương người như thể thương thân" trong tình trạng khó khăn hiện tại, người bệnh hoàn toàn có thể tử vong nếu không được cung cấp máu kịp thời. Đặc biệt, việc lan tỏa thông tin hiến máu càng có ý nghĩa hơn với lời kêu gọi của đồng chí Tổng bí thư-Chủ tịch nước Nguyễn Phú Trọng về việc vận động mọi người cùng tham gia hiến máu nhân dịp kỷ niệm Ngày toàn dân hiến máu tình nguyện đã tạo được sự quan tâm rất lớn đối với mọi tầng lớp nhân dân "Vì sức khỏe cộng đồng, vì sức khỏe chính mình.Tôi kêu gọi đồng bào, đồng chí, chiến sĩ cả nước, mỗi người khỏe mạnh, đủ tiêu chuẩn hãy luôn sẵn sàng, hăng hái tham gia hiến máu và tích cực vận động mọi người cùng hiến máu thường xuyên…". Hưởng ứng lời kêu gọi trên, đại tướng Tô Lâm- Bộ trưởng Bộ công an- đã kêu gọi toàn thể cán bộ, chiến sĩ công an nhân dân tham gia hiến máu cứu người, góp phần vào sự nghiệp bảo vệ, chăm lo sức khỏe nhân dân. Việc làm ý nghĩa này đã giúp tăng hơn 50% lượng dự trữ máu tại các Trung tâm, cơ sở truyền máu trên toàn quốc, đóng góp một phần không nhỏ trong việc giải quyết tình trạng thiếu máu đang ở giai đoạn cao điểm của cả nước.

Ngoài ra, các lời kêu gọi mọi tầng lớp nhân dân của các cơ quan ban ngành như Hội Chữ Thập Đỏ Việt Nam, Ủy ban Trung ương mặt trận Tổ quốc Việt Nam, Trung ương đoàn… cũng được chia sẻ để tạo hiệu ứng lan tỏa trong xã hội, hướng đến việc giúp nhiều người hiểu được ý nghĩa cao đẹp của hiến máu, được đảm bảo an toàn tránh lây nhiễm COVID-19 khi hiến máu và cùng

tham gia hiến máu cứu người.

2.2 Các chính sách, hướng dẫn của các cơ quan quản lý nhà nước

Khi dịch bệnh đang diễn ra, tâm lý chung của mọi người dân, đặc biệt là những người hiến máu rất hoang mang, e ngại khi đến các điểm tập trung đông người. Hiểu được những lo lắng của người hiến máu, TTTM Chợ Rẫy đã vận dụng hiệu quả các văn bản hướng dẫn của cơ quan quản lý nhà nước như một hành lang pháp lý vững chắc để triển khai hoạt động tiếp nhận máu an toàn tại các điểm hiến máu thuộc phạm vi bao phủ của Trung tâm nhằm giúp người tình nguyện cảm thấy yên tâm khi tham gia hiến máu cứu người trong giai đoạn dịch bệnh xảy ra, đúng với tinh thần "Hiến máu an toàn, đừng ngại COVID".

Đầu tiên là công văn 05/CV-BCĐQG ngày 04/02/2020 của Ban chỉ đạo Quốc gia vận động hiến máu tình nguyện về việc đẩy mạnh hoạt động hiến máu tình nguyện để giảm thiểu nguy cơ thiếu máu cho điều trị trong thời gian phòng, chống dịch do vi rút Corona [13]. Kế tiếp là công văn số 13/CV-BCĐQG ngày 13/02/2020 cũng do Ban chỉ đạo Quốc gia vận động hiến máu tình nguyện ban hành về việc đẩy mạnh hiến máu tình nguyện do tình hình mới của dịch bệnh COVID-19 [14]. Công văn số 162/KCB-QLCL-CĐT ngày 17/02/2020 của Cục Quản lý Khám, Chữa bệnh - Bộ Y tế- về việc đảm bảo an toàn truyền máu trong dịch viêm đường hô hấp cấp do chủng mới của vi rút Corona gây ra (nCoV) [15] và các hướng dẫn của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương về đảm bảo hiến máu an toàn trong thời gian phòng, chống dịch bệnh COVID-19.

Tất cả các văn bản hướng dẫn trên đều được Ban giám đốc Trung tâm Truyền máu nghiên cứu và tham mưu, đề xuất cho Giám đốc bệnh viện Chợ Rẫy ban hành các văn bản hướng dẫn tổ chức tiếp nhận máu an toàn tại các điểm hiến máu cố định và lưu động tại 5 tỉnh thuộc phạm vi phục vụ của Trung tâm là Đồng Nai, Bình Dương, Tây Ninh, Bà Rịa-Vũng Tàu và Bình Phước nhằm tạo niềm tin vững chắc cho đơn vị phối hợp tổ chức tiếp nhận máu tại địa phương và người hiến máu về sự an toàn, tránh mọi nguy cơ lây nhiễm khi tham gia hiến máu.

2.3 Tổ chức tiếp nhận máu an toàn

Đối mặt với kế hoạch tiếp nhận máu liên tục bị hủy, bị hoãn bởi các đơn vị phối hợp hiến máu ở địa phương do lo ngại tình hình đại dịch COVID-19 diễn biến phức tạp, việc tập trung đông người đến điểm tiếp nhận máu sẽ gây tâm lý hoang mang, lo lắng cho người hiến máu do nguy cơ lẫy nhiễm rất cao nếu không có phương án tổ chức hiến máu an toàn, hiệu quả, Trung tâm đã làm việc trực tiếp với Hội Chữ thập đỏ địa phương để có thể cung cấp đầy đủ các kiến thức phòng tránh COVID-19, tuyên truyền cho người hiến máu tiềm năng các kiến thức về bệnh đường hô hấp cấp để họ tự sàng lọc mình trước khi đến điểm tiếp nhận máu. Các thông tin này được thông báo rộng rãi, thường xuyên trên các đài phát thanh của địa phương trước ngày tổ chức tiếp nhận máu và được in thành những pa nô, áp phích với nội dung cô đọng, dễ hiểu đặt ở vị trí dễ nhìn, dễ tìm nhất trước điểm tiếp nhận máu.

Các nhân viên y tế cũng được trang bị đầy đủ các kiến thức cần thiết và được bảo hộ lao động đầy đủ để có thể yên tâm, vững tin, không giao động khi làm nhiệm vụ. Ngoài ra, nhân viên y tế còn được cung cấp các kỹ năng tư vấn thiết yếu để có thể tư vấn cho người hiến máu, giúp họ yên tâm rằng họ luôn an toàn khi đến điểm tiếp nhận máu và hành động hiến máu của họ thật ý nghĩa, góp phần quan trọng cứu sống bệnh nhân.

Ngoài ra, Trung tâm đã nhất trí và phối hợp với đơn vị tổ chức hiến máu ở địa phương tổ chức hiến máu với quy mô nhỏ nhằm đảm bảo an toàn hiến máu trong mùa dịch. Với phương cách này, người hiến máu sẽ được sắp xếp đến điểm tiếp nhận theo từng khung giờ, từng đợt khác nhau, mỗi đợt chỉ khoảng từ 12-15 người để được tiếp nhận máu ngay và ra về trước khi đến đợt kế tiếp đến. Người hiến máu được kiểm tra thân nhiệt bằng nhiệt kế điện tử ngay khi đến điểm hiến máu. TTTM Chợ Rẫy trang bị nước rửa tay nhanh và khẩu trang cho từng người ngay từ khi họ đến điểm tiếp nhận máu nếu họ không tự trang bị khẩu trang cho mình. Đây chính là nét riêng và cũng là nỗ lực của Bệnh viện Chợ Rẫy và TTTM Chợ Rẫy nhằm tăng thêm niềm tin về tiếp nhận máu an toàn nơi người hiến máu, góp phần duy trì người hiến máu nhắc lại. Để đảm bảo sàng lọc COVID-19 ngay tại điểm hiến máu, Trung tâm truyền máu đã phối hợp cùng đơn vị tổ chức hiến máu địa phương và các tình nguyện viên tổ chức sàng lọc người đến tham gia hiến máu bằng Bảng khảo sát phòng, chống COVID-19 theo hướng dẫn của Ban chỉ đạo Quốc gia vận động hiến máu tình nguyện và Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương.

Khu vực tiếp nhận máu được bố trí khoa học, thoáng mát, sạch sẽ đúng theo hướng dẫn tiếp nhận máu trong mùa dịch. Các vị trí tiếp nhận máu đều được xếp cách nhau với khoảng cách tối thiểu 2 mét và có vị trí chờ đợi riêng cho người hiến máu. Nhân viên tiếp nhận máu được trang bị các phương tiện bảo hộ cá nhân an toàn để tránh lây nhiễm cho người hiến máu, bản thân và cộng đồng. Nhằm phòng ngừa, tránh lây nhiễm, toàn bộ người hiến máu được yêu cầu rửa tay khi đến và trước khi rời khỏi điểm hiến máu.

Với tinh thần "Trân trọng đến từng đơn vị máu trong mùa dịch", Trung tâm đã tổ chức tiếp nhận máu với quy mô "siêu nhỏ" với khoảng 30 người hiến máu cho một điểm tiếp nhận máu, chúng tôi cử 1 đội nhân viên y tế đến tận nơi để tiếp nhận máu, đảm bảo đúng mô hình tiếp nhận máu an toàn trong mùa dịch. Bất cứ khi nào có đơn vị yêu cầu, chúng tôi sẽ trao đổi và khảo sát ngay điểm tổ chức hiến máu tiềm năng, nếu đạt yêu cầu sẽ tổ chức tiếp nhận máu sớm nhất có thể. Ngoài ra, nhằm tăng cường tiếp nhận máu, chúng tôi đã mời gọi, tuyên truyền để người cho máu tiềm năng là các thân nhân bệnh nhân, khách vãng lai đến bệnh viện Chợ Rẫy tham gia hiến máu ngay tại tòa nhà Trung tâm. Việc tiếp nhận máu tình nguyện tại điểm hiến máu cố định và lưu động của Trung tâm được tổ chức xuyên suốt 7 ngày trong tuần từ 7 giờ sáng đến 16 giờ chiều, kể cả thứ bảy, Chủ nhật và ngày lễ. Ngoài ra, Trung tâm đã phối hợp với tổ chức Đoàn thanh niên trong bệnh viện, tổ chức nhiều đợt tiếp nhận máu của các Đoàn viên, nhân viên bệnh viện Chợ Rẫy.

Chính nhờ tăng cường tiếp nhận máu với nhiều loại hình phong phú, đa dạng với nhiều đối tượng hiến máu cùng thời gian tổ chức linh hoạt, phù hợp với khung giờ của người hiến máu, chúng tôi đã có số lượng máu cần thiết, về cơ bản đáp ứng nhu cầu truyền máu của bệnh nhân trong giai đoạn phòng, chống COVID-19.

2.4 Điều tiết sử dụng và cung cấp máu, chế phẩm hợp lý, hiệu quả

Ngay từ tháng 02/2020, khi nhận được các văn bản hướng dẫn của Cục Quản lý Khám, Chữa bệnh và Ban chỉ đạo Quốc gia

vận động hiến máu tình nguyện, Ban giám đốc Trung tâm truyền máu đã nhận định COVID-19 có khả năng diễn tiến phức tạp và kéo dài, đặc biệt sẽ ảnh hưởng nghiêm trọng đến hoạt động tiếp nhận máu và cung cấp máu của trung tâm. Vì vậy, chúng tôi đã tham mưu cho Giám đốc bệnh viện ban hành các văn bản gửi Sở Y Tế, các bệnh viện trong phạm vi phục vụ của trung tâm tại 5 tỉnh miền Đông Nam Bộ về tình hình khó khăn sắp đến, phân tích rõ nguy cơ thiếu máu có khả năng xảy ra do thiếu nguồn người hiến và đề nghị các đơn vị sử dụng máu, chế phẩm máu tiết kiệm, hợp lý, truyền đúng và đủ cho bệnh nhân. Ngoài ra, Trung tâm luôn theo dõi sát hoạt động điều tiết cấp phát máu, chế phẩm nên về cơ bản, đáp ứng nhu cầu thiết yếu cho các bệnh viện. Ngay tại bệnh viện Chợ Rẫy, việc sử dụng máu trong điều trị bệnh được quản lý rất chặt chẽ. Chỉ truyền máu khi bệnh nhân thật sự có nhu cầu. Tất cả các trường hợp truyền trên 02 đơn vị máu cần phải có ý kiến hội chẩn của bác sĩ trưởng khoa.

Một điểm son nữa dẫn đến thành công của Trung tâm là tổ chức lại hoạt động của trung tâm nhằm thích nghi trong giai đoạn dịch. Để kịp thời có máu, chế phẩm phục vụ bệnh nhân, Trung tâm đã tổ chức, sắp xếp lại khung giờ làm việc của các đơn vị tại Trung tâm như đơn vị Tiếp nhận máu, đơn vị Sản xuất chế phẩm máu, đơn vị Xét nghiệm sàng lọc máu. Các đơn vị đều được chia ca để làm việc nhằm đảm bảo thời gian làm việc và nghỉ ngơi hợp lý cho nhân viên, đảm bảo tất cả các đơn vị máu toàn phần về đến trung tâm sẽ được lập tức xét nghiệm và sản xuất ngay để kịp thời phục vụ nhu cầu truyền máu.

Trong tháng 05 và 06/2020, khi tình hình dịch đã ổn, xã hội bước vào giai đoạn bình thường mới, số lượng người đăng ký hiến máu tăng vượt trội, gần 200% so với tháng 04/2020. Để tránh tối đa việc hủy máu, Trung tâm đã có kế hoạch tiếp nhận, sản xuất và điều tiết sử dụng máu, chế phẩm máu hợp lý với sự theo dõi, kiểm soát chặt chẽ về hạn sử dụng. Để làm được điều này, Trung tâm đã phối hợp với các đơn vị sử dụng máu để có sự điều tiết thích hợp.

Chúng tôi nhận định rằng điều tiết sử dụng máu hợp lý, hiệu quả đóng vai trò thiết yếu trong chuỗi dây chuyền tiếp nhận máu và cung cấp máu an toàn tại TTTM Chợ Rẫy trong giai đoạn dịch bệnh COVID-19.

III. KẾT QUẢ TIẾP NHẬN VÀ CUNG CẤP MÁU CỦA TTTM CHỢ RẪY

3.1 Tiếp nhận máu, tiểu cầu máy tại điểm lưu động và cố định

Bảng 1: Tổng số lượng đơn vị máu toàn phần và khối tiểu cầu máy tiếp nhận năm 2019-2020

Tiếp nhận máu-Tiểu cầu máy (Đơn vị)					
Năm	**Tháng 02**	**Tháng 03**	**Tháng 04**	**Tháng 05**	**Tháng 06**
2019	6.409	15.371	11.325	9.389	9.683
2020	10.980	9.083	7.520	15.033	13.713

Nhận xét: Trong năm 2020, tỷ lệ hiến máu tình nguyện của TTTM Chợ Rẫy đạt 99,99%. Tỷ lệ hiến máu nhắc lại đạt 65%. Tỷ lệ máu hiến 350ml đạt 99,97%.

3.2 Thay đổi nguồn người hiến máu

Bảng 2: *Nguồn người hiến máu trong giai đoạn tháng 02-06 năm 2019 và 2020*

Tháng	Tháng 02		Tháng 03		Tháng 04		Tháng 05		Tháng 06	
Năm	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020
HSSV	34,04%	6,06%	22,27%	17,54%	16,92%	0,29%	11,83%	11,42%	4,98%	11,59%
Công Nhân	11,63%	7,51%	22,83%	7,13%	20,45%	14,75%	23,87%	12,80%	27,76%	12,55%
Viên chức	11,69%	24,59%	18,53%	19,53%	19,35%	3,95%	17,60%	23,17%	17,53%	26,20%
Nông dân	41,83%	58,40%	35,08%	53,40%	37,83%	22,48%	43,70%	45,50%	46,44%	41,74%
Công An/Quân đội	0,80%	3,43%	1,21%	2,40%	5,30%	58,53%	2,86%	7,15%	3,17%	4,91%
Tôn Giáo	0,00%	0,00%	0,08%	0,00%	0,14%	0,00%	0,14%	0,00%	0,12%	3,01%

Nhận xét: Cơ cấu nguồn người cho máu thay đổi rõ rệt trong cùng kỳ năm 2019 và 2020. Nếu thành phần chính trong nguồn người hiến máu tháng 03, đặc biệt tháng 04/2019 là nông dân, công nhân, viên chức thì trong cùng kỳ năm 2020 đã phải chuyển sang đối tượng công an, quân đội, nông dân và công nhân. Đối tượng hiến máu là sinh viên, học sinh cũng giảm mạnh, từ 16,92% vào tháng 04/2019 giảm còn 0,29% trong tháng 04/2020.

3.3 Cung cấp máu, chế phẩm máu

Bảng 2: Tổng số đơn vị chế phẩm máu cung cấp cho các bệnh viện năm 2019-2020

Cung cấp máu-chế phẩm máu (Khối)					
Năm	Tháng 02	Tháng 03	Tháng 04	Tháng 05	Tháng 06
2019	8.874	14.728	17.965	18.023	17.813
2020	11.453	16.044	12.137	13.558	16.973

Nhận xét: Tổng số lượng máu, chế phẩm máu cung cấp cho các bệnh viện bao gồm: Khối hồng cầu, khối huyết tương tươi, khối tiểu cầu máy, khối tiểu cầu pool, khối tủa lạnh, đáp ứng về cơ bản nhu cầu máu, chế phẩm máu cho bệnh nhân tại các bệnh viện trong phạm vi phục vụ.

IV. BÀI HỌC KINH NGHIỆM CỦA TTTM CHỢ RẪY

Ca nhiễm COVID-19 đầu tiên ở Việt Nam được phát hiện trước dịp Tết Nguyên Đán năm 2020 chỉ vài ngày và sau đó dịch CIVID-19 đã ảnh hưởng đến hầu hết mọi ngành nghề trong xã hội. COVID-19 được xem là mang lại tổn thất nhiều nhất cho ngành Truyền máu trong vòng 20 năm qua. Rất nhiều khó khăn, thách thức mà chúng tôi phải đối mặt nhưng cũng có không ít mặt tích cực, lạc quan đưa đến. Một số ưu điểm, hạn chế và bài học kinh nghiệm mà TTTM Chợ Rẫy rút ra được trong giai đoạn phòng, chống đại dịch COVID-19 nhằm có thể tiếp nhận máu an toàn và đáp ứng về cơ bản nhu cầu truyền máu của bệnh nhân có thể tóm tắt như sau:

4.1 Ưu điểm. Vận dụng linh hoạt các nguồn lực tại chỗ và áp dụng, phát huy hiệu quả sự chỉ đạo, hỗ trợ, giúp đỡ kịp thời của lãnh đạo bệnh viện, khoa phòng chức năng cùng các cơ quan, ban ngành, đoàn thể để đối phó với diễn biến phức tạp của dịch bệnh nhằm đảm bảo nguồn máu.

Có được sự nhất trí cao, phối hợp tốt với Hội Chữ thập đỏ các tỉnh, các ban ngành có liên quan, các bệnh viện trong phạm vi phục vụ khi triển khai các giải pháp thích hợp tổ chức hiến máu trong mùa dịch nhằm đảm bảo an toàn cho người hiến máu, nhân viên y tế khi tham gia tiếp nhận máu và điều tiết sử dụng máu hợp lý nhằm bảo vệ nguồn máu.

4.2 Hạn chế. Chưa chuẩn bị sẵn kịch bản để giải quyết các sự cố bất ngờ gây ảnh hưởng lâu dài. Vì vậy, Trung tâm có sự bị động trong thời gian đầu khi dịch bệnh xảy ra.

4.3 Bài học kinh nghiệm

- Cần chuẩn bị sẵn các kịch bản để đối phó với các sự cố bất ngờ, gây hậu quả lâu dài, làm ảnh hưởng đến nguồn máu và cung cấp máu.
- Sử dụng hiệu quả các phương tiện truyền thông với sự đa dạng về hình thức, phong phú về nội dung để tuyên truyền hiến máu tình nguyện an toàn trong mùa dịch, tạo hiệu ứng lan tỏa trong cộng đồng mạng, trong nhân dân để thông tin hiến máu được đến với mọi tầng lớp nhân dân. Tất cả các thông tin cần có sự kiểm duyệt chặt chẽ về nội dung trước khi phát hành.
- Cần có các văn bản hướng dẫn kịp thời của các cơ quan quản lý nhà nước. Sự đồng lòng của các cấp ban ngành và của toàn xã hội trong việc vận động mọi người tham gia hiến máu an toàn.
- Cung cấp và thường xuyên cập nhật đầy đủ thông tin chính thống về COVID-19 cho nhân viên y tế, người hiến máu. Luôn giữ tâm thế bình tĩnh, vững vàng, tránh hoang mang, giao động và sẵng sàng ứng phó khi dịch bệnh diễn tiến phức tạp.
- Tổ chức và phối hợp tổ chức tiếp nhận máu an toàn với đa dạng về hình thức và quy mô. Đảm bảo an toàn cho người hiến máu, nhân viên y tế, người phối hợp tổ chức hiến máu ở địa phương và bệnh nhân. Hỗ trợ và cung cấp các phương tiện bảo hộ cá nhân giúp mọi cảm thấy an toàn khi đến điểm tiếp nhận máu. Trang bị kiến thức cần thiết giúp người hiến máu tự sàng lọc mình và không đến điểm hiến máu nếu như họ có nguy cơ nhiễm bệnh. Tạo điều kiện dễ dàng nhất cho người hiến máu tiềm năng biết thông tin và đến điểm hiến máu.
- Hướng dẫn, theo dõi và điều tiết việc sử dụng máu, chế phẩm máu hợp lý trên lâm sàng. Đáp ứng việc truyền máu an toàn, hiệu quả, đúng và đủ cho bệnh nhân. Lập kế hoạch tiếp nhận và cung cấp máu, chế phẩm hợp lý tránh nguy cơ phải hủy máu vào thời điểm sau dịch.
- Linh hoạt trong việc tổ chức hoạt động tại các đơn vị, bộ phận của Trung tâm truyền máu để đảm bảo nhân viên vẫn được nghỉ giãn cách xã hội và vẫn đủ nhân viên thực hiện công tác chuyên môn. Đảm bảo tất cả các đơn vị máu khi về đến trung tâm sẽ được xét nghiệm, sản xuất và cung cấp kịp thời đáp ứng nhu cầu cơ bản cho điều trị bệnh

V. KẾT LUẬN

Dịch bệnh xảy ra là điều không ai mong muốn, tuy nhiên cách chúng ta tiếp nhận và giải quyết vấn đề sẽ quyết định kết quả của sự việc. Sự bình tĩnh trong việc ứng phó dịch bệnh, vận dụng hiệu quả các nguồn lực và đặc biệt có kế hoạch ứng phó thích hợp chính là chìa khóa thành công giúp TTTM Chợ Rẫy và các trung tâm truyền máu trong toàn

quốc vượt qua được những thách thức trong giai đoạn phòng, chống đại dịch COVID-19, tiếp tục đảm nhận nhiệm vụ tiếp nhận và cung cấp máu, chế phẩm máu an toàn cho tất cả các bệnh viện trong phạm vi phục vụ và vững bước đi lên./.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **https://coccoc.com/search?**query=c%E1%BA%ADp+nh%E1%BA%ADt+tin+t%E1%BB%A9c+covid+19. Truy cập lần cuối vào lúc 21 giờ ngày 02/08/2020.
2. **Simon J Stanworth, Helen V New, Torunn O Apelseth, Susan Brunskill, Rebecca Cardigan, Carolyn Doree, Marc Germain, Mindy Goldman, Edwin Massey, Daniele Prati**, Nadine Shehata, Cynthia So-Osman, Jecko Thachil (2020). Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. Lancet Haematol 2020. Published online July 3, 2020 https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30186-1
3. **Amar Ibrahim Omer Yahia (2020).** Transfusion and Apheresis Science. https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102836
4. **Raturi M, Kusum A (2020).** The blood supply management amid the COVID-19 outbreak. Transfusion Clinique et Biologique. https://doi.org/10.1016/j.tracli.2020.04.002
5. **M. Raturi (2020).** A quick "Can I donate blood" self-assessment tool amid the COVID-19 outbreak. Transfusion Clinique et Biologique .https://doi.org/10.1016/j.tracli.2020.04.004
6. **Priyadarsini J. Arcot, et al (2020).** Transfusion and Apheresis Science. https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102877.
7. **Xiaohong Cai, Ming Ren, Fenghua Chen, Liliang Li, Hang Lei, Xuefeng Wang (2020).** Blood transfusion during the COVID-19 outbreak. Blood Transfus 2020; 18: 79-82 DOI 10.2450/2020.0076-20.
8. **Bingwen Eugene Fan, Kiat Hoe Ong, Stephrene Seok, Wei Chan,** Barnaby Edward Young, Vanessa Cui Lian Chong,Siew Ping Connie Chen, Shu Ping Lim, Geok Ping Lim, Ponnudurai Kuperan (2020). Blood and blood product use during COVID-19 infection. Am J Hema tol. 2020;1–3. DOI: 10.1002/ajh.25823.
9. **Willy A. Flegel (2020).** COVID-19 insights from transfusion medicine. British Journal of Hematology. Published 2020. doi: 10.1111/bjh.17005
10. **Shan H, Zhang P (2004).** Viral attacks on the blood supply: the impact of severe acute espiratory syndrome in Beijing. Transfusion. 2004;44:467-469. https://doi.org/10.1111/j.0041-1132.2004.04401.x.
11. **World Health Organization (WHO) 2020.** Guidance on maintaining a safe and adequate blood supply during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and on the collection of COVID-19 convalescent plasma. Interim guidance. 10 July 2020. WHO/2019-nCoV/BloodSupply/2020.2
12. **Ngô Mạnh Quân (2020).** Tiếp nhận và cung cấp máu trong dịch COVID-19 lan rộng. Báo cáo online tháng 05/2020.
13. **Công văn số 05/CV-BCĐQG** ngày 04/02/2020 của Ban chỉ đạo Quốc gia vận động hiến máu tình nguyện về việc đẩy mạnh hoạt động hiến máu tình nguyện.
14. **Công văn số 13/CV-BCĐQG** ngày 13/02/2020 của Ban chỉ đạo Quốc gia vận động hiến máu tình nguyện ban hành về việc đẩy mạnh hiến máu tình nguyện do tình hình mới của dịch bệnh COVID-19.
15. **Công văn số 162/KCB-QLCL-CĐT** ngày 17/02/2020 của Cục quản lý khám chữa bệnh-Bộ Y Tế- về việc đảm bảo an toàn truyền máu trong dịch viêm đường hô hấp cấp do chủng mới của vi rút Corona gây ra (nCoV).

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM CỦA NGƯỜI HIẾN MÁU VÀ MỘT SỐ XU HƯỚNG TRONG TIẾP NHẬN MÁU TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TW 5 NĂM (2015-2019)

Trần Ngọc Quế, Lê Diệu Thúy, Đỗ Hoài Biên, Lê Thị Nhài, Võ An Việt, Nguyễn Quốc Tuấn, Bạch Quốc Khánh, Ngô Mạnh Quân(*)

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm của người hiến máu (NHM) và đánh giá một số xu hướng trong tiếp nhận máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương 5 năm (2015-2019). **Đối tượng:** 1.390.490 lượt NHM toàn phần, trong đó tập trung phân tích 1.357.528 lượt NHM tình nguyện. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang, hồi cứu, chọn mẫu toàn bộ từ hệ thống phần mềm quản lý hoạt động cung cấp máu. **Kết quả:** Số lượt NHM tăng trung bình mỗi năm 7,6% trong đó tại Hà Nội chiếm 62,8%, chủ yếu là NHM tình nguyện (98,64%). Tỉ lệ nam/nữ là 1,27, chủ yếu ở độ tuổi từ 18-24 tuổi (39,8%) và 25-34 tuổi (35,3%). Người hiến máu lần đầu (HMLĐ) chiếm tỷ lệ cao (52,2%) nhưng có xu hướng giảm dần. Người hiến máu nhắc lại (HMNL) chủ yếu ở độ tuổi 25-44 (45,1%) là cán bộ-nhân viên (CB-NV) (45,8%). Hiến máu thường xuyên (HMTX) cao hơn thuộc nhóm học sinh-sinh viên (HS-SV) (12,4%) có độ tuổi 18-24 (11,6%), ở khu vực Hà Nội (11,5%) đặc biệt các điểm tại Viện (13,4%) và cố định (30,5%). Xu hướng tăng thể tích tiếp nhận máu 350ml, tăng cao hơn tại Hà Nội (50,8%) và nam giới (69,0%) trong độ tuổi trẻ từ 25-44 (51,75%) thuộc nhóm CB-NV (50,2%), nhóm Khác (53,9%); và tăng tỷ lệ HMTX. **Kết luận:** Viện duy trì ổn định tỷ lệ tăng của người HM trong 5 năm. Có một số xu hướng tích cực như tăng tỷ lệ người HM tại các điểm cố định, tăng tỷ lệ hiến ≥350ml, tăng tỷ lệ người HM là nam giới, nhóm CB-NV.

Từ khóa: hiến máu, tần suất hiến máu, thể tích máu hiến, hiến máu tình nguyện

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF BLOOD DONORS AND SOME TRENDS IN BLOOD COLLECTION AT NIHBT FOR 5 YEARS (2015 – 2019)

Objectives: to survey the characteristics of blood donors and some trends in blood collection at the National Institute of Hematology - Blood Transfusion in the period 2015 - 2019. **Subjects:** 1,390,490 whole blood donors. **Methods**: Cross-sectional description, retrospective, select a whole sample from the Blood Transfusion Management Software System. **Results:** The number of blood donors increased by an average average per year of 7.6% of which in Hanoi accounted for 62.8%, mainly voluntary blood donors (98,64%). The ratio of male/female is 1.27, mainly between the ages of 18-24 years (39.8%) and 25-34 years (35.3%). First-time blood donors account for a high percentage (52.2%) but tend to decrease gradually. Repeated blood donors are mainly at the age of 25-44 (45.1%) and are staff - employees (45.8%). Regular blood donors were higher in the pupil-student group (12.4%) aged 18-24 (11.6%), in the Hanoi area (11.5 %) special points at the Institute (13.4%) and fixed (30.5%). The trend of increasing blood volume to receive blood 350ml, higher increase in Hanoi (50.8%) and men (69.0%) in the young age from 25-44 (51.75%)

**Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Ngọc Quế
Email: drque72@gmail.com
Ngày nhận bài: 6.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 7.10.2020
Ngày duyệt bài: 16.10.2020

belong to the group of staff - employees. (50.2%), Other group (53.9%); and increase the rate of regular blood donation. **Conclusion:** the number of blood collection was increased continously during 5 year. There were some positive trends on blood collection such as good sight in result from fix site collection, increasing of percentage of repeat donation, ≥350ml of blood volume per donation and expanding of staff - employees group.

Keywords: blood donor, blood volume, blood frequency, blood donation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, kể từ khi được phát động năm 1994, phong trào hiến máu tình nguyện (HMTN) ngày càng đi vào chiều sâu và bền vững. Hoạt động này đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì nguồn NHM ổn định, thường xuyên, đảm bảo nguồn máu cho công tác điều trị. Việc phân tích đặc điểm của NHM, nắm được cơ cấu về độ tuổi, giới tính, nghề nghiệp, xu hướng, hành vi hiến máu (HM)… sẽ góp phần quan trọng trong việc tăng cường hiệu quả công tác vận động trước, trong và sau HM, là cơ sở khoa học cho việc phát triển nguồn NHM thường xuyên, bền vững.

Đề tài nghiên cứu được tiến hành tại Viện Huyết học -Truyền máu TW với 2 mục tiêu: (1) Khảo sát đặc điểm của người hiến máu giai đoạn từ 2015 – 2019 và (2) đánh giá một số xu hướng trong tiếp nhận máu liên quan tới tần suất và thể tích máu hiến.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Bao gồm 1.390.490 NHM toàn phần trong đó tập trung phân tích 1.357.528 NHM tình nguyện và người nhà hiến máu. Trong đó:

✓ NHM lần đầu: NHM có số lần hiến máu bằng 01 lần tính đến thời điểm thống kê;

✓ NHM nhắc lại: NHM có số lần hiến máu từ 02 lần trở lên tính đến thời điểm thống kê;

✓ NHM thường xuyên: NHM có số lần hiến máu ít nhất 02 lần trong 1 năm trở lên hoặc HM 03 lần trong 02 năm hoặc mỗi năm HM 01 lần trong vòng 03 năm liên tiếp tính đến thời điểm thống kê.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu;
- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ;
- Phương pháp thu thập số liệu: Thống kê định lượng bằng dữ liệu từ hệ thống phần mềm quản lý hoạt động cung cấp máu từ 01/01/2015 đến 31/12/2019 tại các điểm HM do Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương tiếp nhận.

3. Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS và các thuật toán thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm NHM giai đoạn 2015 – 2019

Bảng 1. Đặc điểm người hiến máu theo địa phương, đối tượng

Đặc điểm \ Năm		2015	2016	2017	2018	2019	Tổng số
Tỉnh/ Thành phố	Hà Nội	146.218	160.291	168.084	189.240	199.980	863.813
		63,2%	62,5%	61,0%	64,5%	62,7%	**62,8%**
	Các tỉnh	85.301	96.213	107.318	103.981	118.902	511.715

	khác	36,8%	37,5%	39,0%	35,5%	37,3%	37,2%
Đối tượng hiến máu	Tình nguyện	230.264	256.096	274.919	292.275	318.094	1.371.648
		98,4%	98,6%	98,7%	98,6%	99,0%	**98,6%**
	Chuyên nghiệp	2.502	3.284	3.235	3.231	2.519	14.771
		1,1%	1,3%	1,2%	1,1%	0,8%	1,1%
	Người nhà	1.311	428	510	1.009	813	4.071
		0,6%	0,2%	0,2%	0,3%	0,3%	0,3%
	Tổng	**234.077**	**259.808**	**278.604**	**296.515**	**321.426**	**1.390.490**

Số đơn vị máu tăng dần hàng năm (từ 231.519 đơn vị năm 2015 tăng lên 318.882 đơn vị năm 2019), tỷ lệ tăng trung bình đạt 7,6% trong đó hầu hết là NHM tình nguyện (98,6%).

Bảng 2. Đặc điểm về nhân khẩu học của người hiến máu

Đặc điểm \ Năm		**2015** (%)	**2016** (%)	**2017** (%)	**2018** (%)	**2019** (%)	**Tổng số** (%)
Giới tính	Nam	57,3	57,8	57,00	54,7	54,00	**56,0**
	Nữ	42,7	42,2	43,00	45,3	46,00	44,0
Độ tuổi	18-24	30,1	39,9	41,80	42,4	42,70	**39,8**
	25-34	46,8	37,7	33,80	31,1	30,10	**35,3**
	35-44	15,5	15,0	16,30	18,3	19,00	17,0
	45-60	7,7	7,4	8,00	8,2	8,30	7,9
Nghề nghiệp	CB-NV	36,1	34,8	36,50	38,7	39,70	**37,3**
	HS-SV	43,3	43,5	39,20	36,9	35,10	**39,3**
	Khác	20,6	21,7	24,30	24,4	25,20	23,4
Tổng		**231.519**	**256.504**	**275.402**	**293.221**	**318.882**	**1.375.528**

Tỉ lệ NHM nam chiếm 56%, đa số có độ tuổi trẻ từ 18-24 tuổi (39,8%) và 25-34 tuổi (35,3%), thuộc nhóm CB-NV (37,3%), HS-SV (39,3%).

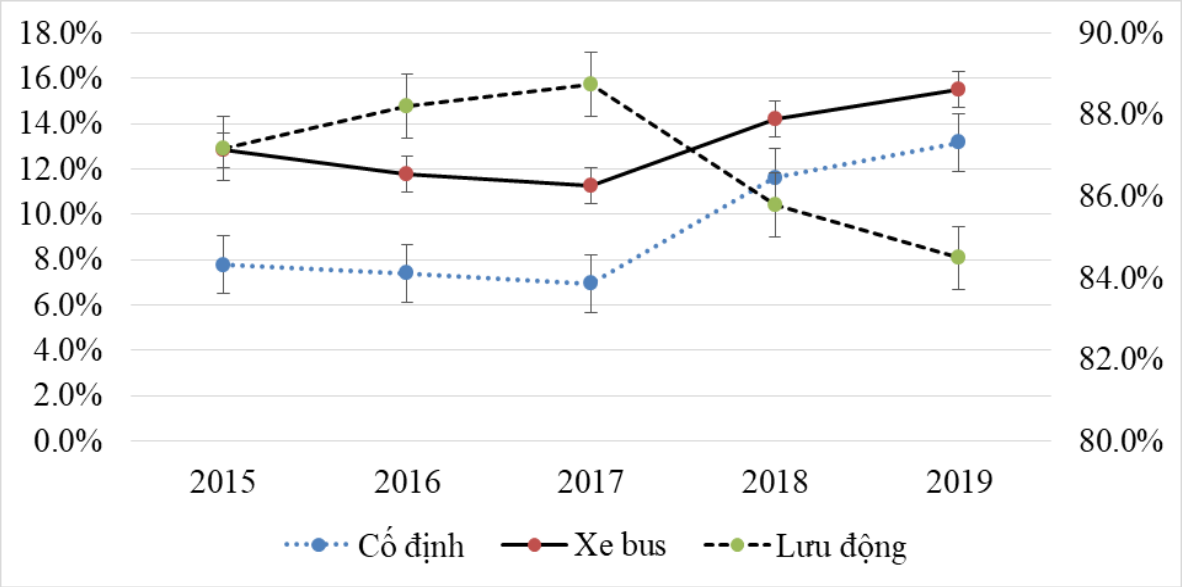
3.2 Đánh giá một số xu hướng trong tiếp nhận máu liên quan tới tần suất hiến máu và thể tích máu hiến

Bảng 3. Một số đặc điểm NHM có liên quan đến xu hướng trong tiếp nhận máu

Đặc điểm \ Chỉ số		**Tần suất hiến máu (%)**			**p**	**Thể tích máu hiến (%)**		**p**
		Lần đầu	**Nhắc lại**	**Thường xuyên**		**250ml**	**≥350ml**	
Giới tính	Nam	51,1	38,9	10,0	<0,001	31,0	**69,0**	<0,001
	Nữ	55,2	34,5	10,2		76,7	23,3	
Nghề nghiệp	CB-NV	45,6	**45,8**	8,6	<0,001	49,8	**50,2**	<0,001
	HS-SV	**58,7**	28,9	**12,4**		55,3	44,7	
	Khác	55,0	36,5	8,5		46,1	**53,9**	
Tuổi	18 - 24	**63,5**	24,9	**11,6**	<0,001	54,4	45,6	<0,001

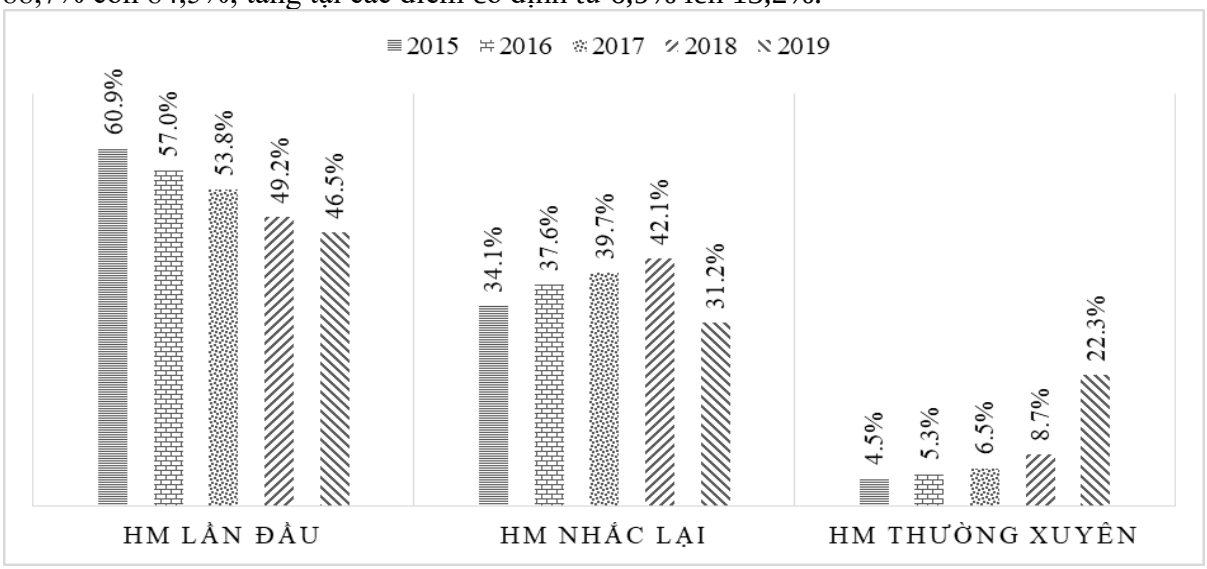
	25 - 34	45,2	**45,3**	9,5		49,1	**50,9**	
	35 - 44	46,8	**44,9**	8,3		47,4	**52,6**	
	45 - 60	47,7	43,6	8,7		51,8	48,2	

Tỷ lệ HM nhắc lại, hiến thể tích ≥350ml ở nam cao hơn nữ; tỷ lệ HM lần đầu cao hơn ở nhóm HSSV, nhóm tuổi từ 18-24 cao; tỷ lệ HM ≥350ml cao hơn ở nhóm tuổi 34-45 và 25-34. Các sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05.



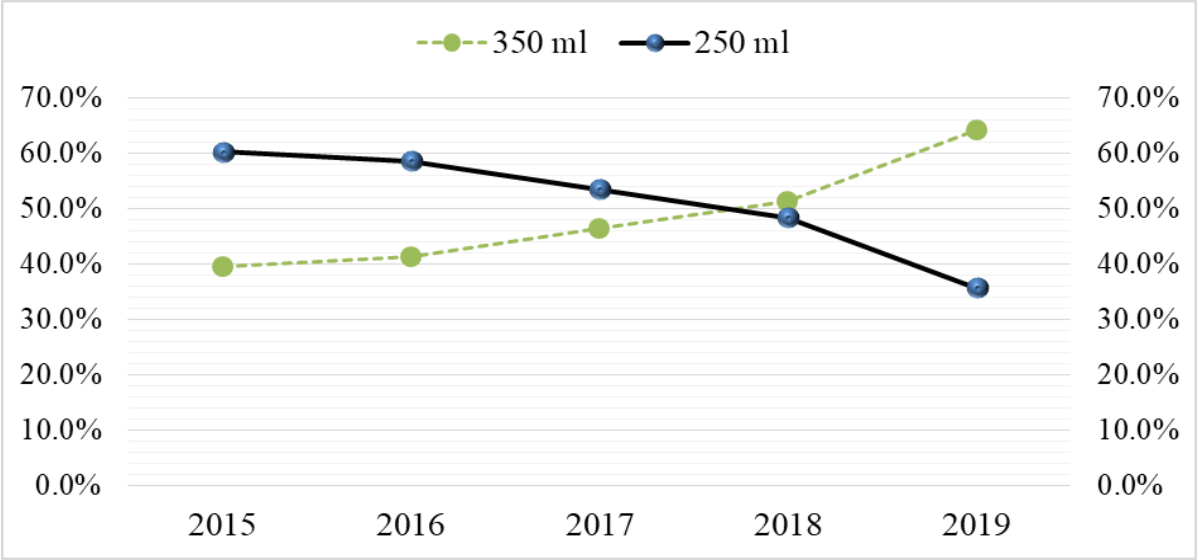
Biểu đồ 1: Tỉ lệ tiếp nhận máu theo hình thức tổ chức

Có xu hướng thay đổi số lượt người HM đến tại các loại hình điểm hiến máu khác nhau, đặc biệt là từ 2017. Trong đó, tiếp nhận máu tại các điểm lưu động có xu hướng giảm, từ 88,7% còn 84,5%; tăng tại các điểm cố định từ 6,9% lên 13,2%.



Biểu đồ 2: Lượng máu tiếp nhận hàng năm theo tần suất hiến máu

Tỷ lệ HM lần đầu có xu hướng giảm: từ 61,7% năm 2015 còn 46,5% năm 2019. Tỷ lệ HM thường xuyên có xu hướng tăng: từ 4,5% năm 2015 lên 22,3% năm 2019.



Biểu đồ 3: Lượng máu tiếp nhận hàng năm theo thể tích máu hiến

Tỷ lệ đơn vị máu thể tích 250ml tiếp nhận được có xu hướng giảm rõ rệt qua từng năm (từ 60,3% năm 2016 xuống còn 35,8% năm 2019), đồng thời lượng máu thể tích trên 350ml tiếp nhận được có xu hướng tăng (từ 39,7% năm 2015 lên 64,2% năm 2019).

Bảng 4. Đặc điểm hiến máu có liên quan đến xu hướng trong tiếp nhận máu

Đặc điểm / Chỉ số		Tần suất hiến máu (%)			p	Thể tích máu hiến (%)		p
		Lần đầu	Nhắc lại	Thường xuyên		250ml	≥ 350ml	
Tỉnh/ Thành phố	Tại Hà Nội	52,0	36,5	**11,5**	<0,001	49,2	**50,8**	<0,001
	Ngoài HN	54,5	37,8	7,7		54,4	45,6	
Hình thức tổ chức	Lưu động	53,4	36,8	9,8	<0,001	51,4	48,6	<0,001
	Tại Viện	46,0	40,6	**13,4**		43,5	**56,5**	
	Xe Bus	53,1	37,1	9,8		56,7	43,3	
	Cố định	46,3	23,2	**30,5**		37,5	**62,5**	

Tỷ lệ HM thường xuyên, hiến ≥350ml cao hơn ở Hà Nội so với các tỉnh, cao hơn ở điểm tại Viện và điểm cố định. Các sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm người hiến máu giai đoạn 2015-2019

Từ năm 2015, tính riêng lượng máu toàn phần của đối tượng HMTN, Viện đã đạt được những con số đáng ghi nhận với năm sau đạt cao hơn năm trước, tăng trung bình 7,6% mỗi năm. So với nghiên cứu của Đào Ngọc Tuyền (2012), tính riêng năm 2019 kết quả tăng gấp 3 lần năm 2007 và 1,5 lần năm

2011 [1]; Hà Hữu Nguyện (2014) tăng 3,7 lần năm 2009 và 1,8 lần năm 2013 [2]; Lê Hoàng Oanh (2016) tăng 4,6 lần năm 2010 và 3,3 lần năm 2015 [3]. Chủ yếu lượng máu được tiếp nhận tại Hà Nội (62,8%) và các điểm hiến máu lưu động (87,4%).

Đối tượng HMTN theo kết quả báo cáo chiếm 98,64% và đồng đều ở các năm. So với các năm trước đó, tỉ lệ này cao hơn nhiều [9], cao hơn khu vực phía Bắc [2], [5], [6] và tương đồng với khu vực phía Nam [7], [8]. Tỉ lệ HMTN ngày càng tăng cao dần và đáng kể so với các năm trước đó, và tỉ lệ này tương đương với tỉ lệ HMTN toàn quốc (98,3%). Tỉ lệ này cao so với báo cáo của WHO về đối tượng hiến máu tình nguyện hướng tới mục tiêu tới 2020 đạt 100% đối tượng hiến máu là tình nguyện [4].

Vẫn có sự chênh lệnh về giới của đối tượng hiến máu với nam cao hơn nữ chiếm 55,9%. Tỉ lệ này cao hơn với báo cáo của WHO với 30% NHM toàn cầu là nữ [4]. Kết quả này tương đồng ở khu vực phía Bắc [5], [6] và thấp hơn ở khu vực phía Nam [7], [8].

Độ tuổi hiến máu chính tập trung ở khoảng tuổi trẻ từ 18-34 (76,9%). So sánh kết quả này ở khu vực phía Bắc [5], [6] kết quả là tương đương. So với báo cáo ở khu vực phía Nam [7], [8] kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Kết quả này cũng phù hợp với báo cáo của WHO về độ tuổi hiến máu của các nước đang phát triển [4]. Đây là lực lượng trẻ có thời gian hoạt động dài, có sức khỏe dẻo dai, năng động rất thuận lợi cho các hoạt động truyền thông.

Nhóm HS-SV chiếm tỉ lệ nhiều nhất (39%) - tỉ lệ này thấp hơn nhiều so với các năm trước đó tại Viện [5], [9] và tương đồng với kết quả của các năm gần đây tại khu vực phía Nam [8].

4.2. Đánh giá một số xu hướng trong tiếp nhận máu liên quan tới tần suất hiến máu và thể tích máu hiến

HMLĐ vẫn chiếm tỉ lệ cao (52,2%) nhưng giảm dần từ 2015 với 61,7% xuống 46,5% năm 2019. HMNL và HMTX có xu hướng tăng từ 38,6% năm 2015 lên 53,5% năm 2019. Kết quả này cao hơn so với 5 năm trước đó [2], cao hơn so với kết quả của Lê Hoàng Oanh (2010) [3], thấp hơn kết quả của Phạm Văn Nghĩa (2013) [7]. Đặc biệt, tỉ lệ HMTX tăng cao từ 4.5% lên 22.3%.

Tỉ lệ máu hiến ≥350ml có xu hướng tăng (39,7% năm 2015 lên 64,2% năm 2019). Tỉ lệ này cao hơn so với kết quả trước đó tại Viện [2]. So với nghiên cứu của Lê Hoàng Oanh (2016) thì tỉ lệ này của chúng tôi thấp hơn nhiều [3]. Có nhiều nguyên nhân liên quan tới việc thể tích máu hiến lớn chưa cao liên quan tới các tiêu chuẩn trong hiến máu thể tích lớn, do nhận thức của người hiến máu về sức khỏe sau hiến. Để đảm bảo an toàn truyền máu và chất lượng máu, việc tuyên truyền vận động cần đẩy mạnh hơn nữa để nâng cao nhận thức của cả người cho máu và nhân viên y tế trực tiếp tham gia tư vấn và lấy máu.

Tỉ lệ máu hiến thể tích ≥ 350ml ở nam chiếm đa số với 69,0% trong khi nữ chiếm 23,3% ở thể tích 250ml. Như vậy, việc gia tăng chỉ định thể tích lớn cho nam giới giúp tạo ra hay đổi trong tổng thể kết quả. Chênh lệch về giới có thể xuất phát từ các bất lợi liên quan tới đặc điểm sinh học của nữ giới. Vì vậy hạn chế việc áp đặt triệt để hiến máu thể tích lớn đối với nữ để tránh rủi ro không

mong muốn và duy trì sự quay trở lại HMTX hơn.

Nhóm CB-NV có xu hướng tăng tỉ lệ HMNL (45,8%) thể tích máu hiến lớn (50,2%). Nhóm Khác HMLĐ cao (55,0%) nhưng hiến máu thể tích lớn cao nhất (53,9%). Vì vậy, trong những năm trở lại đây, việc khủng hoảng trong những giai đoạn nghỉ hè, nghỉ lễ tết đã giảm rất nhiều. HS-SV HMLĐ, HMTX cao (58,7% và 12,4%). Đây là lực lượng hiến máu quan trọng vì trong tương lai họ sẽ là nguồn hiến máu chất lượng thuộc nhóm CB-NV. Tăng cường truyền thông về các thông tin cơ bản, lợi ích của hiến máu tình nguyện, tăng cường tuyên truyền về các điểm hiến máu, sự kiện hiến máu cũng nhưng tăng cường chất lượng dịch vụ, chăm sóc NHM để xây dựng nguồn người HMNL, HMTX bền vững.

Nhóm tuổi trẻ từ 18-24 tham gia HMLĐ và HMTX cao (65,3% và 11,5%) Nhóm 25-44 tham gia HMNL cao (45,1%) đồng thời cũng là nhóm đối tượng hiến thể tích máu ≥350ml (51,75%). Đây là lực lượng có thời gian có thể hiến máu dài, có sức khỏe tốt, năng động rất thuận lợi cho các hoạt động huy động và duy trì người hiến máu. Nhóm tuổi từ 45-60 có tỷ lệ HMTX tăng dần, đây là nhóm có xu hướng tích cực để duy trì tỷ lệ HMTX và hiến thể tích máu ≥350ml.

Tỉ lệ HMTX và thể tích máu hiến lớn tại Hà Nội cao hơn so với các tỉnh (11,5% và 50,8%). Tại Hà Nội, việc phối hợp đồng bộ giữa các khối cơ quan, doanh nghiệp, khối trường đại học, cao đẳng, hội Thanh niên vận động hiến máu Hà Nội, các ngày hội hiến máu lớn…các điểm HM cố định hoạt động gần như các ngày trong tuần, các phương tiện truyền thông đại chúng đã đóng góp hiệu quả đảm bảo lượng máu được duy trì ổn định và cải thiện. Trong giai đoạn tới cần phải có các biện pháp phát triển và duy trì nguồn người hiến tại khu vực Hà Nội, đây là yếu tố quan trọng để nâng cao chất lượng máu, nâng cao hiệu quả và bền vững trong công tác tổ chức tiếp nhận máu của Viện.

Có xu hướng thay đổi số lượt người HM đến tại các loại hình điểm hiến máu khác nhau, đặc biệt là từ 2017 sau một số điều chỉnh của Viện trong chiến lược đưa người hiến máu về Viện và thành lập mới 3 điểm cố định tại Hà Nội. Trong đó, tiếp nhận máu tại các điểm lưu động có xu hướng giảm, từ 88,7% còn 84,5%; tăng tại các điểm cố định từ 6,9% lên 13,2%. Tỷ lệ người HMTX cao ở các điểm hiến máu tại viện (13,4%) và cố định (30,5%), thể tích ≥ 350ml tại Viện và cố định cũng chiếm đa số (56,5% và 62,5%). Điều này cho thấy, tuy quy mô nhỏ nhưng các điểm hiến máu cố định có tần suất hoạt động liên tục, có lịch hiến máu cố định đã tạo thành địa điểm tin cậy cho người hiến máu. Vì vậy, cần đầu tư tốt cho các điểm hiếm máu cố định sẽ góp phần tăng hiệu quả, bền vững nguồn người hiến máu thường xuyên, ổn định và an toàn.

V. KẾT LUẬN

Trong 5 năm, Viện đã tiếp nhận được 1.375.528 lượt hiến máu, số lượt hiến máu tăng 7,6% năm trong đó tại Hà Nội chiếm 62,8%, chủ yếu là NHM tình nguyện (98,64%). Tỉ lệ nam/nữ là 1,27 chủ yếu ở độ tuổi từ 18-24 tuổi (39,8%) và 25-34 tuổi (35,3%).

Chúng tôi nhận thấy, xuất hiện một số xu hướng trong tiếp nhận máu như tăng tại các

điểm hiếm máu cố định (đã đạt 13,2%); tăng tỉ lệ HMTX (từ 4,5% năm 2015 lên 22,3% năm 2019); tăng tỉ lệ hiến máu thể tích ≥350ml (từ 39,7% năm 2015 lên 64,2% năm 2019); tăng cao hơn tại Hà Nội (50,8%) và nam giới (69,0%) trong độ tuổi trẻ từ 25-44 (51,75%) thuộc nhóm CB-NV (50,2%), nhóm Khác (53,9%).

KIẾN NGHỊ

Có tiềm năng trong việc duy trì HMNL và HMTX và hiến máu thể tích lớn trong nhóm đối tượng nam giới, thuộc nhóm CB-NV tại Hà Nội và các điểm hiến máu cố định. Cần tập trung tăng cường tuyên truyền, chăm sóc khách hàng để phát triển nguồn NHM nhắc lại, thường xuyên có chất lượng, huy động hiệu quả đảm bảo máu được duy trì ổn định và bền vững.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đào Ngọc Tuyền, Nguyễn Thị Tuyết Thu, Trương Thị Kim Dung** (2012): "Tình hình tiếp nhận và cung cấp máu tại Viện Truyền máu – Huyết học trong 5 năm (2007-2011)", Tạp chí y học Việt Nam số đặc biệt, tập 396, tr.242-248.
2. **Hà Hữu Nguyện, Trần Ngọc Quế, Ngô Mạnh Quân** (2014): "Tình hình tiếp nhận máu tại viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ năm 2009 - 2013", Tạp chí y học Việt Nam số đặc biệt, tập 423, tr.15-20.
3. **Lê Hoàng Oanh, Nhữ Thị Dung, Hàng Gia Phan An** (2016): "Khảo sát kết quả tiếp nhận máu trong 6 năm (2010-2015) tại trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy", Tạp chí y học Việt Nam số đặc biệt, tập 446, tr.50-56.
4. **World Health Organization** (2016): "Global Status Report on Blood Safety and Availability"
5. **Phạm Quang Vinh, Phạm Thị Thùy Nhung** (2010): "Đặc điểm NHM tại Viện Huyết học – Truyền máu năm 2006- 2007". Tạp chí Y học Việt Nam số 2, tập 373, tr.379- 383.
6. **Nguyễn Thị Thu Hiền, Hoàng Văn Phóng** (2012): "Đặc điểm NHM tình nguyện tại Hải Phòng 2 năm 2010- 2011". Tạp chí Y học Việt Nam số đặc biệt, tập 396, tr.422- 427.
7. **Phạm Văn Nghĩa, Nguyễn Xuân Việt, Lê Hoàng Oanh** (2014): "Khảo sát tình hình hiến máu tình nguyện tại Bệnh viện Huyết học truyền máu Cần Thơ năm 2013", Tạp chí y học Việt Nam số đặc biệt, tập 423, tr.7-14.
8. **Lê Hoàng Oanh, Nhữ Thị Dung** (2016): "Nghiên cứu một số đặc điểm xã hội và sinh học của NHM tình nguyện tại trung tâm truyền máu Chợ Rẫy năm 2014", Tạp chí y học Việt Nam số đặc biệt, tập 446, tr.34-42.
9. **Nguyễn Chí Tuyển, Nguyễn Anh Trí** (2004): "Kết quả sơ bộ tình hình thu gom máu và xét nghiệm sàng lọc các bệnh nhiễm trùng qua đường truyền máu tại các cơ sở truyền máu trong toàn quốc và tại viện Huyết học – Truyền máu TW từ năm 1994 đến tháng 6 năm 2014", Y học thực hành số 497, tr.170-172.

NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH VẬN ĐỘNG, TỔ CHỨC HIẾN MÁU TÌNH NGUYỆN TẠI TRUNG TÂM TRUYỀN MÁU KHU VỰC HUẾ NĂM 2019

Phùng Thị Hoàng Yến*, Đồng Sĩ Sằng*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá công tác vận động, tiếp nhận máu năm 2019 và chuẩn bị kế hoạch trong năm 2020.

Đối tượng nghiên cứu: Người hiến máu toàn phần. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Kết quả: Năm 2019 Trung tâm Truyền máu Khu vực Huế tiếp nhận máu được 39.990 đơn vị. Tỷ lệ tiếp nhận so với chỉ tiêu BCĐQG: 94,1%. Tỷ lệ tiếp nhận so với chỉ tiêu BCĐ Tỉnh: 95,9%. Tỷ lệ tiếp nhận so với kế hoạch vận động: 72,3%. Tỷ lệ dân số hiến máu trong cả 3 tỉnh: 1,6%. Tỷ lệ hiến máu với thể tích 350ml, 450ml còn thấp 10,7%, 0,4%. Tỷ lệ hiến máu lặp lại chiếm 67,3%. Vận động và tiếp nhận máu năm 2019 cũng thay đổi theo từng tháng trong năm. Trung bình mỗi tháng tiếp nhận 3.332,5 đơn vị.

SUMMARY

Objectives: To evaluate the effectiveness of blood collection, and supply in 2019 and prepare a plan in 2020.

Subjects: Blood donors. **Methods:** retrospective, cross-sectional study.

Results and conclusion: In 2019, Hue Regional Blood Transfusion Center received 39.990 units. The collection blood rate compared to the National Steering Committee: 94,1%. The rate of collection compared to the Provincial Steering Committee: 95,9%. The rate of collection compared to the plan: 72,3%. Proportion of the population donating blood in all 3 provinces: 1,6%. Blood donation with the volume of 350ml, 450ml is quite low 10,7%, 0,7%. Repeated blood donation: 67,3%. Blood collection every month in 2019 is 3332,5 unit and also different.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Một trong những yêu cầu cơ bản của các Trung tâm Truyền Máu là đảm bảo duy trì nguồn máu an toàn, thường xuyên, ổn định, đáp ứng cho nhu cầu cấp cứu và điều trị [4]. Trong đó Trung tâm Truyền Máu khu vực Huế có nhiệm vụ tiếp nhận, cung cấp máu và chế phẩm máu cho các Bệnh viện Trung ương Huế cũng như các Bệnh viện khác trong khu vực miền Trung như Thừa Thiên Huế, Quảng Trị, Quảng Bình... Ngày nay việc áp dụng nhiều kĩ thuật mới và hiện đại trong điều trị như phẫu thuật tim mạch, điều trị các bệnh về máu, thực hiện thường xuyên ghép tạng... đã làm cho nhu cầu sử dụng máu ngày càng tăng.

Bên cạnh đó nguy cơ về thiên tai, thảm họa và các vấn đề về kinh tế, chính trị, môi trường sống, dịch bệnh, sự thay đổi về cơ cấu dân số… luôn là những khó khăn, thách thức cho công tác đảm bảo đủ nguồn máu an toàn[1].

Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Nghiên cứu tình hình vận động, tổ chức

**Trung tâm Huyết học-Truyền máu khu vực Huế*
Chịu trách nhiệm chính: Phùng Thị Hoàng Yến
Email: bshoangyen79@gmail.com
Ngày nhận bài: 07/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 07/9/2020
Ngày duyệt bài: 29/9/2020

hiến máu tình nguyện và cung cấp máu tại Trung tâm Truyền máu khu vực Huế" nhằm mục tiêu: Đánh giá công tác vận động, tiếp nhận máu năm 2019 và chuẩn bị kế hoạch trong năm 2020.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- ***Đối tượng nghiên cứu:*** Người hiến máu toàn phần
- ***Phương pháp nghiên cứu:*** Mô tả cắt ngang,
- ***Xử lý số liệu:*** phương pháp thống kê y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1 Chỉ tiêu, kế hoạch vận động và tiếp nhận năm 2019

STT	Tỉnh	Chỉ tiêu BCĐQG	Chỉ tiêu BCĐ Tỉnh	Kế hoạch Vận động	Tiếp nhận
1	Q BÌNH	11.000	11.200	11.750	9.488
2	Q TRỊ	10.000	9.500	13.050	9.699
3	TT HUẾ	21.500	22.000	30.550	20.803
4	**TỔNG**	**42.500**	**42.700**	**55.350**	**39.990**

Nhận xét: Tiếp nhận cả ba tỉnh trong năm 2019 là 39.990 đơn vị.

Bảng 3.2. Tỷ lệ tiếp nhận so với chỉ tiêu và kế hoạch vận động năm 2019

STT	Tỉnh	Tỷ lệ % Tiếp nhận/Chỉ tiêu BCĐQG	Tỷ lệ % Tiếp nhận/Chỉ tiêu BCĐ tỉnh	Tỷ lệ % Tiếp nhận/Kế hoạch VĐ
1	Q BÌNH	86,3	84,7	80,8
2	Q TRỊ	97,0	102,1	74,3
3	TT HUẾ	96,8	94,6	68,1
4	**TỔNG**	**94,1**	**95,9**	**72,3**

Nhận xét: Tỷ lệ tiếp nhận so với chỉ tiêu BCĐQG: 94,1%. Tỷ lệ tiếp nhận so với chỉ tiêu BCĐ tỉnh: 95,9%. Tỷ lệ tiếp nhận so với kế hoạch vận động: 72,3%

Bảng 3.3 Tỷ lệ % dân số đi hiến máu

STT	Tỉnh	Dân số năm 2019	Thực hiến (1)	Hoãn do các NN (2)	Tổng cộng (1) + (2)	Tỷ lệ %
1	Q BÌNH	**936.607**	9.488	410	**9.898**	1,1
2	Q TRỊ	**650.321**	9.699	338	**10.037**	1,5
3	TT HUẾ	**1.128.620**	20.803	1.254	**22.057**	1,9
4	**TỔNG**	**2.715.548**	**39.990**	**2.002**	**41.992**	**1,5**

Nhận xét: Tỷ lệ dân số hiến máu trong cả 3 tỉnh: 1,5%. Trong đó Thừa Thiên Huế chiếm tỷ lệ cao nhất 1,9%.

Bảng 3.4 Tỷ lệ hiến máu theo thể tích của các tỉnh

STT	Tỉnh	Tỷ lệ hiến máu theo thể tích			Tổng
		250ml	350ml	450ml	
1	Q BÌNH	92,3%	7,4%	0,2%	100%
2	Q TRỊ	81,8%	16,9%	0,9%	100%
3	TT HUẾ	83,9%	9,5%	0,2%	100%
4	**BA TỈNH**	**85,2%**	**10,7%**	**0,5%**	**100%**

Nhận xét: Tỷ lệ hiến máu 350ml: 10,7%, 450ml: 0,4%. Trong đó Quãng Trị có tỷ lệ hiến máu 350ml, 450ml cao nhất 16,9%, 0,9%.

Bảng 3.5 Tỷ lệ hiến máu lần đầu và hiến máu nhắc lại

STT	Tỉnh	Tiếp nhận	Lần đầu	Tỷ lệ %	Nhắc lại	Tỷ lệ %
1	Q BÌNH	9.488	3.445	36,3	6.043	63,7
2	Q TRỊ	9.699	2.382	24,6	7.317	75,4
3	TT HUẾ	20.803	7.254	34,9	13.549	65,1
4	**TỔNG**	39.990	13.081	32,7	26.909	67,3

Nhận xét: Tỷ lệ trung bình hiến máu nhắc lại cả 3 tỉnh là 67,3%. Quảng Trị có tỷ lệ hiến máu nhắc lại cao nhất 75,4%.

3.6 Kết quả vận động và tiếp nhận máu trong từng tháng của năm 2019

	T12	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	TB
VĐ	3 750	6 350	2 550	5 050	4 800	5 250	4 400	5 000	4 750	4 250	4 650	4 450	4604.2
TN	2 859	4 454	1 918	4 089	3 965	3 049	2 444	3 596	4 004	2 990	3 795	2 827	3332.5
TỶ LỆ(%)	**76.2**	**70.1**	**75.2**	**81.0**	**82.6**	**58.1**	**55.6**	**71.9**	**84.3**	**70.4**	**81.6**	**63.5**	**72.5**

Nhận xét: Vận động và tiếp nhận máu năm 2019 thay đổi theo từng tháng.Trung bình mỗi tháng tiếp nhận 3332,5 đơn vị máu. Tỷ lệ tiếp nhận trung bình 72,5% so với vận động.

3.7 Dự kiến kế hoạch vận động hiến máu năm 2020

	T12	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	TB
VĐ	4.535	7.065	3.042	6.486	6.289	4.836	3.877	5.704	6.351	4.743	6.020	4.484	5.286

Nhận xét: Vận động tăng 15% so với tiếp nhận máu 2019. Dự kiến kế hoạch vận động 72,5% tương tự năm 2019.

IV. BÀN LUẬN

Bảng 1 cho thấy BCĐQG đưa chỉ tiêu 42 500 đơn vị, trong đó tiếp nhận máu được 39.990 đơn vị. Tỷ lệ tiếp nhận so với chỉ tiêu BCĐQG: 94,1%. Tỷ lệ tiếp nhận so với chỉ tiêu BCĐ tỉnh: 95,9%. Tỷ lệ tiếp nhận so với kế hoạch vận động: 72,3%, Tỷ lệ tiếp nhận máu chưa đạt so với chỉ tiêu. Bảng 3 cho thấy tỷ lệ hiến máu trong cộng đồng dân cư còn thấp 1,6%, vẫn chưa đáp ứng được nhu cầu cấp cứu và điều trị bệnh nhân. Ban chỉ đạo Quốc gia vận động hiến máu tình nguyện cho biết, mục tiêu đến năm 2022 tối thiểu đạt 2% dân số hiến máu trong năm.

Tình hình thiếu máu ở nước ta cũng như trên thế giới đó là thiếu người hiến máu. Chúng ta còn đối mặt với nhiều thách thức như công tác vận động còn mang tính chỉ tiêu, phong trào, thiếu thực chất. Nguy cơ thu hẹp người hiến máu do dịch bệnh[1].

Bên cạnh đó cần tuyên truyền những thông tin cơ bản về hiến máu tình nguyện cũng như nguyên tắc phòng chống dịch bệnh. Trong công tác tuyên truyền cũng chú trọng hơn ở nhóm đối tượng phụ nữ trên 45, ở nhóm có trình độ dân trí thấp và ít có điều kiện tiếp xúc với thông tin về hiến máu và truyền máu [6].

Bảng 4 cho thấy tỷ lệ hiến máu với thể tích 350ml, 450ml theo thống kê của chúng tôi còn thấp, lần lượt là 10,7%, 0,4%. Trong đó Quảng Trị có tỷ lệ hiến 350ml, 450ml cao hơn 2 tỉnh còn lại 16,9% (350ml), 0,9% (450ml). Tỷ lệ người hiến máu 350ml trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Phạm văn Hiệu (tỷ lệ 350ml 65,2%) cũng như tác giả Lê Hoàng Oanh ở TTTMCR (tỷ lệ 350ml, 450ml là 98,7%) nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn hẳn. Cũng như các trung tâm Truyền máu phía Nam như Bệnh viện Truyền máu Huyết Học TPHCM biết nguồn 350ml, 450ml ngày càng tăng còn nguồn 250ml ngày càng giảm [3],[4],[8]. Điều này cũng có thể có văn hóa, tập quán của từng vùng miền. Tuy nhiên chúng tôi cũng đang cố gắng vận động người hiến 350ml, 450ml để đáp ứng các tiêu chuẩn về truyền máu hiện đại, đáp ứng cho công tác điều chế các chế phẩm máu, giảm chi phí xét nghiệm đơn vị máu và giảm nguy cơ lây truyền các bệnh qua đường máu, giảm nguy cơ miễn dịch truyền máu. Đồng thời, tăng hiệu quả trong truyền máu cho bệnh nhân.

Bảng 5 cho thấy tỷ lệ hiến máu nhắc lại chiếm khá cao 67,3%, tương đương với báo cáo của tác giả Trần Thị Chi năm 2008 tại Khánh Hòa[2]. Tuy nhiên các nước trên thế giới, người hiến máu nhắc lại là 75-85%. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) khuyến khích tăng tỷ lệ người hiến máu nhắc lại, nguồn máu nhắc lại là những đơn vị máu chất lượng nhất vì người hiến máu lần một họ sẽ biết rõ tình trạng nhóm máu của bản thân và cách để bảo vệ, chăm sóc sức khỏe thế nào để nguồn máu của mình tốt nhất và họ luôn sẵn sàng cho việc hiến máu. Tăng được tỷ lệ hiến máu nhắc lại thì sẽ chủ động được vấn đề bảo đảm nguồn máu bền vững cho người bệnh. Với tỷ lệ người hiến máu nhắc lại như hiện nay chúng tôi có thể điều chỉnh vấn đề thiếu hay thừ về một nhóm máu nào đó, giải quyết được vấn đề thiếu máu theo nhóm dễ dàng hơn so với trước đây rất nhiều, nhằm hạn chế được tình trạng thừa nhóm máu này, thiếu nhóm máu kia như các địa phương khác. Do đó cần đặc biệt chú trọng chăm sóc những người hiến máu, xem họ như những "khách hàng" thân thiết. Thể hiện sự quan tâm chăm sóc, tương tác với người hiến máu một cách chi tiết và thường xuyên hơn nhằm tăng thêm nhiều đối tượng hiến máu nhắc lại ngày càng nhiều hơn.

Bảng 6 cho thấy vận động và tiếp nhận máu năm 2019 cũng thay đổi theo từng tháng. Do nhu cầu thay đổi theo từng tháng, cũng như tình trạng thiếu máu thời vụ một vài thời điểm nhất định trong năm. Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu ở Đà Nẵng cũng như ở Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy[5],[7]. Đây cũng là khó khăn chung của hầu hết các Trung tâm Truyền máu lớn khi lực lượng hiến máu dựa chủ yếu vào lực lượng thanh niên, đặc biệt là sinh viên, học sinh.

Với số liệu từng tháng tiếp nhận được trong năm 2019. Năm 2020 chúng tôi vận động tăng 15% so với tiếp nhận máu 2019 nhằm đáp ứng nhu cầu điều trị ngày càng tăng của bệnh nhân. Tuy nhiên sẽ điều chỉnh hợp lý theo nhu cầu điều trị hiện thời để hoạt động hiến máu tình nguyện bền vững, hiệu quả và chất lượng.

V. KẾT LUẬN

- Năm 2019 tiếp nhận máu được 39.990 đơn vị.
- Tỷ lệ tiếp nhận so với chỉ tiêu BCĐQG: 94,1%. Tỷ lệ tiếp nhận so với chỉ tiêu BCĐ tỉnh: 95,9%. Tỷ lệ tiếp nhận so với kế hoạch vận động: 72,3%
- Tỷ lệ dân số hiến máu trong cả 3 tỉnh: 1,6%.
- Tỷ lệ hiến máu với thể tích 350ml, 450ml theo thống kê của chúng tôi còn thấp 10,7%, 0,4%. Quảng Trị hiến 350ml, 450ml cao hơn 2 tỉnh còn lại 16,9% (350ml), 0,9% (450ml)
- Tỷ lệ hiến máu lặp lại chiếm 67,3%
- Vận động và tiếp nhận máu năm 2019 cũng thay đổi theo từng tháng trong năm. Trung bình mỗi tháng tiếp nhận 3332,5 đơn vị
- Kế hoạch vận động tiếp nhận máu năm 2020 dựa theo nhu cầu máu của năm 2019.

KIẾN NGHỊ

- Phối hợp của BCĐ để tăng nguồn người hiến máu đạt tỷ lệ tối thiểu 2% dân số tham gia hiến máu.
- Cần thêm nhiều kênh tuyên truyền để vận động, tăng nguồn người hiến máu hiến 350ml, 450ml nhiều hơn nữa để đáp ứng nhu cầu về số lượng cũng như chất lượng của các chế phẩm máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ban chỉ đạo quốc gia vận động hiến máu tình nguyện** (2014). Báo cáo kết quả của vận động hiến máu tình nguyện toàn quốc 2013 và phương hướng nhiệm vụ năm 2014.
2. **Trần Thị Chi** (2008), "Tình Hình hiến máu tình nguyện tại Khánh Hòa trong 11 năm(1997-2007)", Tạp Chí Y học Việt Nam 344, số 2, trang 542-547.
3. **Phạm Văn Hiệu, Phạm thị Thu Hương** (2017) "Tình hình tiếp nhận máu tại khoa tiếp huyết, Bệnh viện TWQĐ 108 năm 2015-2016", tạp chí Y học TPHCM, Tập 21, số 6, trang 539-543.
4. Một số chuyên đề HHTM, Nhà xuất bản y học Hà Nội, Trang 9-21
5. **Lê Hoàng Oanh** (2016) "Khảo sát kết quả tiếp nhận máu trong 6 năm(2010-2015) tại Trung Tâm Truyền Máu Chợ Rẫy". Tạp chí Y học Việt Nam, số đặc biệt, **trang 50-56.**
6. **Ngô Mạnh Quân và cs** (2016). "Thực trạng nhận thức, thái độ và hành vi về hiến máu tình nguyện của phụ nữ trong độ tuổi trung niên tại 1 phường ở Hà Nội năm 2014". Tạp chí Y học Việt Nam, số đặc biệt, trang 17-25.
7. **Nguyễn Hữu Thắng** (2014) " Đánh giá tình hình tiếp nhận và sử dụng máu tại bệnh viện Đà Nẵng trong 5 năm từ năm 2005-2009". Tạp chí Y Học TP HCM, phiên bản tập 15 chuyên đề Truyền Máu Huyết Học, trang 454-459.
8. **Đào Ngọc Tuyền và cs** (2012), "Tình hình tiếp nhận và cung cấp máu tại BVTM HM trong 5 năm (2007-2011)". Tạp chí Y học Việt Nam, số đặc biệt, tập 396, trang 242-249.

KHẢO SÁT MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT HỌC, SẮT VÀ FERRITI HUYẾT THANH Ở NGƯỜI HIẾN MÁU NHẮC LẠI TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Hà Hữu Nguyện*, Bùi Thị Mai An*, Bạch Quốc Khánh*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Người hiến máu tình nguyện nhắc lại (NHMTNNL) là nguồn người hiến máu an toàn nhất và đóng vai trò rất quan trọng trong việc đảm bảo việc cung cấp máu và các chế phẩm máu an toàn, cũng như duy trì nguồn NHM. Do vậy NHMTNNL cần được quan tâm về sức khỏe và đặc biệt cần được theo dõi sự thay đổi một số chỉ số huyết học, sắt và nồng độ ferritin huyết thanh. **Mục tiêu**: "Khảo sát một số chỉ số huyết học ở NHMTNNL và mức độ giảm nồng độ sắt và ferritin huyết thanh theo số lần hiến máu ở người hiến máu tình nguyện tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương". **Đối tượng nghiên cứu:** 3.521 NHMTNNL và 1.690 người hiến máu lần đầu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (Viện HHTMTƯ) từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 6 năm 2020. **Phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang. **Kết quả**: Nồng độ Hb trung bình ở NHMTNNL theo các nhóm nghiên cứu nhóm 1(hiến máu lần đầu), 2 (hiến từ 2-5 lần), 3 (6-10 lần) và 4 (>10 lần) thứ tự là: Nữ: 130,2 ± 6,5 g/l, 128,9 ± 12,9g/l, 129,3 ± 12,3 g/l và 129,7 ± 16,0 g/l; Nam: 148 ± 10,2 g/l, 146,3 ± 16,7g/l, 145,9 ± 19,8g/l và 4: 140,3 ± 30,9g/l. Tỷ lệ NHM có nồng độ sắt huyết thanh dưới 11 µmol/L theo các nhóm nghiên cứu 1,2,3 và 4 ở nam: 7,9%, 9,2%, 12,6% và 20,7%, ở nữ: 17,7%, 17,8%, 22,0% và 24,2%. Tỷ lệ NHMTNNL có nồng độ ferritin thấp (26 ≥ % Ferritin ≥ 12 ng/ml) theo các nhóm nghiên cứu 1,2,3 và 4 ở nam: 0,5%, 0,6%, 4,2% và 10,6% và ở nữ: 8,2%, 10,9%, 15,1% và 16,1%. Tỷ lệ NHMTNNL có nồng độ ferritin thấp dưới 12 ng/ml và có thiếu sắt ở các nhóm nghiên cứu 1,2,3 và 4 ở nam: 0%, 0,2%, 0,4% và 4% và ở nữ: 2,6%, 3%, 4,6% và 6%. **Kết luận**: Lượng Hb,MCV trung bình có xu hướng giảm dần theo số lần hiến máu ở cả NHMTNNL nam và nữ nhưng vẫn ở trong giới hạn bình thường. Tỷ lệ NHMTNNL có nồng độ sắt huyết thanh (<11 µmol/L) và ferritin thấp (ở cả 2 nhóm 26 ≥ % Ferritin ≥ 12 ng/ml và < 12 ng/ml) đều có xu hướng tăng dần theo số lần hiến máu.

SUMMARY

Introduction: Repeat voluntary non remunerated donor (RVNRD) is the most safety blood donor resource and takes the most important part in providing safety blood and blood products, and maintaining the donor resource. As the result, it is necessary to take care about RVNRDs' health, especially the changes of hematology parameters, serum iron and ferritin. **Objective:** "Survey of some hematology parameters, ratio of serum iron low and ferritin low in RVNRDs following time of donation in National Institute of Hematology and Blood Transfusion". **Subjects: 3.521** RVNRDs and **1.690** the first time donors in NIHBT from Jan 2019 to June 2020. **Methods:** cross-sectional descriptive, prospective study. **Results:** Mean Hb of RVNRDs in each group 1, 2, 3 and 4 is: Female: 130,2 ± 6,5 g/l, 128,9 ± 12,9 g/l, 129,3 ±

**Viện Huyết học – Truyền máu TW*
Chịu trách nhiệm chính: Hà Hữu Nguyện
Email: drnguyennihbt@gmail.com
Ngày nhận bài: 15/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 15/9/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

12,3 g/l and 129,7 ± 16,0 g/l; Male: 148 ± 10,2g/l, 146,3 ± 16,7 g/l, 145,9 ± 19,8g/l and 4: 140,3 ± 30,9 g/l, respectively. The ratio of RVNRDs whose serum iron is low (< 11µmol/L) in group 1,2,3 and 4 is: Male: 7,9%, 9,2%, 12,6% và 20,7%, female:17,7%, 17,8%, 22,0% và 24,2%. The ratio of RVNRDs whose serum ferritin is low (26 ≥ % Ferritin ≥ 12 ng/ml) in group 1,2,3 and 4 is: Male: 0,5%, 0,6%, 4,2% and 10,6%; and Female: 8,2%, 10,9%, 15,1% and 16,1%. The ratio of RVNRDs whose serum ferritin is low (< 12ng/ml) and has iron deficiency in group 1,2,3 and 4 is: Male: 0%, 0,2%, 0,4% and 4%; and Female: 2,6%, 3%, 4,6% and 6%. **Conclusion:** Mean Hb, MCV have decreasing tendency following the times of donation, in both male and female donor, but remaining at the normal range. The ratio of RVNRDs whose have low level of serum iron and ferritin has increasing tendency following the times of donation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Người hiến máu tình nguyện nhắc lại (NHMNL) là nguồn người hiến máu (NHM) an toàn nhất và đóng vai trò rất quan trọng trong việc đảm bảo việc cung cấp máu và các chế phẩm máu an toàn, cũng như duy trì nguồn NHM. Do vậy NHMTNNL cần được chăm sóc sức khỏe và đặc biệt cần theo dõi sự thay đổi một số chỉ số huyết học, sắt và nồng độ ferritin huyết thanh. Trên thế giới đã có một số tác giả nghiên cứu sự thay đổi một số chỉ số huyết học và tình trạng thiếu sắt ở NHM và đã cho thấy có một tỷ lệ khá cao NHM có thiếu sắt và những NHM này đã được tư vấn, bổ sung sắt. Chúng tôi tiến hành đề tài: "Khảo sát một số chỉ số huyết học, sắt và ferritin huyết thanh ở người hiến máu nhắc lại tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương" với mục tiêu: *"Khảo sát một số chỉ số huyết học ở NHMTNNL và mức độ giảm nồng độ sắt và ferritin huyết thanh theo số lần hiến máu ở người hiến máu tình nguyện tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương".*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 3.521 người hiến máu tình nguyện nhắc lại và 1.690 người hiến máu lần đầu, được lựa chọn liên tục tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ năm 2019 đến tháng 6 năm 2020.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

– Người hiến máu được lựa chọn đủ tiêu chuẩn theo quy định của thông tư 26/BYT/2013;

– Người hiến máu đồng ý tham gia thực hiện đồng bộ các xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, sắt và ferritin huyết thanh;

– Người hiến máu lần đầu: Là người lần đầu tiên tham gia hiến máu;

– NHMTNNL: Người đã từng tham gia hiến máu 2 lần, 3 lần, … 10 lần và trên 10 lần

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang

2.3.2. Các bước tiến hành nghiên cứu

– Lựa chọn NHMTNNL vào nhóm nghiên cứu làm các các xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, sắt và ferritin huyết thanh;

– Phân tích số liệu và tính lượng Hb, MCV trung bình, tỷ lệ nồng độ sắt và ferritin huyết thanh giảm của NHMTNNL theo các nhóm nghiên cứu sau: Nhóm 1: người hiến máu lần đầu; Nhóm 2: NHM có số lần hiến máu từ 2- 5 lần, nhóm 3: NHM có số lần hiến máu từ 6 – 10 lần và nhóm 4: NHM đã hiến trên 10 lần;

– Mẫu làm xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, xét nghiệm sắt và ferritin huyết thanh được lấy cùng thời điểm lấy máu. Giới hạn bình thường của các chỉ số:

+ Hemoglobin (Hb): ≥ 120 g/l ở cả hai giới [1];

+ Thể tích trung bình hồng cầu (MCV): Từ 85 - 95 fl cho cả nam giới và nữ giới;

+ Nồng độ sắt huyết thanh : 11- 30 µmol/L ở cả hai giới [2];

– Phân loại nguy cơ thiếu sắt ở người hiến máu theo Cable Rg [3]: ferritin của NHM > 26 ng/ml là giá trị bình thường, khi nồng độ ferritin huyết thanh dưới 26 ng/ml là giảm ferritin huyết thanh, giảm ferritin được chia thành 2 mức độ: ferritin dưới 12 ng/ml và 12 ≤ ferritin ≤ 26 ng/ml.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Sự thay đổi một số chỉ số hồng cầu ở người hiến máu nhắc lại theo số lần hiến máu

Số lần HM (lần)	**Số mẫu NC (n)**	**Hb (g/l)** (TB ± SD)		**MCV (fl)** (TB ± SD)	
		Nam	**Nữ**	**Nam**	**Nữ**
Nhóm 1	382	148 ± 10,2	130,2 ± 6,5	88,8 ± 6,8	90,4 ± 4,4
Nhóm 2	642	146,3 ± 16,7	128,9 ± 12,9	87,7 ± 6,9	89,9 ± 5,3
Nhóm 3	261	145,9 ± 19,8	129,3 ± 12,3	85,7 ± 7,2	88,8 ± 5,1
Nhóm 4	198	140,3 ± 30,9	129,7 ± 16,0	85,7 ± 6,9	88,1 ± 5,2
T – test Anova		**p1-4 , p2-4< 0,05** p1-2,p1-3,p2-3 ≥ 0,05	P1-3, p1-4, p2-3, p2-4, p3-4 ≥ 0,05 **P 1-2 < 0,05**	p1-2,p1-3,p1-4, p2-3,p2-4 < 0,05 p3-4 ≥ 0,05	P3-4 ≥ 0,05 P1-2, p1-3, p1-4, P2-3, p2-4 < 0,05

Nhận xét: Nồng độ Hb trung bình, MCV trung bình ở NHMTNNL nam có xu hướng giảm dần theo số lần hiến máu, nhưng vẫn nằm trong giới hạn của người bình thường. Nồng độ MCV trung bình trung bình ở NHMTNNL nữ có xu hướng giảm dần theo số lần hiến máu. Hb và MCV trung bình nằm trong giới hạn của người bình thường.

Bảng 2. Tỷ lệ sắt huyết thanh giảm ở người hiến máu theo số lần hiến máu

	Tỷ lệ NHM có nồng độ sắt huyết thanh giảm dưới 11 µmol/L		
	Nam (n=1.483)	**Nữ** (n=3.728)	**Tổng số**
Nhóm 1 (Hiến máu lần đầu)	30/382 **(7,9%)**	269/1.308 **(20,6%)**	299/1.690 **(17,7%)**
Nhóm 2 (Từ 2 - 5 lần)	59/642 **(9,2%)**	362/1.724 **(21,0%)**	421/2.366 **(17,8%)**
Nhóm 3 (từ 6-10 lần)	33/261 **(12,6%)**	134/497 **(27,0%)**	167/758 **(22,0%)**
Nhóm 4 (trên 10 lần)	41/198 **(20,7%)**	55/199 **(27,6%)**	96/397 **(24,2%)**
Tổng số	163/1.483 **(11,0%)**	820/3.728 **(22,0%)**	983/5.211 **(18,9%)**

Nhận xét: Tỷ lệ NHMTNNL có nồng độ sắt huyết thanh dưới 11 µmol/L ở cả hai giới nam và nữ đều có xu hướng tăng theo số lần hiến máu. Người hiến máu trên 10 lần có tỷ lệ cao hơn các nhóm còn lại.

Bảng 3. Tỷ lệ ferritin huyết thanh giảm ở người hiến máu theo số lần hiến máu

	Nồng độ ferritin huyết thanh (ng/ml)	**Nhóm 1 (hiến máu lần đầu)**	**Nhóm 2 Từ 2 – 5 lần**	**Nhóm 3 Từ 6 – 10 lần**	**Nhóm 4 > 10 lần**	**Tổng số**
Nam giới (n=1.483)	từ 12 – 26	2/382 **(0,5%)**	4/642 **(0,6%)**	11/261 **(4,2%)**	21/198 **(10,6%)**	38/1.483 **(2,6%)**
	< 12	0/382 (0%)	1/642 **(0,2%)**	1/261 **(0,4%)**	8/198 **(4,0%)**	10/1.483 **(0,6%)**
	Tổng số	2/382 **(0,5%)**	5/642 **(0,78%)**	12/261 **(4,6%)**	29/198 **(14,6%)**	38/1.483 **(3,2%)**
Nữ giới (n=3.728)	từ 12 – 26	107/1.308 **(8,2%)**	188/1.724 **(10,9%)**	75/497 **(15,1%)**	32/199 **(16,1%)**	402/3.728 **(10,8%)**
	< 12	34/1.308 **(2,6%)**	52/1.724 **(3,0%)**	23/497 **(4,6%)**	12/199 **(6,0%)**	121/3.728 **(3,2%)**
	Tổng số	141/1.308 **10,8%**	240/1.724 **(13,9%)**	98/497 **(19,7%)**	44/199 **(22,1%)**	523/3.728 **(14,0%)**

Nhận xét: Tỷ lệ NHMTNNL có nồng độ ferritin huyết thanh dưới 26 ng/ml ở cả nam giới và nữ giới đều có xu hướng tăng theo số lần hiến máu, nhóm NHMTNNL hiến máu trên 10 lần cao hơn các nhóm NHMTNNL hiến máu dưới 10 lần.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả ở bảng 1 cho thấy nồng độ Hb trung bình, MCV trung bình ở NHMTNNL nam có xu hướng giảm dần theo số lần hiến máu, nhưng vẫn nằm trong giới hạn của người bình thường. Nhận xét này của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Vijayram Reddy Ka năm 2020 [4], Vilsu I. Mahida năm 2008 [2] và Ashish Jain năm 2018 [5].

Ở nữ giới lượng Hb trung bình không có sự khác biệt giữa các nhóm NHMTNNL, nhận xét này của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Salvin năm 2014 [6]. Chỉ số MCV có xu hướng giảm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm hiến máu trên 10 lần với các nhóm hiến máu lần đầu và nhóm hiến từ 2- 5 lần với $p < 0,05$. Nghiên cứu của các tác giả Vijayram Reddy Ka năm 2020[4], Vilsu I. Mahida năm 2008 [2] và Ashish Jain năm 2018 [5] cũng cho kết quả tương tự.

Kết quả bảng 2 cho thấy nồng độ sắt huyết thanh dưới 11 µmol/L ở nam hiến trên 10 lần (nhóm 4) là 20,7%, hiến từ 6-10 lần (nhóm 3) là 12,6%, hiến từ 2 - 5 lần (nhóm 2) là 9,2%, hiến máu lần đầu (nhóm 1) là 7,9%, ở nữ nhóm 4 tỷ lệ là 27,6%, nhóm 3 là 27%, nhóm 2 là 21% và nhóm 1 là 20,6%. Như vậy tỷ lệ người hiến máu có nồng độ sắt huyết thanh có xu tăng theo số lần hiến máu ở cả nam và nữ. Tỷ lệ nữ có nồng độ sắt huyết thanh giảm dưới 11 µmol/L cao hơn ở nam giới.

Kết quả bảng 3 cho thấy người hiến máu là nam giới có tỷ lệ ferritin (trong giới hạn 26 ng/ml ≥ Ferritin ≥ 12 ng/ml) ở nhóm hiến máu trên 10 lần (nhóm 4) là 10,6%, nhóm hiến từ 6 - 10 lần (nhóm 3) là 4,2%, nhóm hiến từ 2 - 5 lần (nhóm 2) là 0,6% và nhóm hiến máu lần đầu (nhóm 1) là 0,5%, theo nghiên cứu của Cable năm 2012 [3] đã cho thấy tỷ lệ ferritin trong giới hạn 26 ng/ml ≥ Ferritin ≥ 12 ng/ml gặp ở nam là 2,5%, còn nữ là 48,7% đối với NHMNLNL. Tỷ lệ NHMTNNL có nồng độ ferritin giảm < 12 ng/ml có xu hướng tăng dần theo số lần hiến máu, gặp ở cả nam và nữ. Nghiên cứu của Cable năm 2012 [3] cũng cho kết quả tương tự, trong nghiên cứu này tác giả đã kết hợp làm xét nghiệm sinh thiết tủy xương và thụ thể transferrin hòa tan (sTfR), kết quả cho thấy những NHM với nồng độ ferritin huyết thanh dưới 12 ng/ml thì có tình trạng cạn kiệt sắt trong tủy xương dẫn đến nguy cơ thiếu máu thiếu sắt rất cao. Như vậy tỷ lệ ferritin thấp và tình trạng thiếu sắt ở cả nam và nữ đều tăng theo số lần hiến máu, đặc biệt là tình trạng thiếu sắt ở phụ nữ tham gia hiến máu nhắc lại. Vì vậy cần có sự quan tâm đến việc sàng lọc ferritin cho người hiến máu nhắc lại thường xuyên là nữ giới cũng như việc tư vấn bổ sung sắt cho người hiến máu nhắc lại nhiều lần [7].

V. KẾT LUẬN

1 Lượng Hb, MCV trung bình có xu hướng giảm dần theo số lần hiến máu ở cả NHMTNNL nam và nữ nhưng vẫn ở trong giới hạn bình thường.

2. Tỷ lệ NHMTNNL có nồng độ sắt huyết thanh (<11 µmol/L) và ferritin thấp (ở cả 2 nhóm 26 ≥ % Ferritin ≥ 12 ng/ml và < 12 ng/ml) đều có xu hướng tăng dần theo số lần hiến máu.

VI. KIẾN NGHỊ

1. Cần triển khai thực hiện thêm xét nghiệm sàng lọc ferritin huyết thanh cho NHMTNNL, đặc biệt là nhóm NHMTNNL là nữ.

2. Cần có kế hoạch tư vấn, bổ sung sắt cho NHMTNNL, nhất là NHMTNNL là nữ giới;

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế (2013).** Tuyển chọn người hiến máu và lấy máu. Thông tư 26/BYT/2013, **chương II**, 3-8.
2. **Apksha Bhatti Vilsu I. Mahida, Snehalata C. Gupte (2008).** Iron status of regular voluntary blood donors. Asian journal of transfusion science, **2**, 9-12.
3. **Cable Rg (2012).** Iron deficiency in blood donors: the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. Tranfusion, **52**, 702 - 711.
4. **Vijayram Reddy Ka,** Shamee Shastrya, Manish Raturic Poornima Baliga Ba (2020). Impact of Regular Whole-Blood Donation on Body Iron Stores. Transfusion Medicine and Hemotherapy, **47**, 75-79.
5. **Ashish Jain, Nilotpal Chowdhury, Sanchit Jain (2018).** Altered Red Cell Indices in Repeat Blood Donors: Experience of a North Indian Blood Bank. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion, **34**, 666-670.
6. **Salvin H.E, Pasricha S.R, Marks D.C (2014).** Iron deficiency in blood donors: a national cross-sectional study. Transfusion, **54**, 2434-2444.
7. **Merlyn H. Sayers, Phd Mbbch (2019).** Iron supplementation? Ferritin screening? Why questions persist. Tranfusion, **59**, 1616-1619.

KHẢO SÁT NHU CẦU SỬ DỤNG VÀ KHẢ NĂNG CUNG CẤP CÁC CHẾ PHẨM MÁU TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ TRONG 02 NĂM (2018 – 2019)

Nguyễn Thị Tuyết Trâm, Đồng Sĩ Sằng, Trần Văn Lượng, Tôn Nữ Mỹ Hương, Hồ Thị Lài

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Truyền máu là một phương thức trị liệu hữu hiệu giúp cứu sống nhiều người bệnh, tuy nhiên việc cung cấp đủ máu và chế phẩm máu cho bệnh nhân còn gặp nhiều khó khăn.

Mục tiêu: khảo sát nhu cầu sử dụng và khả năng cung cấp các chế phẩm máu tại Bệnh viện trung ương Huế trong 02 năm từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2019.

Đối tượng và phương pháp: phân tích hồi cứu số liệu nhu cầu sử dụng các chế phẩm máu của các khoa lâm sàng và khả năng cung cấp của Trung tâm Truyền máu Khu vực Huế tại Bệnh viện trung ương Huế từ tháng 01 năm 2018 đến tháng 12 năm 2019.

Kết quả:

- Nhu cầu sử dụng các chế phẩm máu trong hai năm 2018, 2019: Khối hồng cầu (KHC): 61.428 đv, Khối tiểu cầu (KTC): 7.313 đv, Tiểu cầu pool (TCP): 2.695 đv.

- Khả năng cung cấp: Cả 2 năm: KHC: 55.755 đv (đạt 91%); KTC: 6.007 đv (đạt 82,1%) ; TCP: 2.560 đv (đạt 95%).

- Khối Nội - Nhi sử dụng chế phẩm máu nhiều hơn khối Ngoại - Sản: KHC (60,2%) > (39,8%). KTC (69,1%) > (30,9%). TCP (84,3%) > (15,7%).

Kết luận:

- Trong 2 năm qua chưa cung cấp đủ máu và chế phẩm máu cho nhu cầu điều trị.

- Khả năng cung cấp các chế phẩm máu trung bình ở cả 2 năm đối với KHC đạt 91%, KTC đạt 82,1% và TCP 95% nhu cầu.

- Khối Nội - Nhi sử dụng chế phẩm máu nhiều hơn khối Ngoại - Sản: KHC (60,2%) > (39,8%). KTC (69,1%) > (30,9%). TCP (84,3%) > (15,7%).

Từ khóa: các chế phẩm máu, nhu cầu sử dụng, khả năng cung cấp.

SUMMARY

SURVEY ON DEMAND AND SUPPLYING OF BLOOD COMPONENTS AT HUE CENTRAL HOSPITAL IN 2 YEARS (2018-2019)

Background: Blood transfusion is a useful treatment saving the life of many patients. However, blood components sufficient provision is still difficult.

Objective: To investigate the demand and supplying of blood components at the Hue Central Hospital in two years from 2018 to 2019.

Materials and method: Retrospective analysis of database of blood components units were demanded by clinical departments and were supplied to patients by Hue Regional blood transfusion center at Hue Central Hospital from Jannuary 2018 to December 2019.

Results:

- Demand of blood components in two years (2018 & 2019): Packed Red Blood cell concentrates (PRBC): 61,428 units; Single-donor apheresis Platelet (SDP): 7,313 units; Pooled Whole-blood Platelet Concentrates (PC): 2,695 units.

**Bệnh viện Trung ương Huế*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Tuyết Trâm

Email: tramhue1969@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài : 10/9/2020

Ngày phản biện khoa học : 10/9/2020

Ngày duyệt bài : 16/10/2020

- Supply of blood components: Total of two years: PRBC: 55,755 units (91%); SDP: 6,007 units (82.1%); PC: 2,560 units (95%).

- Departments of Internal Medicine and Pediatrics used blood components much more than Departments of Surgery and Obstetric-gynecology: PRBC (60,2%) > (39,8%). SDP (69,1%) > (30,9%). PC (84,3%) > (15,7%).

Conclusion:

- In the last two years, there has not been enough blood components for supplying the treatment needs.

- Supplying capacity of blood components in two years: PRBC was 91%; SDP: 82.1%; PC: 95%.

- Departments of Internal Medicine and Pediatrics used blood components much more than Departments of Surgery and Obstetric-gynecology: PRBC (60,2%) > (39,8%). SDP (69,1%) > (30,9%). PC (84,3%) > (15,7%).

Key words: blood components, demand and suppy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Truyền máu là một phương thức trị liệu hữu hiệu giúp cứu sống nhiều người bệnh. Bệnh viện trung ương Huế là bệnh viện hạng đặc biệt với nhiều chuyên khoa sâu và các trung tâm lớn, thực hiện nhiều kỹ thuật cao, cấp cứu và điều trị số lượng bệnh nhân lớn bao gồm cả những bệnh nặng trong khu vực, do đó nhu cầu sử dụng các chế phẩm máu rất cao. Để đáp ứng đủ các chế phẩm máu cho điều trị trong những năm tiếp theo, chúng tôi tiến hành phân tích số liệu trong hai năm (2018, 2019) với mục tiêu: khảo sát nhu cầu sử dụng và khả năng cung cấp các chế phẩm máu tại Bệnh viện trung ương Huế trong 02 năm (từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2019), làm căn cứ để chủ động xây dựng kế hoạch tiếp nhận, sản xuất các chế phẩm máu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: Hồ sơ lưu trữ số liệu về nhu cầu sử dụng và số liệu cung cấp các chế phẩm máu của Trung tâm Truyền máu Khu vực Huế tại Bệnh viện trung ương Huế từ 01/2018 đến 12/2019.

2. Phương pháp nghiên cứu:

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Phân tích hồi cứu.

2.2. Phương pháp chọn mẫu: Lấy mẫu toàn bộ.

2.3. Các biến số nghiên cứu: Khoa phòng, nhóm máu, số lượng dự trù, số lượng cấp.

- Khối hồng cầu (KHC): được quy đổi 1 đơn vị tương đương 250ml
- Khối tiểu cầu máy (KTC): 1 đơn vị tách từ một người hiến.
- Khối tiểu cầu pool (TCP) điều chế từ 4 đơn vị máu toàn phần.
- Cách tính nhu cầu căn cứ vào phiếu chỉ định của các khoa lâm sàng.
- Khả năng cung cấp dựa vào lượng máu hiện có trong kho và tình trạng, mức độ thiếu máu của bệnh nhân.

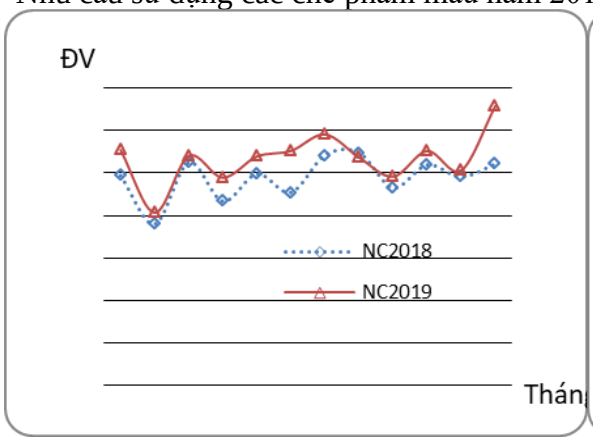
3. Xử lý và phân tích số liệu: Các số liệu được phân tích, xử lý theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm Excel.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

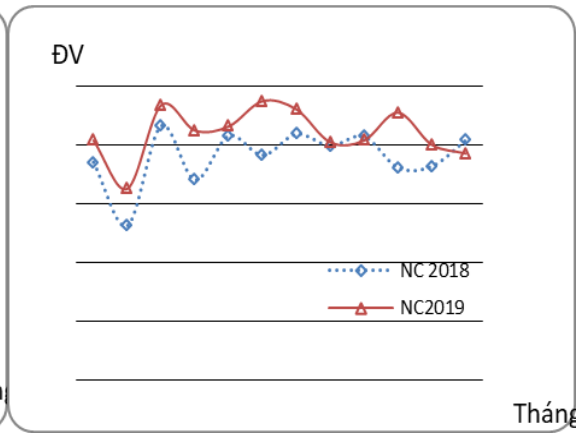
Bảng 1. Tổng hợp nhu cầu chế phẩm máu trong 2 năm.

Loại chế phẩm / Năm	KHC (đv)	KTC (đv)	TCP (đv)
2018	29.351	3.615,5	930
2019	32.077	3.697,5	1765
Tổng cộng	**61.428**	**7.313**	**2695**

Nhu cầu sử dụng các chế phẩm máu năm 2019 cao hơn 2018



Biểu đồ 1. Nhu cầu sử dụng KHC theo tháng



***Biểu đồ 2. Nhu cầu sử* dụng chế phẩm tiểu cầu theo tháng**

Nhu cầu sử dụng KHC, KTC tăng giảm không đồng đều giữa các tháng và có xu hướng giảm vào tháng 2.

Bảng 2. Nhu cầu sử dụng và cung cấp KHC, KTC theo nhóm máu trong 2 năm.

Nhóm / CPM	Nhóm A			Nhóm B			Nhóm O			Nhóm AB		
	Nhu cầu (đv)	Cung cấp (đv)	Đáp ứng (%)	Nhu cầu (đv)	Cung cấp (đv)	Đáp ứng (%)	Nhu cầu (đv)	Cung cấp (đv)	Đáp ứng (%)	Nhu cầu (đv)	Cung cấp (đv)	Đáp ứng (%)
KHC	12.982	12.101	93,2	16.517	15.221	92,2	28.656	25.572	89,2	3.283	2.894	88,2
KTC	1.487,5	1.212,5	81,5	1.994	1.656,5	83,1	3.534	2.902	82,1	297,5	236	79,3

-Nhu cầu sử dụng KHC theo thứ tự nhóm máu O > B > A > AB và số lượng cung cấp cũng tương tự.

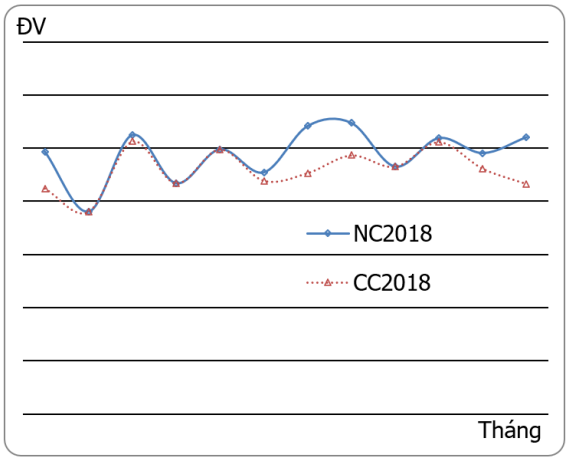
-Tỉ lệ cung cấp/ nhu cầu khối hồng cầu khác nhau giữa các nhóm A > B > O > AB (93,2% > 92,2% > 89,2% > 88,2%).

-Nhu cầu sử dụng KTC theo thứ tự nhóm máu O > B > A > AB và số lượng cung cấp cũng tương tự

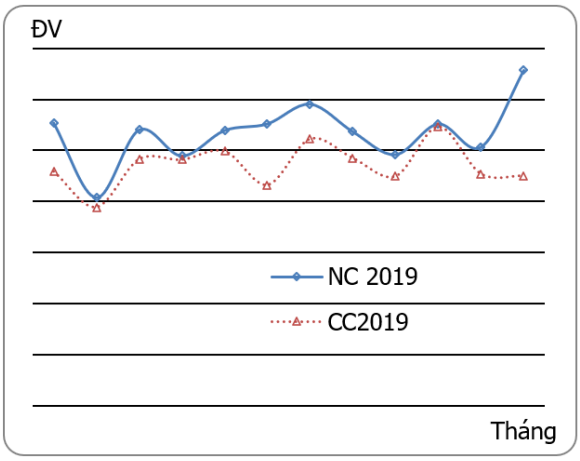
-Tỉ lệ cung cấp/nhu cầu khối tiểu cầu khác nhau giữa các nhóm B > O > A > AB (83,1% > 82,1% > 81,5% > 79,3%).

Bảng 3. Tỉ lệ cung cấp/ nhu cầu sử dụng các chế phẩm máu trong 2 năm

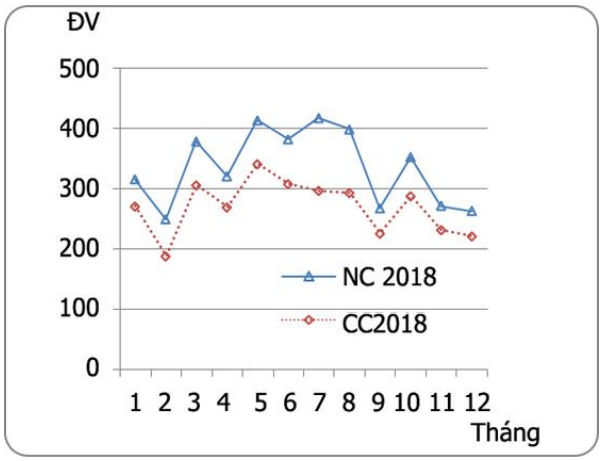
Loại CPM / Năm	KHC (đv)			KTC (đv)			TCP (đv)		
	Nhu cầu	**Cung cấp**	**Đạt tỷ lệ (%)**	**Nhu cầu**	**Cung cấp**	**Đạt tỷ lệ (%)**	**Nhu cầu**	**Cung cấp**	**Đạt tỷ lệ (%)**
2018	29.351	27.495	93,7	3.615,5	2.901	80,2	930	813	87,4
2019	32.077	28.260	88,1	3.697,5	3.106	84	1765	1747	99
Tổng cộng	**61.428**	**55.755**	**91**	**7.313**	**6.007**	**82,1**	**2695**	**2560**	**95**



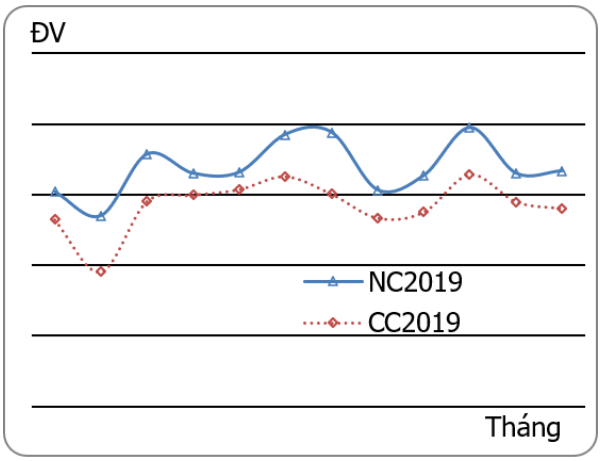
Biểu đồ 3. Nhu cầu (NC) và cung cấp (CC) KHC 2018



Biểu đồ 4. Nhu cầu và cung cấp KHC 2019



Biểu đồ 5. Nhu cầu và cung cấp KTC 2018



Biểu đồ 6. Nhu cầu và cung cấp KTC 2019

- Tỉ lệ cung cấp/ nhu cầu sử dụng KHC năm 2018 và 2019 là 93,7% và 88,1% . Bình quân trong hai năm đạt 91%.

- Tỉ lệ cung cấp / nhu cầu sử dụng KTC năm 2019 và 2018 là 84% và 80,2%. Bình quân trong hai năm đạt 82,1%.

- Tỉ lệ cung cấp / nhu cầu sử dụng TCP đạt từ 87,4 đến 99,0%.

Bảng 4. Tình hình cung cấp các chế phẩm máu ở các khối lâm sàng trong hai năm.

CPM / Khối LS	KHC		KTC		TCP	
	Số đơn vị	**Tỷ lệ %**	**Số đơn vị**	**Tỷ lệ %**	**Số đơn vị**	**Tỷ lệ %**
Nội - Nhi	33.575	60,2	4.227	69,1	2.159	84,3
Ngoại - Sản	22.180	39,8	1.886	30,9	401	15,7
Tổng cộng	**55.755**	**100**	**6.113**	**100**	**2.560**	**100**

- Các khoa sử dụng nhiều: Huyết học lâm sàng: 14.809 đv KHC, 3.237 đv KTC, 1.395 đv TCP; khoa Hồi sức tích cực: 7.996 đv KHC, 337.5 đv KTC, 38.5 đv TCP; Nhi huyết học: 5.485 đv KHC, 475 đv KTC, 106 đv TCP.

- Khối Nội - Nhi sử dụng chế phẩm máu nhiều hơn khối Ngoại - Sản: KHC (60,2%) > (39,8%). KTC (69,1%) > (30,9%). TCP (84,3%) > (15,7%).

IV. BÀN LUẬN

Ở bảng 1 cho thấy nhu cầu sử dụng các chế phẩm máu trong điều trị năm sau cao hơn năm trước (KHC: 32.077đv > 29.351 đv; KTC: 3.697,5 đv > 3.615,5 đv; TCP: 1765 đv > 930 đv), do Bệnh viện trung ương Huế là một bệnh viện đa khoa hạng đặc biệt, với các chuyên khoa sâu, cấp cứu và điều trị số lượng bệnh nhân lớn, bệnh nhân nặng chuyển lên từ tuyến dưới, lưu lượng bệnh nhân ngày càng tăng lại thường xuyên thực hiện các ca ghép tạng, mổ tim, điều trị bệnh lý huyết học, ung thư…

Nhu cầu sử dụng khối hồng cầu và khối tiểu cầu khác nhau giữa các tháng có lẽ tùy thuộc vào tình hình bệnh tật ở từng thời điểm trong khi khả năng cung cấp máu phụ thuộc vào lưu lượng bệnh nhân nhập viện điều trị cũng như số lượng máu tiếp nhận được ở từng tháng (Biểu đồ 1, Biểu đồ 2).

Kết quả ở bảng 2 cho thấy trong hai năm 2018, 2019 nhu cầu sử dụng khối hồng cầu nhóm O nhiều nhất (28.656 đv), kế đến nhóm B (16.517 đv), nhóm A (12.101 đv) và thấp nhất là nhóm AB (3.283 đv), điều này phù hợp với tỉ lệ nhóm máu hệ ABO trong cộng đồng người Việt Nam O > B > A > AB. Xét về tỉ lệ thì chế phẩm máu cấp nhóm A > B > O > AB (93,2% >92,2% > 89,2% > 88,2%). Tuy nhiên, về số lượng thì khối hồng cầu O được cấp nhiều nhất (25.572 đv), sau đó đến nhóm B (15.221 đv), nhóm A (12.101 đv), nhóm AB (2.894 đv). Có thể hiểu được điều này do khối hồng cầu O còn được dùng để truyền cho các bệnh nhân có nhóm máu khác (truyền máu khác nhóm) ở những thời điểm thiếu hụt khối hồng cầu nhóm A, nhóm B, nhóm AB hay các trường hợp truyền máu tối cấp cứu vì thế tỉ lệ cung cấp/nhu cầu của hồng cầu khối O chỉ 89,2%. Đối với nhóm AB, mặc dù có tỷ lệ thấp nhất trong các nhóm máu nhưng tại Trung tâm chúng tôi việc tiếp nhận vẫn chỉ đáp ứng được 88,2%. Đây là điểm hình như khác với các khu vực khác có thể do Bệnh viện trung ương Huế cấp cứu và điều trị nhiều bệnh nhân nặng, nhu cầu sử dụng máu cao hơn trong khi nguồn tiếp nhận chủ yếu là đơn vị 250 mL. Điều này cũng góp phần vào việc cung cấp không đủ các chế phẩm máu, kể cả nhóm AB (bảng 2). Nhu cầu chế phẩm tiểu cầu năm sau cao hơn năm trước và cũng tuân theo thứ tự nhóm máu O > B > A > AB và số lượng cung cấp cũng tương tự. Tuy nhiên, tỉ lệ cung cấp/nhu cầu khối tiểu cầu khác nhau giữa các nhóm B > O > A > AB (83,1% > 82,1% > 81,5% > 79,3%). Do ở một số tháng trong năm nhu cầu sử dụng khối hồng cầu nhóm B có giảm, Trung tâm phải tạm hoãn tiếp nhận và số người hiến máu nhóm B này chuyển sang hiến tiểu cầu. Đây là lý do tạm giải thích cho việc tiếp nhận được nhiều khối tiểu cầu nhóm B hơn nên tỉ lệ cung cấp cao hơn. Vấn đề này cần được tiếp tục nghiên cứu thêm [1].

Kết quả ở bảng 3 chúng tôi nhận thấy năm 2019 mặc dù số lượng đơn vị khối hồng cầu cung cấp nhiều hơn năm 2018 nhưng tỉ lệ cung cấp/nhu cầu mới chỉ đạt 88,1% và bình quân trong hai năm qua đáp ứng được 91%. Kết quả này của chúng tôi cao hơn ghi nhận của nhóm tác giả Surya Prakash, Heena Nazreen (85%). Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới, mỗi năm ở mỗi quốc gia, số đơn vị máu cần tối thiểu tương đương 1 - 3 % dân số. Theo Báo cáo của Ban Chỉ đạo quốc gia vận động hiến máu tình nguyện năm 2018, nước ta mới chỉ tiếp nhận được 1.600.000 đơn vị, tương đương gần 1,7% dân số, đáp ứng khoảng 85% nhu cầu máu cho điều trị, trong khi đó một số nước có tỷ lệ dân số hiến máu cao như Hàn Quốc đã tiếp nhận 2.883.270 đơn vị máu tương đương 5,6% dân số (thống kê của Hội Chữ Thập đỏ Hàn Quốc năm 2018). Ở nước ta việc không tiếp nhận đủ lượng máu cần cho điều trị là do còn thiếu người hiến máu và tỉ lệ người hiến thể tích 350ml, 450ml còn thấp ở một số địa phương, tình trạng này còn phổ biến ở khu vực miền Trung. Mặt khác, Trung tâm Truyền máu khu vực Huế thuộc Bệnh viện trung ương Huế còn có nhiệm vụ cung cấp chế phẩm máu phục vụ công tác cấp cứu, điều trị của các bệnh viện, cơ sở y tế trong và ngoài tỉnh (BV Hữu Nghị Việt Nam - Cu Ba Đồng Hới tỉnh Quảng Bình, BV Đa khoa Tỉnh Quảng Trị, BV Đa Khoa Kỳ Anh tỉnh Hà Tĩnh, TTYT huyện Phú Vang, TTYT huyện Hương Thủy, Viện Quân Y 268, BV Chấn thương chỉnh hình...), nên cũng là nguyên nhân ảnh hưởng đến khả năng cung cấp chế phẩm máu đặc biệt là khối hồng cầu tại Bệnh viện trung ương Huế [2, 4, 5, 6 ,7].

Nhu cầu sử dụng chế phẩm tiểu cầu ngày càng tăng. Mặc dù tỉ lệ cung cấp/nhu cầu khối tiểu cầu máy năm sau có cao hơn năm trước ở tất cả các nhóm máu nhưng nguồn khối tiểu cầu máy cung cấp còn hạn chế. Bình quân trong hai năm tỉ lệ cung cấp/ nhu cầu mới chỉ đạt 82,1%. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với ghi nhận của nhóm tác giả Vi Quỳnh Hoa và cộng sự cho thấy khả năng đáp ứng nhu cầu sử dụng khối tiểu cầu máy cũng chỉ 86,2%. Có thể đối với khối tiểu cầu máy, nguồn người hiến còn thiếu, chi phí cao, thời gian bảo quản ngắn. Công tác vận động hiến tiểu cầu vẫn còn gặp khó khăn do nhiều yếu tố như: tiêu chuẩn chọn, thời gian hiến dài hơn hiến máu toàn phần, tâm lý e ngại của người hiến… Trung tâm Truyền máu Khu vực Huế đã có giải pháp chủ động sản xuất khối tiểu cầu pool, tư vấn các bác sĩ lâm sàng sử dụng thay thế khối tiểu cầu máy và dần dần chế phẩm này được sử dụng thường xuyên hơn. Thời gian sắp tới Trung tâm sẽ tăng cường sản xuất khối tiểu cầu pool để phục vụ nhu cầu của bệnh nhân bù vào nguồn khối tiểu cầu máy còn thiếu hụt cũng như đẩy mạnh hơn nữa công tác tuyên truyền vận động hiến máu đặc biệt hiến khối tiểu cầu kít đôi [3].

Kết quả bảng 4 chúng tôi nhận thấy khối Nội - Nhi sử dụng các chế phẩm máu nhiều hơn khối Ngoại - Sản: KHC (60,2%) > (39,8%). KTC (69,1%) > (30,9%). TCP (84,3%) > (15,7%). Đặc biệt các khoa sử dụng nhiều như Huyết học lâm sàng, Nhi huyết học, Hồi sức tích cực… Điều này có thể lý giải là khối Nội - Nhi phần lớn liên quan đến các bệnh lý mạn tính, bệnh lý huyết học như, thiếu máu mạn như xuất huyết tiêu

hóa, suy thận, ung thư máu, suy tủy… nên nhu cầu sử dụng cao hơn nhu cầu của các bệnh lý ngoại khoa.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả khảo sát nhu cầu sử dụng và khả năng cung cấp các chế phẩm máu tại Bệnh viện trung ương Huế trong 2 năm từ 01/2018 đến 12/2019 chúng tôi rút ra kết luận sau:

- Trong hai năm qua vẫn chưa cung cấp đủ máu và chế phẩm máu cho nhu cầu điều trị. Khả năng cung cấp các chế phẩm máu trung bình ở cả 2 năm đối với KHC đạt 91%, KTC đạt 82,1% và TCP 95%.

- Khối Nội - Nhi sử dụng chế phẩm máu nhiều hơn khối Ngoại - Sản: KHC (60,2%) > (39,8%). KTC (69,1%) > (30,9%). TCP (84,3%) > (15,7%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Thị Mai An (2006),** "Những hiểu biết mới về nhóm máu hệ hồng cầu và ứng dụng kỹ thuật sinh học phân tử trong nghiên cứu kháng nguyên nhóm máu hệ hồng cầu", Một số chuyên đề Huyết học Truyền máu tập 2, tr 173-174.
2. **Ban chỉ đạo quốc gia (2019),** Báo cáo kết quả công tác vận động hiến máu tình nguyện toàn quốc năm 2018 và phương hướng , nhiệm vụ năm 2019.
3. **Vi Quỳnh Hoa, Quách Chính Nghĩa, Lương Tuấn Anh, Nguyễn Hồng Dung, Đoàn Thu Hương, Nguyễn Thanh Hà (2015),** "Tình hình chỉ định và sử dụng chế phẩm tiểu cầu máy tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức", Y học Thành phố Hồ Chí Minh, Phụ bản tập 19, số 4, tr 429-432.
4. **Ngô Mạnh Quân, Nguyễn Anh Trí, Lê Thanh Hằng (2016)** " Thực trạng thiếu máu ở nước ta và những thách thức", Một số chuyên đề Huyết học Truyền máu tập VI, tr 9-18.
5. **Tổ chức Y tế thế giới (2011),** Cho máu an toàn, NXB Lao động , Hà Nội , Tập 1, tr 32-33.
6. **Juhye Roh, Seung Jun Choi, Sinyoung Kim (2020),** " Blood supply and demand in Korea: What is in store for future", Yonsei Medical Journal, 61(5): 400-405.
7. **Surya Prakash, Heena Nazreen (2015),** "A prospective study of blood usage pattern and demand supply assessment in a Tertiary Care Hospital in India", Journal of Blood Disorder and Transfusion 6:6

KHẢO SÁT TỶ LỆ BỊ TRÌ HOÃN VÀ CÁC NGUYÊN NHÂN TRÊN NGƯỜI HIẾN TIỂU CẦU BẰNG MÁY GẠN TÁCH TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Thị Kim Hằng*, Nguyễn Thạnh Gia Phú*, Đặng Chí Hiếu*, Nguyễn Phương Liên*, Ngô Văn Tân*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỉ lệ người hiến tiểu cầu bằng máy gạn tách bị trì hoãn do không đạt tiêu chuẩn tuyển chọn, xác định tỉ lệ các nguyên nhân mà người hiến bị trì hoãn. **Đối tượng và phương pháp**: Mô tả cắt ngang tất cả đối tượng là những người đăng ký hiến tiểu cầu, người không đạt tiêu chuẩn hiến tiểu cầu sẽ được phân tích tỉ lệ, các nguyên nhân bị trì hoãn từ tháng 1 đến tháng 5/2020. **Kết quả**: Tỷ lệ người hiến tiểu cầu bị trì hoãn chung là 22,5%. Tỉ lệ người hiến TC bị trì hoãn ở nữ và nam không có sự khác biệt nhiều, tuy nhiên tỉ lệ trì hoãn ở nữ có cao hơn ở nam. Tỉ lệ trì hoãn ở các nhóm nghề khá khác biệt, nhóm nghề có tỉ lệ trì hoãn cao nhất là LĐPT, nhóm tuổi càng cao thì tỉ lệ trì hoãn càng cao, (cao nhất là nhóm 41- 60 tuổi). Nguyên nhân trì hoãn phổ biến nhất là bất thường các chỉ số huyết học, trong đó Hb thấp và MCV thấp chiếm tỉ lệ cao nhất. **Kết luận**: Tỉ lệ trì hoãn ở người hiến tiểu cầu khá cao tuy nhiên nguyên nhân phổ biến là do bất thường chỉ số huyết học, trong đó tỉ lệ cao nhất là Hb thấp và MCV thấp. Cần đẩy mạnh công tác truyền thông giáo dục sức khỏe đối với người hiến tiểu cầu để giảm bớt tỉ lệ trì hoãn. Bên cạnh đó người hiến TC trì hoãn do bất thường chỉ số huyết học nếu có sự trì hoãn lặp lại cần cần có sự theo dõi và hướng dẫn khám chuyên khoa.

Từ khóa: hiến tiểu cầu, trì hoãn, nguyên nhân trì hoãn.

SUMMARY

ANALYSIS OF APHERESIS DONOR DEFERRAL RATE AND ASSESSING THE RELATED CAUSE AT BLOOD TRANSFUSION HEMOTOLOGY HOSPITAL

Objective: To determine the reasons and rates of apheresis donor deferral. **Materials and Methods:** A cross-sectional approach was used on all Apheresis donor, from Juanary to May of 2020; deferrals would be analyzed according to the factors, include: medical history, physical examination, blood test. **Results:** The general rate of deferral is 22.5%. The percentage of apheresis donor deferral among women and men is not much different, but the rate of defferal in females is higher than in males. The rate of defferal in the occupational groups is quite different (the group which has the highest rate is the normal labor). For the group of the age is high, the defferal rate is higher (the group with the highest rate of defferal is the age group of 41-60 years). The most common of causing defferal rate is hematological abnormalities with low of Hb and MCV accounting for the highest proportion. **Conclusion:** The rate of apheresis donor deferral is high but the most common is low of Hb and MCV. The necessary suggestion of health education communication for apheresis donor is important to reduce the rate of defferal. In addition, the apheresis donor defferal who is a

**Bệnh viện Truyền máu – Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Kim Hằng
Email: hangnkt90@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 10/9/2020

repeated defferal, it is necessary to have specialist supervision and instructions.

Keyword: Deferral, Apheresis donor, Selection criteria.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Người hiến tiểu cầu (TC) bị trì hoãn vì lý do không đạt các tiêu chuẩn tuyển chọn là một trong những rào cản cho việc duy trì cân đối giữa cung và cầu của ngân hàng máu (NHM). Ngoài nước đã có một số nghiên cứu về tỷ lệ người hiến TC bị trì hoãn với tỉ lệ trì hoãn chung là 18,0% đến 28,0% và nguyên nhân phổ biến nhất được ghi nhận lại là do số lượng tiểu cầu thấp [7] [8] [9]. Tại Việt Nam đã có nghiên cứu "Đánh giá nguyên nhân người hiến máu không đạt tiêu chuẩn khi tham gia hiến máu tại khu vực đồng bằng sông Cửu Long" [5] của tác giả Phạm Văn Nghĩa, tỉ lệ trì hoãn ở người hiến máu tình nguyện trong nghiên cứu này là 12,7%, với nguyên nhân trì hoãn chủ yếu là tiền sử sức khỏe (TSSK) không đảm bảo.

Tại khoa TNHM – BV.TMHH số liệu thống kê nội bộ số lượng người hiến TC có sự giảm dần qua từng năm từ 2015 đến 2019. Trong những năm qua chúng tôi chưa có sự theo dõi hay thống kê cụ thể về tỷ lệ người hiến TC bị trì hoãn. Do đó chúng tôi muốn thực hiện hiện "Khảo sát tỷ lệ bị trì hoãn và nguyên nhân trên người hiến tiểu cầu bằng máy gạn tách tại BV.TMHH" cho tất cả đối tượng đăng ký hiến TC nhằm có được giải pháp duy trì và ổn định nguồn hiến TC hiện nay. **Mục tiêu nghiên cứu:**

1) Xác định tỉ lệ người hiến tiểu cầu bằng máy gạn tách bị trì hoãn do không đạt tiêu chuẩn tuyển chọn.

2) Xác định tỉ lệ các nguyên nhân mà người hiến bị trì hoãn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu. Bao gồm 1.376 người đăng ký hiến tiểu cầu bằng máy gạn tách tại khoa Tiếp Nhận Hiến Máu (K.TNHM), Bệnh viện Truyền máu Huyết học Tp.HCM (BV.TMHH) từ tháng 01 đến tháng 05 năm 2020.

2.2 Phương pháp nghiên cứu:

❖ **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, chọn mẫu toàn bộ.

❖ **Tiêu chuẩn chọn mẫu:**

- Người đăng ký hiến hiến tiểu cầu bằng máy gạn tách từ tháng 01 đến tháng 05 năm 2020.
- Tiêu chuẩn một số biến số về các chỉ số huyết học:

STT	TÊN BIẾN SỐ	Cao	Thấp
1	Hemoglobin (Hb)	> 16 g/dl	< 12 g/dl
2	Số lượng TC	> 400 x 10^9/l	TC < 180 x 10^9/l
3	Số lượng BC	> 10.000/ mm^3	< 4.000/ mm^3
4	Thể tích hồng cầu (MCV)	> 100 fl	< 80 fl
5	Thể tích khối hồng cầu (Hct)	Nữ : > 48% Nam: > 52%	Nữ : < 38% Nam: < 40%

❖ **Phương pháp phân tích thống kê:**

Phân tích thống kê bằng phần mềm Stata 13.0. Đối với biến định tính: thống kê mô tả tần số và tỷ lệ phần trăm. Sử dụng test kiểm định Chi bình phương và Fisher để so sánh tìm các yếu tố liên quan đến tỉ lệ trì hoãn và nguyên nhân trì hoãn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1 *Một số đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu*

Đặc điểm	**n= 1.376**	
Giới tính, n (%)		
Nam	908	(66,0)
Nữ	468	(34,0)
Nhóm tuổi, n (%)		
Từ 18-25 tuổi	477	(34,7)
Từ 26- 40 tuổi	535	(38,9)
Từ 41- 60 tuổi	364	(26,4)
Nhóm nghề, n (%)		
HSSV	295	(21,4)
CBVC	180	(13,2)
LĐPT	490	(35,6)
Tự do	411	(29,8)
Đối tượng hiến, n (%)		
Lần đầu	318	(23,1)
Lặp lại	1058	(76,9)
Tần suất hiến trong năm, n (%)		
Chưa hiến lần nào	94	(6,8)
<5 lần	832	(60,5)
5- 9 lần	342	(24,9)
10 lần	108	(7,8)

Tỉ lệ người hiến TC nam nhiều hơn nữ (nam 66,0%, nữ 34,0%), độ tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là 26-40 tuổi chiếm 38,9%, nghề nghiệp chiếm tỉ lệ cao nhất là nhóm nghề LĐPT (35,6%). Tỉ lệ hiến TC lặp lại khá cao chiếm 76,9%. Tần suất bị trì hoãn lặp lại (người hiến TC bị trì hoãn nhiều lần trong thời gian nghiên cứu) trên cùng 1 người hiến tiểu cầu là từ 2-5 lần.

3.2 Đặc điểm trì hoãn nhóm đối tượng nghiên cứu

❖ **Tỉ lệ người hiến tiểu cầu bị trì hoãn trong thời gian nghiên cứu**

Bảng 2 Sự tương quan giữa tỉ lệ người hiến tiểu cầu bị trì hoãn theo các đặc điểm

Đặc điểm	**Tỉ lệ trì hoãn**	**p**
Giới tính, n (%)		
Nam (n=908)	191 (21,0%)	0,065
Nữ (n=468)	119 (25,4%)	
Nhóm tuổi, n (%)		

Từ 18-25 tuổi (n=477)	64 (13,4%)	0,000*
Từ 26- 40 tuổi(n=535)	128 (23,9%)	
Từ 41- 60 tuổi (n=364)	118 (32,4%)	
Nhóm nghề, n (%)		0,000*
HSSV (n=295)	43 (14,6%)	
CBVC (n=180)	35 (19,4%)	
LĐPT (n=490)	115 (23,5%)	
Tự do (n=411)	117 (28,5%)	
Đối tượng hiến, n (%)		
Lần đầu (n=318)	66 (20,8%)	0,388
Lặp lại (n=1058)	244 (23,1%)	
Tần suất trì hoãn, n (%)		
1 lần	310 (22,5)	
2 lần	119 (8,6)	
3 lần	34 (2,5)	
4 lần	13 (0,9)	
5 lần	3 (0,2)	

Tỉ lệ trì hoãn chung là 22,5%. Trong đó có 5,5% bị trì hoãn vĩnh viễn và 94,5% bị trì hoãn tạm thời.

Tỉ lệ trì hoãn có liên quan đến đặc điểm nhóm tuổi và nghề nghiệp (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê). Nhóm tuổi 41-60 tuổi có tỉ lệ trì hoãn cao nhất chiếm 32,4%, tỉ lệ trì hoãn cao nhất ở nhóm nghề nghiệp là nhóm nghề tự do (28,5%).

❖ **Tỉ lệ các nguyên nhân bị trì hoãn**

Bảng 3. *Tỉ lệ các nguyên nhân bị trì hoãn*

Nguyên nhân trì hoãn	**n= 1.376**
Bất thường chỉ số huyết học, n (%)	
• Hb thấp	57 (4,1)
• Hb cao	45 (3,3)
• BC thấp	10 (0,7)
• BC cao	52 (3,8)
• TC thấp	14 (1,0)
• TC cao	6 (0,4)
• Hct thấp	4 (0,3)
• Hct cao	1 (0,1)
• MCV thấp	56 (4,1)
• MCV cao	1 (0,1)

HA cao, n (%)	21 (1,5)
TSSK, n (%)	3 (0,2)
Chưa đủ ngày hiến lặp lại, n (%)	6 (0,4)
Chưa đủ cân nặng, n (%)	7 (0,5)
TM khó tiếp cận, n (%)	5 (0,4)
Nhiễm tác nhân gây bệnh lây qua truyền máu, n (%)	22 (1,6)

Nguyên nhân bị trì hoãn hiến tiểu cầu phổ biến nhất là do bất thường về các chỉ số huyết học, trong đó Hb thấp và MCV thấp chiếm tỉ lệ cao nhất (4,1%), các nguyên nhân khác như bất thường chỉ số sinh hiệu (huyết áp, nhiệt độ), chưa đủ ngày hiến, chưa đủ cân nặng… là không đáng kể (chiếm 0,2 - 1,6%).

Các nguyên nhân của trì hoãn vĩnh viễn phổ biến nhất là dương tính với HBV chiếm 40,9% (9/22 trường hợp bị trì hoãn vĩnh viễn). Trì hoãn tạm thời phổ biến nhất là bất thường chỉ số huyết học.

Bảng 4. Tỉ lệ nguyên nhân các lượt đăng ký hiến TC bị trì hoãn theo giới tính

Nguyên nhân không đạt	**Giới tính**		
	Nam (n=908)	**Nữ (n=468)**	**p**
Bất thường chỉ số huyết học, n (%)			
• Hb thấp	16 (1,8)	41 (8,8)	0,000*
• Hb cao	44 (4,8)	1 (0,2)	0,000*
• BC thấp	8 (0,9)	2 (0,4)	0,509
• BC cao	35 (3,9)	17 (3,6)	0,825
• TC thấp	11 (1,2)	3 (0,6)	0,405
• TC cao	2 (0,2)	4 (0,9)	0,189
• Hct thấp	0 (0,0)	4 (0,9)	0,013*
• Hct cao	1 (0,1)	0 (0,0)	1,000
• MCV thấp	40 (4,4)	16 (3,4)	0,378
• MCV cao	1 (0,1)	0 (0,0)	1,000
HA cao, n (%)	13 (1,4)	8 (1,7)	0,691
TSSK, n (%)	2 (0,2)	1 (0,2)	1,000
Chưa đủ ngày hiến lặp lại, n (%)	1 (0,1)	5 (1,1)	0,019*
Chưa đủ cân nặng, n (%)	2 (0,2)	5 (1,1)	0,344
TM khó tiếp cận, n (%)	2 (0,2)	3 (0,6)	0,491
Nhiễm tác nhân gây bệnh lây qua TM, n (%)	13 (1,4)	9 (1,9)	0,049*

Các nguyên nhân trì hoãn có liên quan đến đặc điểm giới tính là Hb thấp, Hb cao, chưa đủ ngày hiến lặp lại và nhiễm tác nhân gây bệnh lây qua truyền máu.

Bảng 5. Tỉ lệ nguyên nhân các lượt đăng ký hiến TC bị trì hoãn theo nhóm tuổi

Nguyên nhân không đạt	**Nhóm tuổi**			
	18-25 tuổi (n= 477)	**26-40 tuổi (n= 535)**	**41-60 tuổi (n= 364)**	**p**
Bất thường chỉ số huyết học, n (%)				
• Hb thấp	9 (1,9)	23 (4,3)	25 (6,9)	0,002*
• Hb cao	14 (2,9)	22 (4,1)	9 (2,5)	0,357
• BC thấp	1 (0,2)	4 (0,7)	5 (1,4)	0,141
• BC cao	10 (2,1)	21 (3,9)	21 (5,8)	0,019*
• TC thấp	5 (1,0)	8 (1,5)	1 (0,3)	0,196
• TC cao	2 (0,4)	3 (0,6)	1 (0,3)	0,885
• Hct thấp	0 (0,0)	2 (0,4)	2 (0,5)	0,316
• Hct cao	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,612
• MCV thấp	10 (2,1)	28 (5,2)	18 (4,9)	0,025*
• MCV cao	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0,262
HA cao, n (%)	0 (0,0)	2 (0,4)	19 (5,2)	0,000*
TSSK, n (%)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,3)	1,000
Chưa đủ ngày hiến lặp lại, n (%)	0 (0,0)	1 (0,2)	5 (1,4)	0,008*
Chưa đủ cân nặng, n (%)	3 (0,6)	2 (0,4)	2 (0,5)	0,896
TM khó tiếp cận, n (%)	4 (0,8)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,130
Nhiễm tác nhân gây bệnh lây qua đường truyền máu, n (%)	4 (0,8)	10 (1,9)	8 (2,2)	0,219

Nguyên nhân trì hoãn do Hb thấp, BC cao, HA cao, chưa đủ ngày hiến lặp lại ở nhóm 41-60 tuổi chiếm tỉ lệ cao hơn so với 2 nhóm còn lại (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê)

Bảng 6. *Tỉ lệ nguyên nhân các lượt đăng ký hiến TC bị trì hoãn theo nghề nghiệp*

Nguyên nhân không đạt	**Nghề nghiệp**				
	HSSV (n= 295)	**CBCNV (n= 180)**	**LĐPT (n= 490)**	**Tự do (n= 411)**	**p**
Bất thường chỉ số huyết học, n (%)					
• Hb thấp	7 (2,4)	6 (3,3)	16 (3,3)	28 (6,8)	0,012*
• Hb cao	11 (3,7)	2 (1,10)	18 (3,7)	14 (3,4)	0,372
• BC thấp	1 (0,3)	0 (0,0)	4 (0,8)	5 (1,2)	0,330
• BC cao	6 (2,0)	5 (2,8)	24 (4,9)	17 (1,4)	0,180
• TC thấp	3 (1,0)	3 (1,7)	6 (1,2)	2 (0,5)	0,476
• TC cao	1 (0,3)	2 (1,1)	3 (0,6)	0 (0,0)	0,184
• Hct thấp	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (0,4)	1 (0,2)	0,681

• Hct cao, MCV cao	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0,345
• MCV thấp	5 (1,7)	6 (3,3)	26 (5,3)	19 (4,6)	0,080
HA cao, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (1,6)	13 (3,2)	0,001*
TSSK, n (%)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,5)	0,136
Chưa đủ ngày hiến lặp lại, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,4)	4 (1,0)	0,259
Chưa đủ cân nặng, n (%)	3 (1,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (0,5)	0,063
TM khó tiếp cận, n (%)	4 (1,4)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,004*
Nhiễm tác nhân gây bệnh lây qua TM, n (%)	1 (0,3)	6 (3,3)	6 (1,2)	9 (2,2)	0,042*

Nguyên nhân trì hoãn do Hb thấp, HA cao ở nhóm nghề tự do chiếm tỉ lệ cao hơn 3 nhóm nghề nghiệp còn lại, đối với nguyên nhân TM khó tiếp cận nhóm HSSV có tỉ lệ cao nhất (1,4%), nguyên nhân trì hoãn do nhiễm tác nhân gây bệnh lây qua truyền máu chiếm tỉ lệ cao nhất ở nhóm CBCNV (3,3%)

Bảng 7. Tỉ lệ nguyên nhân trì hoãn theo đối tượng hiến TC

Nguyên nhân không đạt	**Đối tượng hiến TC**		
	Lần đầu (n= 318)	**Lặp lại (n= 1.058)**	**p**
Bất thường chỉ số huyết học, n (%)			
• Hb thấp	11 (3,5)	46 (4,3)	0,428
• Hb cao	3 (0,9)	42 (4,0)	0,007*
• BC thấp	0 (0,0)	10 (0,9)	0,078
• BC cao	6 (1,9)	46 (4,3)	0,041*
• TC thấp	6 (1,9)	8 (0,8)	0,080
• TC cao	0 (0,0)	6 (0,6)	0,347
• Hct thấp	0 (0,0)	4 (0,4)	0,579
• Hct cao, MCV cao	0 (0,0)	2 (0,2)	1,000
• MCV thấp	12 (3,8)	44 (4,2)	0,758
• HA cao, n(%)	1 (0,3)	20 (1,9)	0,044*
• TSSK, n(%)	0 (0,0)	3 (0,3)	1,000
Chưa đủ ngày hiến lặp lại, n (%)	0 (0,0)	6 (0,6)	0,346
Chưa đủ cân nặng, n (%)	7 (2,2)	0 (0,0)	0,000*
TM khó tiếp cận, n (%)	5 (1,6)	0 (0,0)	0,001*
Nhiễm tác nhân gây bệnh lây qua TM, n (%)	15 (4,7)	7 (0,7)	0,000*

Các nguyên nhân trì hoãn do Hb cao, BC cao, HA cao ở nhóm hiến lặp lại có tỉ lệ cao hơn so với nhóm hiến lần đầu, ngược lại các nguyên nhân do chưa đủ cân nặng, TM khó tiếp cận, nhiễm tác nhân gây bệnh lây qua đường truyền máu ở nhóm hiến lần đầu có tỉ lệ cao hơn so với nhóm hiến lặp lại.

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ người hiến TC bị trì hoãn

Tỉ lệ người hiến TC bị trì hoãn chung là 22,5%. Tỉ lệ này khá tương đồng với kết quả từ các nghiên cứu ngoài nước tỉ lệ này là 18,0% - 28,3% [6] [7] [8] [9]. So với nghiên cứu trong nước tỉ lệ trì hoãn khá cao hơn so với tỉ lệ trì hoãn khảo sát ở người hiến máu tình nguyện (12,7%) [5]. Có thể có nhiều nguyên nhân cho sự khác biệt này. Hiến thành phần máu (tiểu cầu) còn hạn chế hơn so với hiến máu tình nguyện. Bên cạnh đó sự khác nhau về cách thu thập dữ liệu cũng có thể một trong các lý do dẫn đến sự khác biệt về tỉ lệ trì hoãn ở các nghiên cứu.

Tỉ lệ trì hoãn có liên quan đến đặc điểm nhóm nghề và nhóm tuổi (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê) nhóm nghề nghiệp tự do là nhóm có tỉ lệ trì hoãn cao nhất (28,5%) và nhóm HSSV là nhóm có tỉ lệ trì hoãn thấp nhất (17,6%). Nhóm HSSV là nhóm có cơ hội tiếp cận nhiều với các phương tiện truyền thông, sẽ nắm bắt được các yêu cầu đối với hiến máu, thành phần máu. Do đó cần có biện pháp tuyên truyền dễ tiếp cận đến đối tượng nghề nghiệp tự do, giúp họ hiểu được những điều cần biết khi tham gia hiến tiểu cầu. Còn ở nhóm tuổi, qua kết quả ở bảng 2 cho thấy nhóm tuổi càng lớn thì tỉ lệ trì hoãn càng cao, trong đó nhóm tuổi có tỉ lệ trì hoãn cao nhất là nhóm 41-60 tuổi (32,4%), điều này có thể giải thích là do sự hấp thu dinh dưỡng ở nhóm người cao tuổi có phần kém hơn so với nhóm người trẻ tuổi do đó sự phục hồi các chỉ số tế bào máu có phần chậm hơn.

Tỉ lệ các nguyên nhân bị trì hoãn theo các nhóm

Nguyên nhân trì hoãn chung phổ biến nhất mà chúng tôi khảo sát được trong nghiên cứu này là sự bất thường về công thức máu, tỉ lệ cao nhất là Hb thấp và MCV thấp (4,1%) (Bảng 3). Phân tích theo từng nhóm nguyên nhân Hb thấp có liên quan đến đặc điểm giới tính, nhóm tuổi và nhóm nghề của người hiến tiểu cầu. Các chỉ số TC thấp và TC cao có tỉ lệ trì hoãn không đáng kể trong nghiên cứu này (TC thấp 1,0% và TC cao 0,4%). Còn ở các nghiên cứu ngoài nước tham khảo được nguyên nhân trì hoãn chiếm tỉ lệ cao nhất là TC thấp (chiếm từ 31,61% đến 50,75%) [6][8][9].

Nhiễm tác nhân gây bệnh lây qua đường truyền máu ở nhóm người hiến lần đầu có tỉ lệ cao hơn nhiều so với nhóm hiến lặp lại (4,7% so với 0,7%) (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê) và phổ biến nhất là nhiễm HBV. Dương tính với HBV cũng là nguyên nhân có tỉ lệ bị trì hoãn vĩnh viễn cao nhất (40,9% trên tổng số người bị trì hoãn vĩnh viễn), kết quả này cũng tương tự kết quả 2 nghiên cứu của Sudhir Kumar Vujhini và Disha Arora [6] [9].

V. KẾT LUẬN

- **Tỉ lệ trì hoãn chung** ở người hiến tiểu cầu là 22,5%. Trong đó tỉ lệ trì hoãn vĩnh viễn là 5,5%. Tỉ lệ trì hoãn có liên quan đến các đặc điểm độ tuổi và nghề nghiệp (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê)

- **Nguyên nhân trì hoãn chung bao gồm**: bất thường các chỉ số huyết học (Hb thấp 4,1%, Hb cao 3,3%, BC thấp 0,7%, BC cao 3,8%, TC thấp 1,0%, TC cao 0,4%, Hct thấp 0,3%, Hct cao 0,1%, MCV thấp 4,1%, MCV cao 0,1%) HA cao 1,5%, TSSK (dị ứng, vẩy nến, nhổ răng) 0,2%, chưa đủ thời gian hiến lặp lại 0,4%, chưa đủ cân nặng 0,5%, sự tiếp cận TM kém 0,4%, nhiễm tác nhân gây bệnh lây qua đường truyền máu 1,6%.

KIẾN NGHỊ

Theo dõi việc trì hoãn lặp lại trên cùng một người hiến, khảo sát nguyên nhân gây trì hoãn nếu có sự lặp lại giống nhau từ 4-5 lần, cần hướng dẫn người hiến đi khám và điều trị theo chuyên khoa (đối với các nguyên nhân về chỉ số huyết học, huyết áp, TSSK)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2013)**. Thông tư hướng dẫn hoạt động truyền máu. Thông tư số 26/2013/TT-BYT của Bộ Y tế, tr.3
2. **Châu Trần Minh Nghĩa, Trần Thị Hân, Mai Thanh Truyền, Nguyễn Phước Bích Hạnh, Trương Thị Kim Dung, Võ Tuấn Khoa, Lê Văn Tâm, Nguyễn Phương Liên, Phù Chí Dũng (2016)**. Đánh giá sự an toàn của việc hiến tiểu cầu túi đôi nhiều lần đối với các khoảng thời gian lặp lại khác nhau CS/HH/15/16. Tạp chí Y học Việt Nam chuyên đề Truyền máu – Huyết học tập 466, tháng 5, số đặc biệt, 2018, tr 50 – 57.
3. **Hoàng Thị Tuệ Ngọc, Lê Văn Tâm, Lê Hoàng Khiêm, Nguyễn Duy Hiếu, Nguyễn Phương Liên, Phù Chí Dũng (2019)**. Sản xuất tiểu cầu pool lọc bạch cầu với chất nuôi dưỡng tiểu cầu. Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh chuyên đề Truyền máu – Huyết học tập 23, số 6, 442-448.
4. **Nguyễn Phước Bích Hạnh, Châu Trần Minh Nghĩa, Trần Thị Hân, Đặng chí Hiếu, Lê Văn Tâm, Phạm Văn Thắng, Trương Thị Kim Dung (2014)**. Khảo sát nhận thức, thái độ và hành vi của người hiến tiểu cầu chiết tách tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2014. Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh chuyên đề Truyền máu – Huyết học tập 19, số 4, 393-398
5. **Phạm Văn Nghĩa, Bùi Thị Kiều Nhi, Nguyễn Quang Vinh, Nguyễn Xuân Việt (2019)**. Đánh giá nguyên nhân người hiến máu không đạt tiêu chuẩn khi tham gia hiến máu tại khu vực đồng bằng sông Cửu Long. Đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Bệnh viện Huyết học – Truyền máu TP Cần Thơ.
6. **Disha Arora, Ketan Garg, Ankit Kaushik, Richa Sharma, DS Rawal, AK Mandal (2016).** A Retrospective Analysis of Apheresis Donor Deferral and Adverse Reactions at a Tertiary Care Centre in India, J Clin Diagn Res. 10(11): EC22–EC24.
7. **Mehmet H. Dogu, Sibel Hacioglu (2017).** Analysis of Plateletpheresis DonorDeferral Rate, Characteristics, and Its Preventability (2017). Journal of Applied Hematology, Vol 8, Issue 1, p. 12-15.
8. **Pujani M, Jyotsna PL, Bahadur S, Pahuja S, Pathak C, Jain M (2014)**. Donor Deferral Characteristics for Plateletpheresis at a Tertiary Care Center in India- A Retrospective Analysis (2014). J Clin Diagn Res.; 8(7): FC01–FC03.
9. **Sudhir Kumar Vuijhini, Kandukuri Mahesh Kumar, Murali Krishna Bogi, B Shanthi (2018)**. A retrospective analysis of donor deferral characteristics for plateletpheresis in a tertiary care hospital, South India, Global Journal of Tranfusion Medicine AATM volume 3, Issue 1, , p. 53-55.
10. **World Health Organization (2010).** Voluntary blood donation: foundation of a safe and sufficient blood supply. Towards 100% Voluntary Blood Donation: A Global Framework for Action. p. 7-19.

TÌNH HÌNH TIẾP NHẬN MÁU VÀ MỘT SỐ THAY ĐỔI TRONG CƠ CẤU NGƯỜI HIẾN MÁU TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TW GIAI ĐOẠN DỊCH BỆNH COVID-19 BÙNG PHÁT

Trần Ngọc Quế, Ngô Mạnh Quân, Nguyễn Phương Thảo, Triệu Thị Biển, Lê Diệu Thúy, Nguyễn Thế Mạnh, Phạm Tuấn Dương, Bạch Quốc Khánh(*)

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tình hình tiếp nhận máu trong giai đoạn dịch bệnh Covid-19 bùng phát và khảo sát một số thay đổi trong cơ cấu người hiến máu (NHM). **Đối tượng:** 74.968 NHM toàn phần, hiến máu (HM) tại các điểm HM do Viện Huyết học - Truyền máu TW tiếp nhận từ 01/02 - 30/4/2020. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang, hồi cứu, chọn mẫu toàn bộ từ hệ thống phần mềm Quản lý hoạt động cung cấp máu (QLHĐCCM). **Kết quả:** Lượng máu tiếp nhận được là 74.968 đơn vị (đv). Tỷ lệ HM tình nguyện là 97,5%. NHM phần lớn là ở HN (83%) và HM tại các điểm HM lưu động (73,4%). Tỷ lệ HM lần đầu chiếm 43%. Đa số lượng máu tiếp nhận đạt thể tích trên 250ml (80,2%). Khối Tổ chức xã hội (TCXH) và khối Lực lượng vũ trang chiếm đa số (47% và 27%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,8; độ tuổi tham gia HM tập trung ở nhóm 25-35 tuổi (44%), nhóm 18-24 tuổi (29%). Lực lượng HM đa số là CBNV chiếm 65,8%, nhóm HS-SV chỉ chiếm 13,1%. **Kết luận:** Đảm bảo cơ bản lượng máu cho điều trị; trong giai đoạn này có sự thay đổi về cơ cấu NHM so với giai đoạn trước.

Từ khóa: Tiếp nhận máu, Người hiến máu, Tần suất hiến máu, Thể tích máu hiến, COVID-19.

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Trần Ngọc Quế
Email: drque72@gmail.com
Ngày nhận bài: 06/10/2020
Ngày phản biện khoa học: 07/10/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

SUMMARY

BLOOD COLLECTION AND CHANGING OF DONOR'S PROFILE AT NIHBT DURING THE COVID-19 EPIDEMIC OUTBREAK

Objectives: To study the NIHBT's blood collection and the profile of blood donors during the Covid-19 epidemic outbreak. **Subjects:** 74.968 blood donors at blood collection institutions by NIHBT from February 1 to April 30, 2020. **Methods**: Cross-sectional description, retrospective, select a whole sample from the blood share software system. **Results:** The amount of blood received was 74.968 unit. Voluntary blood donors reached 97,5%. Distribution in Hanoi was mainly (83%). The majority of mobile blood donation sites (73,4%). Percentage of first donation decreased to 43%. Most donated blood reaches a volume of more than 350ml (80,2%). The Social Organization and the Policemen accounted for the majority (47% and 27%). The sex ratio is 1,8. The ages of blood donation is concentrated in the 18-24 year old (29%) and the 25-35 year old (44%). The students donors decreased to 13,1%, the staff-woker one increased to 65,8%. **Conclusion:** The shifts in blood donor characteristics had a definite influence on the increasing of the frequency of blood donation and the volume of blood donated.

Keywords: Profile of blood donors, frequency of blood donation, volume of blood donated were changed during Covid-19 epidemic.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong giai đoạn dịch Covid-19 bùng phát và diễn biến phức tạp tại Việt Nam (đợt 1, từ tháng 02/2020 đến tháng 4/2020), Chính phủ đã triển khai nhiều biện pháp phòng chống dịch, đặc biệt là thực hiện giãn cách xã hội [1]. Mặt khác, dù chưa có báo cáo về sự lây truyền virus Sars-Cov-2 qua bất kỳ chế phẩm máu nào, nhưng một tâm lý e ngại và lo sợ đã hình thành trong dân cư. Điều này đã ảnh hưởng trực tiếp đến các hoạt động huy động NHM và cơ cấu NHM tại Viện Huyết học – Truyền máu TW.

Trong bối cảnh đó, nhờ công tác dự báo chính xác, kịp thời, Viện Huyết học – Truyền máu TW đã triển khai mạnh mẽ nhiều biện pháp ứng phó: Thay đổi đối tượng và các phương thức tuyên truyền, vận động hiến máu; Thay đổi cách thức tổ chức Lễ hội Xuân hồng thường niên thành chuỗi các chương trình hiến máu Xuân hồng… Những sự thay đổi linh hoạt này có thể sẽ dẫn tới những biến đổi nhất định về tình hình tiếp nhận máu và cơ cấu NHM trong giai đoạn từ tháng 02/2020 đến tháng 4/2020.

Với mong muốn đánh giá hiệu quả của các nỗ lực tìm kiếm, huy động NHM trong suốt thời gian vừa chống dịch vừa đảm bảo nguồn máu an toàn, đồng thời tìm hiểu đặc điểm, cơ cấu NHM, qua đó định hướng những giải pháp phù hợp trong tương lai đối với hoạt động huy động NHM và công tác chăm sóc sau HM.

Chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu với 2 mục tiêu: *1. Đánh giá tình hình tiếp nhận máu trong giai đoạn dịch bệnh Covid-19 bùng phát. 2. Khảo sát một số thay đổi trong cơ cấu người hiến máu (NHM).*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

- Bao gồm 74.968 NHM toàn phần, HM tại các điểm do Viện Huyết học – Truyền máu TW tiếp nhận từ 01/02 – 30/4/2020 (giai đoạn dịch bùng phát và thực hiện giãn cách xã hội).
- Mẫu đạt tiêu chuẩn gồm 3 đối tượng:

+ NHM lần đầu: Số lần HM bằng 01 lần tính đến thời điểm thống kê;

+ NHM nhắc lại: Số lần HM từ 02 lần trở lên tính đến thời điểm thống kê;

+ NHM thường xuyên: Số lần HM ít nhất 02 lần trong 1 năm trở lên, hoặc HM 03 lần trong 2 năm, hoặc mỗi năm HM 01 lần trong vòng 3 năm liên tiếp tính đến thời điểm thống kê.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu.
- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ.
- Phương pháp thu thập số liệu: Xuất danh sách NHM từ phần mềm QLHĐCCM từ 01/02 – 30/4/2020 tại các điểm HM do Viện tiếp nhận.
- ***Xử lý số liệu:*** Sử dụng phần mềm thống kê SPSS với các thuật toán thống kê thông dụng.

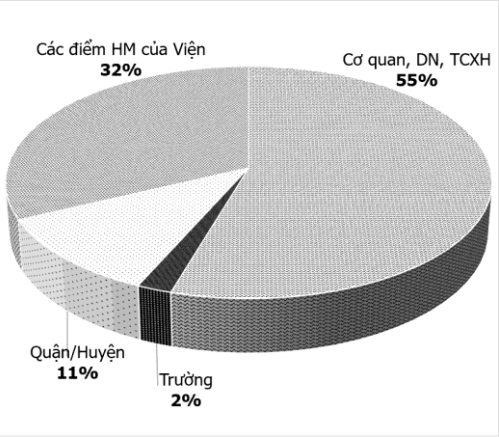
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tình hình tiếp nhận máu giai đoạn 01/02 - 30/4/2020

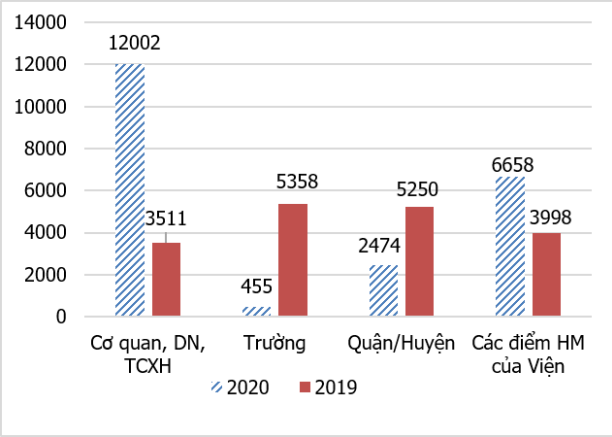
Bảng 3.1. Tình hình tiếp nhận máu từ 01/02 – 30/4/2020

Thời gian / Lượng máu tiếp nhận		TB tháng, năm 2019		Tháng 2/2020		Tháng 3/2020		Tháng 4/2020		Tổng giai đoạn	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Đối tượng HM	Tình nguyện	29.163	98,6	33.932	**99,0**	16.049	**98,9**	24.262	**99,2**	8.480	99
	Chuyên nghiệp	426	1,4	351	1,0	173	1,1	200	0,8	724	1,0
Địa điểm HM	Tại Viện	3.694	12,5	4.858	14,2	2.786	17,2	5.322	21,8	12.966	17,3
	HMCĐ khác	139	0,5	3.635	10,6	1.569	9,7	1.429	5,8	6.633	8,8
	HM lưu động	25.166	85,0	25.505	74,4	11.843	73,0	17.646	72,1	54.994	73,4
	Xe Bus	591	2,0	285	0,8	24	0,1	65	0,3	374	0,5
Khu vực HM	Tại Hà Nội	18.764	63,4	30.434	88,8	12.174	75,0	19.61	80,2	62.218	83,0
	Ngoài Hà Nội	10.826	36,6	3.849	11,2	4.048	25,0	4.852	19,8	12.749	17,0

Lượng máu tiếp nhận được trong giai đoạn này là 74.968 đv trong đó NHM tình nguyện vẫn là lực lượng chủ yếu (97,5%). Tỷ lệ tiếp nhận được tại các điểm HM lưu động chiếm đa số nhưng có xu hướng giảm dần, thay thế bằng sự tăng nhanh của tỷ lệ HM tại Viện. Tiếp nhận máu tại khu vực Hà Nội chiếm chủ yếu (83%).



Biểu 3.1: Cơ cấu tiếp nhận máu tại Hà Nội



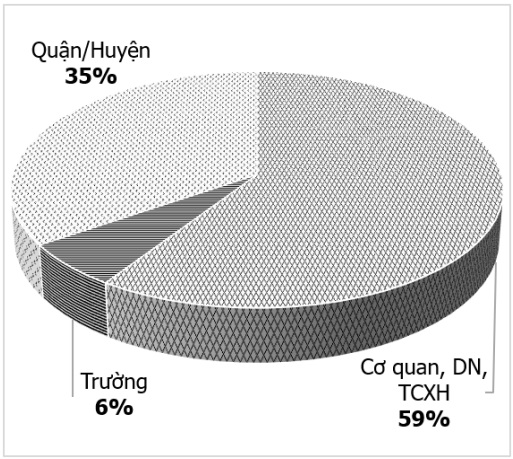
Biểu 3.2: Cơ cấu tiếp nhận máu tại Hà Nội so với năm 2019 (tính trung bình tháng)

Tại khu vực Hà Nội đã tiếp nhận 62.218 đv máu, trong đó khối các cơ quan, doanh nghiệp, tổ chức xã hội (CQ, DN, TCXH) tham gia hiến 33.957 đv, chiếm đa số (55%), trung bình theo tháng tăng gấp 3.42 lần so với số liệu tương ứng năm 2019.

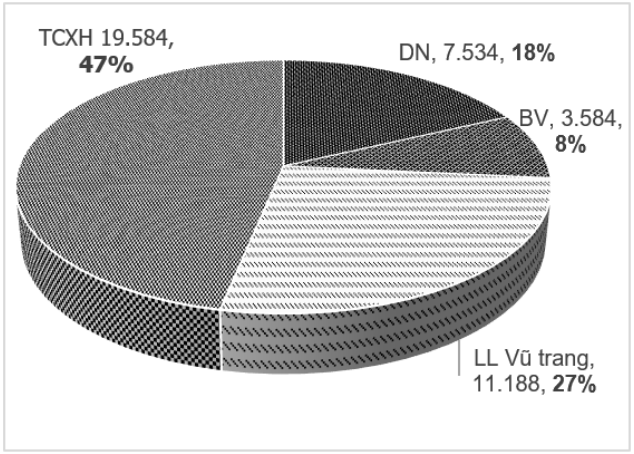
Các điểm HM của Viện chiếm 32%, đạt 19.974 đv, tăng 66% so với số liệu tương ứng năm 2019. Khối các quận/huyện cũng giảm so với số liệu tương ứng năm 2019, lượng máu tiếp nhận được là 6.998 đv, chiếm 11%. Khối các trường đại học, cao đẳng tiếp nhận được 1.289 đv, chiếm tỷ lệ ít nhất (2%),

trung bình theo tháng là rất ít so với số liệu tương ứng năm 2019 (455 với 5.358).

Số lượng máu tiếp nhận tại khu vực ngoài Hà Nội là 12.749 đv, chiếm 17%, có cơ cấu theo đơn vị tổ chức tương tự khu vực tại Hà Nội với khối CQ/DN/TCXH đứng thứ nhất (7.560 đv đạt 59%), khối quận/huyện đứng thứ 2 đạt 4.401 đv chiếm 35% và khối trường học đứng thứ 3 với chỉ 782 đv.



Biểu 3.3: Cơ cấu tiếp nhận máu khu vực ngoài Hà Nội



Biểu 3.4: Cơ cấu tiếp nhận máu theo lực lượng

Trong khối các CQ/DN/TCXH, cơ cấu tiếp nhận máu theo lực lượng tiếp nhận năm 2020 cũng có sự thay đổi lớn so với 2019. Các TCXH đóng góp 19.584 đv, đạt 47%. Lượng máu tiếp nhận được từ khối lực lượng vũ trang chiếm 27% với 11.188 đv. Tiếp nhận được từ các doanh nghiệp là 7.534 đv chiếm 18%. Khối bệnh viện hiến tặng 3.568 đv đạt 8%.

Bảng 3.2: Cơ cấu tiếp nhận máu theo thể tích máu hiến, số lần HM

Thời gian / Số lượng		Tháng 2/2020		Tháng 3/2020		Tháng 4/2020		Tổng	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Thể tích	250ml	8.096	23,6	3.973	24,5	4.138	16,9	16.207	21,6
	350ml	24.768	72,2	11.816	72,8	19.623	80,2	56.207	75,0
	450ml	1.419	4,1	433	2,7	701	2,9	2.553	3,4
Tần suất	HM lần đầu	12.881	37,6	6.396	39,4	12.93	52,9	32.207	43,0
	HM nhắc lại gồm cả HM thường xuyên	21.403	62,4	9.826	60,6	11.532	47,1	42.761	57,0
	HM thường xuyên	8.717	25,4	5.947	36,7	3.034	12,4	17.698	23,6

Hầu hết lượng máu tiếp nhận được có thể tích 350ml (75%) và có xu hướng tăng đều hàng tháng. HM nhắc lại gồm cả HM thường xuyên chiếm đa số, nhưng có chiều hướng giảm, thay thế bằng HM lần đầu. HM thường xuyên chiến tỷ lệ nhỏ (23,6%) và biến động không đều trong 3 tháng. Đến tháng 4, tỷ lệ HM thường xuyên chỉ chiếm 12,4% trong khi tỷ lệ HM lần đầu chiếm 52,9%.

3.2 Đặc điểm, cơ cấu NHM trong giai đoạn 01/02 - 30/4/2020

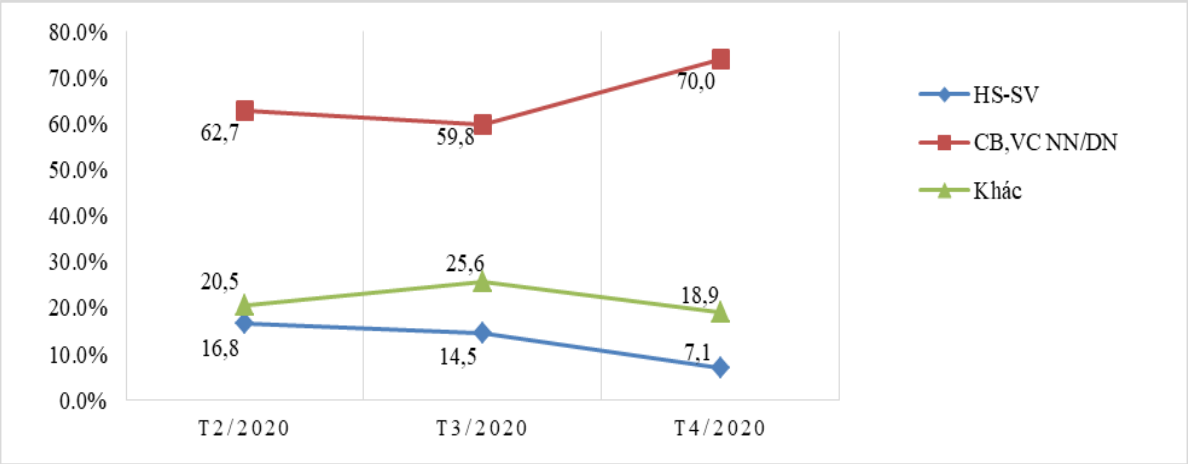
Bảng 3.3: Đặc điểm nhân khẩu học của NHM phân theo tần suất HM

Đặc điểm / Tần suất HM		Giới		Tuổi				Nghề nghiệp		
		Nữ	Nam	18 - 24	25 - 35	36 - 44	45 - 60	HS-Sv	CBNV	Khác
Lần đầu	n	9.498	22.709	9.335	12.463	7.284	3.125	1.878	23.372	6.957
	%	35,6	**47,0**	**43,0**	37,8	**50,7**	**52,8**	19,1	**47,4**	**44,0**
Nhắc lại	n	11.980	18.215	7.63	15.634	5.026	1.905	4.527	19.841	5.827
	%	**44,9**	37,7	35,1	**47,4**	35,0	32,2	**46,0**	40,2	36,8
Thường xuyên	n	5.219	7.346	4.745	4.863	2.063	894	3.428	6.093	3.044
	%	19,5	15,2	21,9	14,8	14,4	15,1	34,9	12,4	19,2

Trung bình cả giai đoạn, tỷ lệ NHM nam/nữ = 1,8. Nữ giới có tỷ lệ HM nhắc lại và HM thường xuyên (lần lượt là 44,9% và 19,5%) cao hơn nam giới (37,7% và 15,2%), trong khi nam giới có tới 47% là HM lần đầu.

Tuổi trung bình của NHM là 30,44 tuổi, số NHM tập trung ở nhóm 2 nhóm tuổi là 25-35 (44%) và 18-24 (29%). Hầu hết các nhóm tuổi có tỷ lệ HM lần đầu chiếm đa số, riêng nhóm 25-35 tuổi có tỷ lệ HM nhắc lại cao hơn (47.7%). Tuy nhiên nếu xét riêng về HM thường xuyên thì nhóm tuổi 18-24 có tỷ lệ cao nhất (21,9%).

Nhóm HS-SV có tần suất HM nhắc lại cao nhất trong khi đó nhóm CBNV và nhóm khác đa số là HM lần đầu (trên 40%).



Biểu đồ 3.5: Đặc điểm nghề nghiệp của NHM

Lực lượng HM chủ yếu là đối tượng CBNV chiếm 65,8%, khối HS-SV chiếm tỷ lệ rất nhỏ 13,1% và có xu hướng giảm dần.

Bảng 3.4: Đặc điểm nhân khẩu học của NHM phân theo thể tích máu hiến

Đặc điểm / Thể tích		Giới		Tuổi				Nghề nghiệp		
		Nữ	Nam	18 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 60	HS-SV	CBNV	Khác
250ml	n	11.789	4.418	5.460	6.703	2.845	1.199	2.984	10.671	2.552

	%	44,2	9,2	25,1	20,3	19,8	20,2	30,3	21,6	16,1
350ml	n	14.798	41.409	15.571	24.974	11.071	4.591	6.418	37.537	12.252
	%	**55,4**	**85,8**	**71,7**	**75,8**	**77,0**	**77,5**	**65,3**	**76,1**	**77,4**
450ml	n	110	2.443	679	1.283	457	134	431	1.098	1.024
	%	0,4	5,1	3,1	3,9	3,2	2,3	4,4	2,2	6,5

Tỷ lệ hiến 250ml và 350ml ở nữ không quá cách biệt và chiếm đa số, còn nam giới chủ yếu hiến thể tích 350ml (85,5%). Tỷ lệ HM thể tích từ 350ml trở lên cũng tăng dần theo độ tuổi, trong đó nhóm tuổi 36 - 44 chiếm tỷ lệ cao nhất (79,7%). Nhóm nghề khác (kinh doanh, lao động tự do, nội trợ...) có tỷ lệ HM thể tích 350ml và 450ml cao hơn các nhóm khác (lần lượt là 77,4% và 6,5%).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tình hình tiếp nhận máu trong giai đoạn dịch Covid-19 bùng phát.

Lượng máu tiếp nhận được có sự biến động và khác biệt hoàn toàn so với cùng kỳ các năm trước [2]. Tháng 2 hàng năm thường là tháng có lượng máu tiếp nhận được thấp nhất do có kỳ nghỉ Tết (tháng 2/2019 chỉ có 17.808 đv máu được tiếp nhận) nhưng tháng 2/2020 Viện tiếp nhận được 34.284 đv - cao hơn những tháng cao điểm tiếp nhận máu trong năm. Ngày 8/02/2020, hàng nghìn người đã tiếp tục đăng ký hiến máu tại Viện sau khi biết thông tin về lượng máu dự trữ liên tục giảm đến mức báo động. Sự tham gia của người nổi tiếng cùng sự chung tay các phương tiện thông tin đại chúng và các mạng xã hội đã giúp những thông điệp kêu gọi trong bối cảnh dịch bùng phát đã được lan tỏa. Việc Lễ hội Xuân hồng 2020 được lập lại kế hoạch, thay đổi cách thức tổ chức, trở thành chuỗi sự kiện hiến máu Xuân hồng diễn ra trong 12 ngày tại 7 địa điểm cũng đã mang lại kết quả ngoài mong đợi.

Bước sang tháng 3, sự kiện "Bệnh nhân Covid-19 số 17" và lệnh giãn cách xã hội đã khiến hàng loạt lịch hiến máu bị hủy. Tuy nhu cầu về máu cũng giảm nhưng tình trạng khan hiến máu vẫn nghiêm trọng do hầu như không có lịch hiến máu tại các cơ quan, trường học, khu dân cư. Viện đã phát đi thông điệp "HIẾN MÁU AN TOÀN - ĐỪNG NGẠI COVID", đảm bảo công tác tiếp nhận và cung cấp máu trong thời điểm chống dịch với tiêu chí 3A: An toàn cho người hiến máu; An toàn cho người nhận máu và An toàn cho nhân viên y tế. Cân đối cung - cầu nguồn máu đã được đảm bảo, đạt 16.222 đv, thấp hơn nhiều so với tháng 3 hàng năm – Tháng Thanh luôn là tháng có lượng máu tiếp nhận rất cao (>30.000 đv).

Nhân ngày 7/4/2020, Tổng Bí thư, Chủ tịch nước đã gửi Thư tới đồng bào, đồng chí và chiến sĩ cả nước kêu gọi hiến máu tình nguyện. Dù bị ảnh hưởng bởi sự kiện "bệnh nhân Covid-19 thứ 237" nhưng Viện đã chủ động từ trước nên không ảnh hưởng đến bộ phận tiếp nhận máu. Cộng hưởng với việc năm 2020 là tròn 20 năm Ngày "Toàn dân hiến máu tình nguyện", những lời kêu gọi và công tác truyền thông trong giai đoạn này đã tạo thành làn sóng hưởng ứng mạnh mẽ từ mọi bộ phận trong xã hội, đặc biệt là lực lượng vũ trang và các CQ/DN/TCXH. Viện cũng chủ động điều tiết tiếp nhận theo nhóm máu, đẩy mạnh tiếp nhận nhóm A và O, hạn

chế B và AB. Kết quả tổng máu tiếp nhận của tháng 4/2020 đạt 24.262 đv, đảm bảo nhu cầu và cơ bản đạt chỉ tiêu kế hoạch.

Khu vực Hà Nội chiếm tỷ lệ 83% tổng lượng máu tiếp nhận do các hoạt động vận động, tổ chức HM được tổ chức rộng khắp với tần suất lớn, các điểm HM cố định và tại Viện hoạt động gần như tất cả các ngày trong tuần. Các phương tiện thông tin đại chúng và mạng xã hội cũng phổ biến hơn, các thông điệp HM có độ phủ tốt, nên có rất nhiều cá nhân và tổ chức chủ động tập hợp lực lượng và lên lịch HM, không như tại các địa phương chủ yếu dựa vào kế hoạch HM của Ban chỉ đạo Hiến máu tình nguyện. Trong giai đoạn tới cần phải có các biện pháp phát triển và duy trì nguồn NHM tần suất lớn tại khu vực Hà Nội, đặc biệt là nhóm HM thường xuyên, đây sẽ là những lực lượng chính ảnh hưởng tới nguồn cung máu.

Về hình thức tổ chức HM, lượng máu thu nhận được chủ yếu đến từ các điểm HM lưu động (73,4%) và điểm HM cố định tại Viện (17,3%). Trong giai đoạn giãn cách xã hội vì dịch Covid-19, các điểm HM lưu động càng phát huy tác dụng khi có thể tiếp cận một khối lượng lớn lực lượng HM tại một địa điểm thuận tiện được chọn lựa và lên kế hoạch từ trước. Điều này rất có ý nghĩa trong việc chủ động điều tiết cân bằng cung – cầu máu. Quan điểm này đồng nhất với một số báo cáo của Mỹ và Trung Quốc [3], [4], [5], cho thấy HM theo nhóm có tổ chức đáng tin cậy hơn HM đường phố tự phát và 100% NHM có đặt lịch HM trước. Như vậy ở một mức độ nào đó, cái gọi là chiến lược "hiến tặng có kế hoạch" đã giúp các quốc gia này vượt qua khủng hoảng. Giai đoạn này cũng cho thấy có sự tăng nhanh về số lượng NHM tại Viện và các điểm HMCĐ khác (chiếm 8,8%). Các điểm này tuy quy mô nhỏ nhưng với tần suất hoạt động liên tục, đã trở thành điểm hẹn, thành thói quen đối với những NHM gắn bó, tạo niềm tin cho NHM về một địa điểm tiếp nhận máu do một đơn vị y tế có uy tín chịu trách nhiệm.

Về đối tượng HM, NHM tình nguyện chiếm đại đa số (97,5%) và tăng dần qua các tháng, tỷ lệ này tương đồng với các báo cáo của các tác giả Hà Hữu Nguyện, Trần Ngọc Quế, Ngô Mạnh Quân (năm 2014) [6], [7]. Đây là xu hướng tất yếu và bắt buộc bởi theo quy định của Who và thực tế nhiều nước trên thế giới đã chấm dứt hình thức HM chuyên nghiệp và HM người nhà (Quảng Châu - Trung Quốc, Mỹ). Tuy nhiên trong giai đoạn khó khăn vừa qua Viện vẫn duy trì một lượng nhỏ huy động từ đối tượng hiến máu chuyên nghiệp.

Về cơ cấu theo đơn vị tổ chức HM, có sự khác biệt đang kể so với năm 2019 khi có sự tăng mạnh lượng máu tiếp nhận từ khối CQ/DN/TCXH và sự sụt giảm đáng kể từ khối trường đại học, cao đẳng. Trước tình hình các trường học đóng cửa tạm thời, Viện đã định hướng vận động và huy động tối đa khối CQ/DN/TCXH. Với lời kêu gọi của Tổng liên đoàn Lao động Việt Nam, Công đoàn Viên chức Việt Nam vào tháng Thanh niên 2020, đặc biệt sau thư kêu gọi hiến máu của Tổng Bí thư – Chủ tịch nước, đã có sự vào cuộc của 28 đơn vị lực lượng vũ trang, 20 bệnh viện, 51 tổ chức xã hội và 68 doanh nghiệp. Khối lực lượng vũ trang huy động được 11.188 đv, trong khi đó cả năm 2019 lực lượng này chỉ đóng góp 4.745 đv. Các bệnh viện ngoài việc hiến tặng 3.568 đv (gần bằng cả năm 2019) còn chủ động phát đi lời kêu gọi người dân tham gia hiến máu tình nguyện trước tình trạng lượng máu tiếp nhận

đang sụt giảm. Vai trò cống hiến của các nhân viên y tế và sự kết hợp giữa các cơ quan y tế và các phương tiện truyền thông xã hội cũng được đề cập trong các báo cáo tại Chicago – Mỹ và Ý [8], [9]. Sự chuyển dịch này vừa giúp đảm bảo kịp thời nguồn máu khan hiến, vừa mở rộng thêm đối tượng hiến máu (phần lớn là người hiến máu lần đầu), là một biện pháp tích cực, ổn định và cũng là định hướng cho công tác vận động, tiếp nhận máu trong giai đoạn sau.

Cơ cấu nguồn NHM theo tần suất cũng ghi nhận sự dịch chuyển trong tháng 2 và tháng 3 khi tỷ lệ HM nhắc lại chiếm đa số, đạt lần lượt 62,4% và 60,6%, tuy nhiên có xu hướng giảm dần và còn 47,1% vào tháng 4. Ngược lại, HM lần đầu lại duy trì mức thấp trong tháng 2 và 3 nhưng tăng mạnh vào tháng 4 đạt 52,9%. Tỷ lệ HM thường xuyên giai đoạn này tăng cao so với báo cáo cùng kỳ năm 2019 của Viện Huyết học – Truyền máu TW, đặc biệt vào tháng 3 chiếm 36,7% (gần bằng hiến máu lần đầu). Các báo cáo của một số quốc gia cũng cho thấy đặc điểm tương tự. Khảo sát của Jian Ou-Yang, năm 2020 tại Quảng Châu – Trung Quốc cho thấy những người HM lần đầu quan tâm hơn đến dịch bệnh và e ngại nhiều hơn về các nguy cơ lây nhiễm cao liên quan đến việc HM trong đợt dịch. Còn những người HM nhắc lại cho rằng họ hiểu biết nhiều hơn về việc hiến máu so với những người HM lần đầu. Cả hai nhóm đều có chung quan điểm về mức độ nhu cầu máu ở trong thời gian có dịch [3]. Số liệu nghiên cứu của Yongjun Wang, năm 2020 ở Chiết Giang – Trung Quốc cũng cho thấy 87,7% NHM là HM nhắc lại [4]. Nguyên nhân là do có sự dịch chuyển đối tượng HM từ khối HS-SV (nhóm có tỷ lệ HM nhắc lại và HM thường xuyên cao) sang khối CBNV tại các đv sự nghiệp nhà nước, cơ quan, doanh nghiệp (phần lớn là NHM lần đầu). Khoảng cách giữa 2 nhóm đối tượng này có xu hướng mở rộng (Biểu đồ 3.3), kéo theo tỷ lệ HM nhắc lại và thường xuyên giảm,

Thể tích máu hiến từ 350ml trở lên giai đoạn này chiến tỷ lệ rất lớn (75%), tăng mạnh so với báo cáo cùng kỳ năm 2019 của Viện Huyết học – Truyền máu TW (53,5%). Việc đẩy mạnh tiếp nhận máu thể tích lớn là một là một biện pháp hiệu quả trong tình huống nguồn NHM sụt giảm do ảnh hưởng của dịch Covid-19, là một trong những mục tiêu dài hạn của hoạt động truyền máu. Tuy nhiên, cần quan tâm đến vấn đề an toàn truyền máu, thể trạng, tâm lý NHM, đẩy mạnh công tác tư vấn, chăm sóc trước, trong và sau HM.

4.2. Đặc điểm, cơ cấu NHM trong giai đoạn dịch bệnh Covid-19 bùng phát

Đặc điểm về giới: Trong giai đoạn này, tỷ lệ tiếp nhận máu từ NHM nam vẫn tiếp tục cao hơn so với nữ. Có đến 90,8% NHM nam giới hiến máu từ 350ml trở lên, còn hơn một nửa nữ giới hiến máu từ 350ml trở lên. Trong khi đó, nam giới chiếm 64,4% tổng lượng NHM, số liệu này cũng tương đồng với báo cáo của WHO năm 2016 [10]. Như vậy chỉ cần một sự thay đổi nhỏ trong tỷ lệ nam giới HM thể tích lớn cũng sẽ tạo ra sự thay đổi trong tổng thể. Đây có thể là một định hướng rõ ràng cho việc chỉ định thể tích máu hiến đối với từng cá nhân NHM, tập trung vào đối tượng nam giới. Bên cạnh đó cũng cần hạn chế việc áp đặt triệt để hiến máu thể tích lớn đối với phụ nữ nhằm tránh những phản ứng không mong muốn và duy trì sự quay lại HM từ nữ giới. Bởi nữ giới có tỷ lệ HM nhắc lại là 44,9% và HM thường

xuyên là 19,5% cao hơn nam giới (lần lượt là 37,7% và 15,2%).

Đặc điểm về nghề nghiệp: Cơ cấu nghề nghiệp của NHM có sự khác biệt đáng kể so với trước đó. Nhóm HS-SV trước đây vốn là lực lượng HM chính, do lịch nghỉ học kéo dài từ trước Tết đến dịch Covid, nên chỉ còn chiếm tỷ lệ rất nhỏ 13,1%. Nguồn cung máu chủ yếu đến từ khối CBNV chiếm 65,8%, đặc biệt sau thư kêu gọi hiến máu của Tổng Bí thư – Chủ tịch nước hồi tháng 4 cùng sự lan tỏa mạnh mẽ của các phương tiện thông tin đại chúng và mạng xã hội. Nghiên cứu ở Quảng Châu - Trung Quốc cũng cho thấy con số này là 49% [3]. Nhóm này cũng có tỷ lệ hiến máu thể tích lớn chiếm 78,3%, cao hơn so với nhóm HS-SV (71,7%). Vì vậy việc chuyển dịch cơ cấu HM theo hướng tăng khối CBNV, giảm dần khối HS-SV là xu hướng tất yếu để đảm bảo nguồn NHM ổn định, có chất lượng và kịp thời. Tuy nhiên cần phải có các biện pháp tăng tần suất của nhóm đối tượng này bởi hiện tại tần suất hiến máu của nhóm này đang thấp nhất, đa số là HM lần đầu (47,4%), HM thường xuyên chỉ chiếm 12,4%. Trong khi đó tỷ lệ này của HS-SV là 34,9% và của nhóm khác là 19,2%. Những chuyển dịch tích cực trong yếu tố này có thể đem lại hiệu quả lâu dài cho nguồn cung máu.

Đặc điểm về độ tuổi: Không có sự khác biệt đáng kể về cơ cấu độ tuổi NHM so với giai đoạn trước đó. Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu giao động từ 30 đến 32 tuổi, tập trung chủ yếu ở khoảng tuổi trẻ từ 18-34 tuổi chiếm đa số với 75,7%, số liệu này phù hợp với báo cáo của WHO năm 2016 về độ tuổi hiến máu của các nước có thu nhập thấp và trung bình [10]. Tần suất HM của 4 nhóm độ tuổi không có quá nhiều khác biệt. Nhóm độ tuổi 18-24 có tỷ lệ HM thường xuyên cao nhất (21,9%), nhóm 25-35 tuổi có tỷ lệ HM nhắc lại cao nhất (47,4%). Nhóm 36-44 tuổi và nhóm 45-60 tuổi có tỷ lệ HM lần đầu cao nhất (50,7% và 52,8%), nhưng đây cũng là 2 nhóm có tỷ lệ HM thể tích lớn cao nhất, trên 77%. Nhóm tuổi này cũng là những người đã có vai trò và vị trí nhất định trong gia đình và xã hội, tuy có thể khắt khe hơn nhưng tầm ảnh hưởng có "sức nặng" hơn các đối tượng khác, sẽ là lực lượng truyền tải thông điệp tích cực trong cộng đồng. Cần có những biện pháp tác động riêng biệt đối với từng nhóm tuổi, như thường xuyên tương tác, nhắc lịch hiến máu nhắc lại đối với nhóm trẻ 18-35 tuổi để duy trì nguồn NHM thường xuyên về lâu dài, đồng thời tăng cường công tác chăm sóc sức khỏe, nắm bắt tâm lý trước, trong và sau hiến máu đối với nhóm 36-60 tuổi để duy trì nguồn cung NHM thể tích lớn.

V. KẾT LUẬN

Trong 3 tháng cao điểm phòng chống dịch Covid-19, Viện Huyết học – Truyền máu TW đã tiếp nhận được 74.968 đơn vị máu, đáp ứng nhu cầu điều trị. Trong đó tháng 2 (tháng Giêng) có kết quả rất tốt. Có sự gia tăng lượng máu tiếp nhận từ khối CQ/DN/TCXH bù cho sự sụt giảm đáng kể từ khối trường đại học, cao đẳng. Tỷ lệ người HM từ khối TCXH và Lực lượng vũ trang gia tăng, chiếm đa số (47% và 27%). Thu hút tốt NHM lần đầu (44%) và duy trì tốt người HM nhắc lại, HM thường xuyên (56%).

Có sự thay đổi tích cực cơ cấu NHM giai đoạn này. Tỷ lệ NHM nam/nữ = 1,8, trong đó nữ giới có tần suất HM cao hơn, nam giới đa số hiến thể tích trên 250ml. Độ tuổi tham gia HM vẫn tập trung ở nhóm 25-35 tuổi

(chiếm 44%), nhóm 18-24 tuổi (chiếm 29%). Lực lượng HM đa số là CBNV (65,8%) và chủ yếu HM thể tích lớn, nhóm HS-SV chỉ chiếm 13,1% và có tỷ lệ HM thường xuyên cao.

VI. KIẾN NGHỊ

1. Phát huy tối đa vai trò của các điểm HM cố định hiện tại, mở rộng các điểm HMCĐ và gói quà tặng xét nghiệm tới các khu vực khác. Xây dựng kế hoạch tiếp nhận máu tại các điểm HMLĐ một các chủ động căn cứ trên hệ thống dự báo chính xác về nhu cầu truyền máu ngắn hạn và dài hạn.

2. Chủ động quản lý tốt NHM, chủ động kêu gọi, tuyển chọn nhắm đích NHM, nâng cao tỷ lệ hiến máu từ 350ml trở lên, xây dựng nguồn NHM chất lượng.

3. Hoàn thiện hệ thống chính sách và các biện pháp chăm sóc NHM phù hợp với từng nhóm đối tượng, hướng đến duy trì nguồn NHM bền vững: Tăng cường tương tác; gia tăng tiện ích (App, đăng ký hiến máu online…); đẩy mạnh chăm sóc sức khỏe trước, trong và sau HM… nhằm nâng cao mức độ hài lòng của NHM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Thủ tướng Chính phủ (2020),** Chỉ thị 15, Chỉ thị 16, Chỉ thị 19.
2. **Viện Huyết học – Truyền máu TW (2015, 2016, 2017, 2018, 2019),** Báo cáo tổng kết công tác năm và phương hướng, kế hoạch năm.
3. **Jian Ou-Yang, et al (2020),** Blood donor recruitment in Guangzhou, China, during the 2019 novel coronavirus (COVID-19) epidemic.
4. **Yongjun Wang, et al (2020).** Impact of COVID-19 on blood centres in Zhejiang province China.
5. **Thomas J. Gniadek, et al (2020).** Expansion of hospital-based blood collections in the face of COVID-19 associated national blood shortage.
6. **Elvira Grandone, et al (2020).** Blood supply and transfusion support in southern Italy: findings during the first four weeks of the SARS-CoV-2 pandemic.
7. **Ryan Basen (2020),** Blood Shortage Looms in U.S, MedPage Today, May 21, 2020.
8. **Hà Hữu Nguyện, Trần Ngọc Quế, Ngô Mạnh Quân (2014).** Tình hình tiếp nhận máu tại viện Huyết học – Truyền máu TW từ năm 2009 – 2013. Tạp chí y học Việt Nam, 423, 15-20.
9. **Ngô Mạnh Quân (2014).** Vận động cho máu nhắc lại: biện pháp đảm bảo an toàn truyền máu có hiệu quả, Y học thực hành, 497, 187-190.
10. **World Health Organization (2016).** Global Status Report on Blood Safety and Availability

NGHIÊN CỨU CHẤT LƯỢNG ĐƠN VỊ MÁU TOÀN PHẦN VÀ KHỐI HỒNG CẦU TẠI TRUNG TÂM TRUYỀN MÁU KHU VỰC HUẾ TRONG 2 NĂM 2019-2020

Lê Phước Quang*, Đồng Sĩ Sằng*, Bùi Minh Đức*, Hoàng Thị Như Minh*, Trần Nguyễn Bảo Quỳnh*

TÓM TẮT

Mục tiêu: - Đánh giá chất lượng đơn vị máu toàn phần (MTP) và khối hồng cầu (KHC) tại TT Truyền máu KV Huế. - Xác định một số nguyên nhân ảnh hưởng đến chất lượng MTP và KHC.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả.

- 150 đơn vị MTP thể tích 250ml được kiểm tra chất lượng sau đó được đem đi điều chế khối hồng cầu, bổ sung dung dịch nuôi dưỡng. Tiếp tục kiểm tra 150 túi KHC đã bổ sung dung dịch nuôi dưỡng này để đánh giá chất lượng.

- 358 túi MTP và 6 túi KHC không đạt chất lượng được thống kê, kiểm tra và thu thập nguyên nhân.

- Thời gian từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 7 năm 2020. Tiêu chuẩn chất lượng dựa theo Thông tư 26/2013/TT-BYT: Hướng dẫn hoạt động truyền máu.

Kết quả: trong tổng số 150 mẫu nghiên cứu chất lượng tỷ lệ Máu toàn phần đạt yêu cầu thể tích và lượng Hb là 100%, tỷ lệ khối hồng cầu có dung dịch nuôi dưỡng đạt chỉ tiêu thể tích là 100%; tỷ lệ khối hồng cầu đạt tiêu chuẩn Hct là 99,03%, không đạt tiêu chuẩn là 0,97%; tỷ lệ khối hồng cầu đạt tiêu chuẩn Hb là 99,03%. Hiệu suất điều chế khối hồng cầu là 99,43%.

Kết luận: - Tỷ lệ MTP đạt yêu cầu về thể tích và lượng Hb là 100%.Tỷ lệ KHC có dung dịch nuôi dưỡng đạt yêu cầu về thể tích là 100%, tỷ lệ đạt yêu cầu về Hct là: 99,03% và về lượng Hb là: 99.03%. Hiệu suất điều chế KHC là: 99,43%.

- Một số nguyên nhân ảnh hưởng đến chất lượng MTP và KHC có dung dịch nuôi dưỡng: cơ địa của người hiến máu, trang thiết bị và môi trường làm việc…

Từ khóa: Tiêu chuẩn chất lượng, máu toàn phần, khối hồng cầu

SUMMARY

RESEARCH ON QUALITY OF WHOLE BLOOD AND PACKED RED BLOOD CELL CONCENTRATES AT HUE REGIONAL BLOOD TRANSFUSION CENTER IN 2 YEAR

Objectives: - Assess the quality of whole blood (WB) units and packed red blood cells (PRBC) concentrates at Hue Regional Blood Transfusion Center

- Determine the causes that affect the quality of WB and PRBC

Subjects and Methods: Descriptive study.

- 150 units of whole blood with volume of 250ml were checked for quality, then went to prepare red blood cells, supplemented with nourishing solution. Continuing to check 150 PRBC bags that added this nourishing solution to evaluate the quality.

- 358 bags of whole blood and 6 bags of poor red blood cells were statistically examined, checked and collected.

**Trung tâm HHTM – BVTW Huế*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Phước Quang
Email: lequanghhtm@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 15/9/2020
Ngày duyệt bài: 05/10/2020

- Period from January 2019 to July 2020. Quality criteria of WB and PRBC was based on Circulars 26/2013/TT-BYT of Ministry of Health of Vietnam.

Results: In a total of 150 quality - investigated samples, the percentage of WB that met the required volume and Hb reached 100%, the rate of PRBC with additive solution that reached the volume target and standard Hct was 100% and 99.03% respectively; the rate of PRBC that did not reached the quality criteria was 0.97%. Modulation efficiency of PRBC was 99.43%.

Conclusion: - Quality criteria of volume and Hb of WB was both 100%; the one of volume and Hb of PRBC reached 100%, and 99.03% respectively. Modulation efficiency of PRBC was 99.43%.

- Several causes affected the quality of WB and PRBC with additive solution were composed of donors' disposition, equipment and working environment…

Key words: Quality criteria, whole blood, packed red blood cell concentrate.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong nền y học hiện đại, máu và chế phẩm máu được sử dụng rộng rãi trong điều trị không chỉ liên quan với các bệnh lý về máu mà còn các bệnh Nội, Ngoại, Sản, Nhi… Thực tế cho thấy chưa có một loại dược phẩm nào có thể thay thế máu và chế phẩm máu. Việc cung cấp các chế phẩm máu an toàn đến người bệnh là trách nhiệm quan trọng của các Trung tâm Truyền máu.

Để có một chế phẩm máu an toàn là cả một quy trình khép kín, toàn diện: từ công tác tuyên truyền vận động, lên chương trình, lập kế hoạch; khâu tiếp nhận máu; điều chế thành phần máu; sàng lọc các bệnh lây qua đường truyền máu; bảo quản; cung cấp máu…

Trong mỗi khâu, mỗi công đoạn đều phải đảm bảo tính an toàn, hiệu quả. Việc kiểm tra chất lượng các chế phẩm máu có vai trò vô cùng quan trọng. Để có được một đơn vị chế phẩm máu truyền cho bệnh nhân, người hiến máu phải được kiểm tra đầu vào; đơn vị máu toàn phần và khối hồng cầu phải được kiểm tra chất lượng định kỳ, thường xuyên theo đúng quy chế, quy định. Vì vậy chúng tôi đã tiến hành đề tài: "Nghiên cứu chất lượng đơn vị máu toàn phần và khối hồng cầu tại Trung Tâm Truyền máu khu vực Huế" với hai mục tiêu sau:

- Xác định tỷ lệ đơn vị máu toàn phần (MTP) và khối hồng cầu (KHC) đạt yêu cầu chất lượng.

- Tìm hiểu một số nguyên nhân ảnh hưởng đến chất lượng của MTP và KHC.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Đối tượng nghiên cứu:

- Gồm tất cả các đơn vị MTP tiếp nhận và các đơn vị KHC được kiểm tra chất lượng theo quy định tại Trung tâm Truyền máu khu vực Huế.

- Các đơn vị MTP và KHC không đạt yêu cầu (lấy máu thất bại, thiếu số lượng…).

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 7 năm 2020.

Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

Phương pháp chọn mẫu và thu thập số liệu:

Căn cứ quy định của theo thông tư 26/2013/TT-BYT về việc Hướng dẫn hoạt động truyền máu quy định tỷ lệ kiểm tra chất lượng từ 0,5-1% đơn vị máu và chế phẩm máu.

Lấy mẫu ngẫu nhiên thuận tiện chia đều cho các đợt hiến máu tình nguyện từ tháng 1

đến hết tháng 7 năm 2019 – trung bình mỗi tuần sẽ lấy từ 2 đến 3 lần tùy thuộc vào số đợt hiến máu tình nguyện. Mỗi đợt hiến máu tình nguyện sẽ tiến hành lấy mẫu với tỷ lệ 0,5-1% theo quy định:

Đối với các đơn vị MTP 250ml: Tất cả những đơn vị máu toàn phần không đạt tiêu chuẩn sẽ được tập hợp để tìm hiểu nguyên nhân không đạt chất lượng. Tổng số có 358 đơn vị không đạt được phân tích nguyên nhân trên phiếu hiến máu.

Đối với khối hồng cầu: Tổng số mẫu được lựa chọn là 150 mẫu trên tổng số hơn 63.000 đơn vị khối hồng cầu. 150 đơn vị MTP sau khi lấy mẫu kiểm tra chất lượng được đưa vào quay ly tâm để ép tách huyết tương tươi, bổ sung dung dịch nuôi dưỡng SAGM (Saline, Adenine, Glucose, Mannitol) vào túi KHC đậm đặc. Sau đó các đơn vị KHC được tiến hành lấy mẫu kiểm tra chất lượng vào ngày thứ 3 (N3) kể từ ngày tiếp nhận máu (sau khi có kết quả sàng lọc và loại bệnh…): cân trọng lượng tính ra thể tích thực (ml/đv), vuốt dây trộn đều lấy mẫu kiểm tra Công thức máu (Hb, Hct…).

Các chỉ tiêu nghiên cứu trên dựa theo quy định của Bộ Y tế: Thông tư số 26/2013/TT-BYT về việc Hướng dẫn hoạt động truyền máu và tham khảo thêm tiêu chuẩn Châu Âu, tiêu chuẩn AABB[1,2,4].

Các chỉ tiêu chất lượng của MTP: thể tích: 250 ± 10% (225-275ml); Hb: ≥ 9,5g từ mỗi 100ml MTP (KHC điều chế từ 250ml MTP lượng Hb ≥ 25g).

Các chỉ tiêu của KHC có dung dịch nuôi dưỡng:

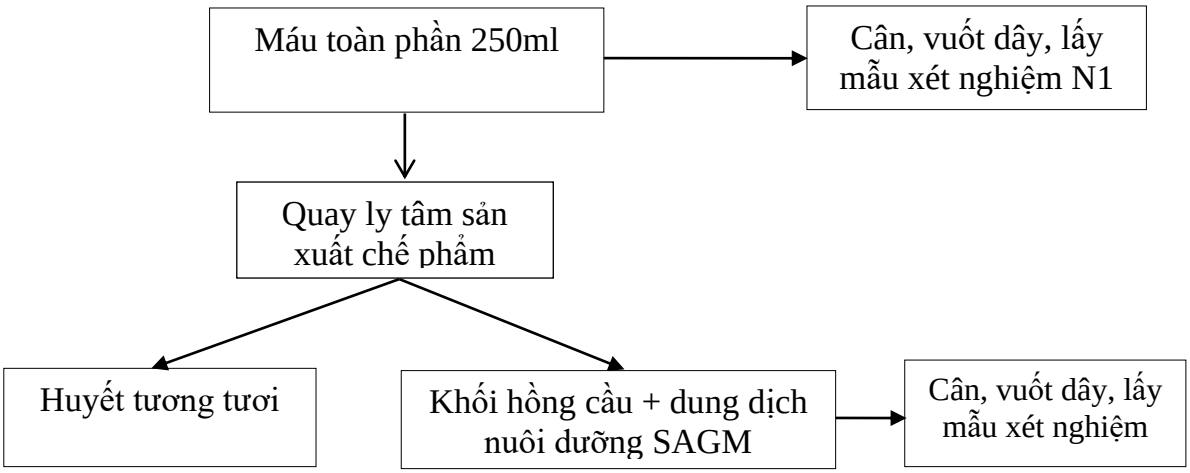
Thể tích: 70% ± 15% thể tích đơn vị MTP ban đầu (149 – 201 ml)

Lượng Hemoglobin ≥ 25g/đv.

Hematocrit đạt từ 50 – 70%.

Xử lý và phân tích số liệu: nhập số liệu, xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Sơ đồ nghiên cứu:



III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Tỷ lệ đơn vị máu toàn phần và khối hồng cầu đạt yêu cầu chất lượng

Chất lượng MTP 250ml:

Bảng 1: Đánh giá chất lượng MTP 250 ml (n = 150)

n = 150	Thấp nhất	Cao nhất	$\overline{X}$ ± SD	QĐ BYT	Số mẫu đạt	Tỷ lệ đạt %
Thể tích	231,1	264,2	244,8 ± 5,4	225-275	150	100
Hb	31,4	37,9	35,1 ± 1,2	> 25	150	100

Nhận xét: Thể tích MTP trung bình: 244,8 ± 5,4 ml, tỷ lệ thể tích MTP đạt tiêu chuẩn là 100%; lượng Hb trung bình: 35,1 ± 1,2 g ; tỷ lệ lượng Hemoglobin đạt tiêu chuẩn là 100%.

Đánh giá chất lượng KHC có dung dịch nuôi dưỡng:

Bảng 2: Chỉ tiêu về thể tích

n	Thấp nhất ml	Cao nhất ml	$\overline{X}$ ± SD Ml	QĐ BYT ml	Số mẫu đạt	Tỷ lệ đạt %
150	150,1	199,9	164,9± 11,5	149-201	150	100

Nhận xét: tỷ lệ thể tích KHC đạt tiêu chuẩn là 100%, thấp nhất: 150,1ml, cao nhất: 199,9ml.

Bảng 3: Chỉ tiêu về Hematocrit và Hemoglobin

n	Thấp nhất %	Cao nhất %	$\overline{X}$ ± SD %	QĐ BYT %	Số mẫu đạt	Tỷ lệ đạt %
150	49,0	69,0	58,2 ± 3,7	50 - 70	149	99,03
150	24,0	40,6	34,9 ± 2,0	> 25	149	99,03

Nhận xét: tỷ lệ Hematocrit KHC đạt tiêu chuẩn là 99,0%, thấp nhất: 49,0%, cao nhất: 69,0%. Tỷ lệ lượng Hemoglobin KHC đạt tiêu chuẩn là 99,0%, thấp nhất: 24,0 g/đv, cao nhất: 40,6g/đv.

Hiệu suất điều chế KHC

Bảng 4: Hiệu suất điều chế KHC

N	Hb trong MTP g/đv	Hb trong KHC g/đv	Tỷ lệ Hb bị hao hụt %	Hiệu suất điều chế
150	35,1 ± 1,2	34,9 ± 2,03	0,6	99,4

Nhận xét: tỷ lệ Hb bị hao hụt trong quá trình điều chế KHC là: 0,6%. Hiệu suất điều chế KHC đạt 99,4%.

2. Một số nguyên nhân ảnh hưởng đến chất lượng máu

Tỷ lệ máu toàn phần không đạt yêu cầu

Bảng 5: Tỷ lệ máu toàn phần không đạt yêu cầu

Tổng số đơn vị MTP tiếp nhận	Số lượng túi MTP không đạt yêu cầu	Tỷ lệ túi không đạt yêu cầu %	Tỷ lệ đạt yêu cầu %
60566	358	0,59	99,41

Nhận xét: số lượng túi máu toàn phần không đạt yêu cầu là: 358 túi, tỷ lệ 0,59%

Tỷ lệ khối hồng cầu không đạt yêu cầu

Bảng 6: Tỷ lệ khối hồng cầu không đạt yêu cầu

Tổng số đơn vị KHC điều chế	Số lượng túi KHC không đạt yêu cầu	Tỷ lệ túi không đạt yêu cầu %	Tỷ lệ đạt yêu cầu %
60441	06	0,01	99,99

Nhận xét: Số lượng chế phẩm KHC không đạt yêu cầu là 6 túi, tỷ lệ 0.01%.

Nguyên nhân không đạt yêu cầu của máu toàn phần

Bảng 7: Nguyên nhân không đạt yêu cầu của máu toàn phần

358 túi	Số lượng	Tỷ lệ %
Ven	120	33,5
Sức khỏe NHM	171	47,8
Lý do khác *	67	18,7

*) Lý do khác: cân lấy máu bị mất điện đột ngột, thể tích cài đặt không chính xác…..

Nhận xét: Nguyên nhân các túi máu toàn phần không đạt yêu cầu là: do ven: 33,5%; Sức khỏe NHM 47,8%; nguyên nhân khác là 18,7%.

Nguyên nhân không đạt của khối hồng cầu

Bảng 8: Nguyên nhân không đạt của khối hồng cầu

06 túi	Số lượng	Tỷ lệ %
Thiếu thể tích	02	33,3
Không đạt Hb	03	50,0
Lý do khác *	01	16,7

*) Lý do khác: màu sắc bất thường, tan máu…..

Nhận xét: Nguyên nhân các túi khối hồng cầu không đạt yêu cầu là: thiếu thể tích: 33,3%; không đạt Hb 50,0%; nguyên nhân khác là 16,7%.

IV. BÀN LUẬN

Theo Thông tư số 26/2013/TT-BYT về việc Hướng dẫn hoạt động truyền máu, tiêu chuẩn của các chế phẩm máu được quy định rõ ràng và đầy đủ. Để đảm bảo chất lượng, các chế phẩm máu nên được kiểm tra định kỳ thường xuyên theo tỷ lệ khoản 0,5-1%. Trong nghiên cứu của chúng tôi đã tiến hành kiểm tra MTP rồi tiến hành ly tâm tách huyết tương tươi, bổ sung dung dịch nuôi dưỡng, sau khi có kết quả xét nghiệm sàng lọc thì sẽ lấy mẫu kiểm tra chất lượng để so sánh[(2)].

1. C**ác đơn vị máu và khối hồng cầu đạt yêu cầu chất lượng**

Các chỉ tiêu chất lượng của MTP:

Thể tích MTP 250ml theo quy định là từ 225-275ml, trong nghiên cứu của chúng tôi là 244,8 ± 5,4 ml, tỷ lệ đạt tiêu chuẩn 100%. Lượng Hemoglobin trong MTP là 35,1 ± 1,2 g/đv, tỷ lệ đạt tiêu chuẩn 100% (≥ 25 g/đv) (Bảng 1). Sở dĩ có kết quả này vì chúng tôi tiến hành lấy máu hoàn toàn bằng cân lắc tự động Delcon, đây là hệ thống cân điện tử tự động lắc, cân thể tích, báo hiệu tốc độ dòng chảy, van khóa trước và sau khi đã lấy đủ thể tích cài đặt. Chính vì vậy chất lượng đầu vào của MTP rất ổn định.

Các chỉ tiêu chất lượng của KHC có bổ sung dung dịch nuôi dưỡng hồng cầu:

Theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế thì thể tích

KHC phải đạt 70% ± 15% thể tích đơn vị MTP ban đầu (149 – 201ml), Bảng 2 chỉ ra thể tích trung bình là 164,9 ± 11,5 ml, tỷ lệ đạt tiêu chuẩn 100%. Kết quả của chúng tôi tương đồng với tác giả Võ Thị Diễm Hà khi nghiên cứu một số chỉ tiêu chất lượng KHC được điều chế tại Viện Huyết Học Truyền Máu Trung ương năm 2014[5].

Ở bảng 3, chỉ tiêu về Hematocrit của KHC có dung dịch nuôi dưỡng có 149/150 túi đạt tiêu chuẩn theo thông tư, tỷ lệ đạt 99,0%. Hct theo quy định phải đạt 50-70%, trong nghiên cứu của chúng tôi có dùng một số túi MTP để điều chế tiểu cầu pool theo phương pháp huyết tương giàu tiểu cầu: tốc độ quay ly tâm nhẹ, thời gian dài nên việc tách huyết tương không được nhiều như các túi quay tách huyết tương tươi và KHC. Trong nghiên cứu của chúng tôi tiến hành kiểm tra 150 mẫu trên hơn 63000 đơn vị, chỉ gặp 1 trường hợp không đạt yêu cầu, nếu mở rộng số lượng mẫu kiểm tra có lẽ sẽ gặp nhiều hơn. Tỷ lệ không đạt này của chúng tôi thấp hơn của tác giả Cao Minh Phương và tác giả Võ Thị Diễm Hà[3,5], so với Thông tư số 26/2013/TT-BYT thì đạt yêu cầu.

Trong bảng 3, lượng Hemoglobin của túi KHC có dung dịch nuôi dưỡng là 34,9 ± 2,0 g/đv so với tiêu chuẩn lượng Hemoglobin tối thiểu của đơn vị KHC tách từ 250ml MTP là 25g thì đạt 99,0%. Hiện nay, chúng tôi vẫn thực hiện chương trình ly tâm tách huyết tương tươi với tốc độ cao và thời gian ngắn (3760 rpm/ 7 phút) nên chế phẩm khối hồng cầu lắng rất tốt. Kết quả của chúng tôi cao hơn của tác giả Cao Minh Phương (tỷ lệ đạt 98,6%)[3].

Đánh giá hiệu suất điều chế KHC:

Trong bảng 4, khi tiến hành so sánh lượng Hemoglobin trong túi MTP và túi KHC sau khi điều chế lần lượt là: 35,1 ± 1,2 g/đv và 34,9 ± 2,0 g/đv, chúng tôi nhận thấy rằng: tỷ lệ Hemoglobin hao hụt trong suốt quá trình là 0,6%. Hiệu suất điều chế KHC đạt 99,4%, điều này được lý giải là hầu như chúng tôi đều quay ly tâm tách huyết tương tươi đông lạnh (tốc độ cao, thời gian ngắn) nên tỷ lệ lẫn hồng cầu trong chế phẩm huyết tương là rất ít. Tuy nhiên, khi điều chế huyết tương tươi giàu tiểu cầu để sản xuất tiểu cầu pool (ly tâm chương trình nhẹ thời gian dài) vẫn còn lẫn một ít hồng cầu qua huyết tương, việc này cũng sẽ làm giảm hiệu suất điều chế KHC.

2. Các nguyên nhân ảnh hưởng đến chất lượng của đơn vị máu và khối hồng cầu

Thống kê trong 2 năm 2019 -2020, số lượng túi máu toàn phần không đạt yêu cầu về thể tích (đã được loại ra trước khi điều chế) là 358 túi, chiếm tỷ lệ 0,6% trong tổng số 60441 đơn vị máu tiếp nhận. Bên cạnh đó, số lượng túi KHC không đạt chất lượng là 6 túi, chiếm tỷ lệ: 0,01% (bảng 6,7). Qua tìm việc xác định và tìm hiểu nguyên nhân để khác phục, chúng tôi nhận thấy có một số nguyên chính sau:

- Một số người hiến máu có ven rất nhỏ, sau khi chích ven thì dòng chảy không được thuận lợi gây ra tình trạng đông dây máu hoặc tắc đầu kim dẫn đến lấy máu thất bại. Chiếm tỷ lệ: 33,52%

- Một số người hiến máu có cơ địa nhạy cảm, đang lấy máu giữa chừng thì xảy ra các hiện tượng như mệt, choáng, vã mồ hôi lạnh, có dấu hiệu hạ canxi… nên bắt buộc phải ngừng quy trình tiếp nhận máu. Nguyên nhân này chiếm tỷ lệ khá cao: 47,8%. Vì vậy, trước khi tiến hành tiếp nhận máu, phải khám sàng lọc kỹ, kiểm tra dữ liệu người hiến máu cũng như bảo đảm không gian địa điểm lấy máu thoáng, nhiệt độ phù hợp.

- Các nguyên nhân khác như: nguồn điện không ổn định, yếu tố chủ quan…chiếm tỷ lệ 18,7%. Cụ thể hệ thống cân lấy máu hoạt động bằng điện nên ở một số vùng hoặc vào giai đoạn cao điểm của các đợt nắng nóng có thể xảy ra tình trạng mất điện dẫn đến lượng máu lấy vào không thể chính xác tuyệt đối. Vì vậy nên sử dụng điện nguồn ổn định, có hệ thống lưu điện (UPS).

- Bên cạnh đó vẫn còn có 6 túi KHC không đạt yêu cầu. Nguyên nhân các túi khối hồng cầu không đạt yêu cầu là: thiếu thể tích: 33,3%; không đạt Hb 50,0%; nguyên nhân khác là 16,7%. Chính vì vậy, việc sàng lọc Hb của người hiến máu nên được thực hiện toàn diện hơn.

- Để đạt được kết quả tốt hơn, việc sử dụng cân lấy máu tự động thay thế cho cân cơ học là cần thiết vì sẽ bảo đảm được lượng máu lấy, nên bổ sung bộ lưu điện tránh trường hợp mất điện đột ngột dẫn đến lấy máu thừa hoặc thiếu nhiều làm ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm máu khi đưa vào điều chế.

V. KẾT LUẬN

1. MTP và KHC được điều chế tại Trung tâm Truyền máu khu vực Huế đạt chất lượng khá cao:

Tỷ lệ MTP đạt yêu cầu về chất lượng thể tích và lượng Hb là 100%.

Tỷ lệ KHC đạt yêu cầu về thể tích là 100% (164,9± 11,5 ml), về Hct là 99,0% (58,2 ± 3,7%), về lượng Hemoglobin là 99,0% (34,9 ± 2,0g/đv).

Hiệu suất điều chế KHC đạt 99,4%; lượng Hb hao hụt là 0,6%.

2. Các nguyên nhân ảnh hưởng đến chất lượng máu và chế phẩm hồng cầu:

- Do cơ địa người hiến máu nhạy cảm.

- Do nguyên nhân khách quan về dụng cụ lấy máu, điều kiện môi trường làm việc…

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **American Association of Blood Bank (2013),** Preparation of red blood cells, Technical manual, 18th, pp. 716-717.
2. **Bộ Y tế (2013),** Thông tư số 26/2013/TT-BYT ngày 16 tháng 9 năm 2018 của Bộ Y tế về việc Hướng dẫn hoạt động truyền máu, tr. 18-28.
3. **Cao Minh Phương, Nguyễn Thế Tùng, Nguyễn Kiều Giang và cs (2017),** Khảo sát chất lượng chế phẩm khối hồng cầu bổ sung dung dịch bảo quản tại Trung tâm Huyết Học Truyền máu Thái Nguyên năm 2017, Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh, tập 21, số 6, tr. 574-579.
4. **Council of Europe Publishing (2012),** Guide to preparation, use and quality assurance of blood component, Red cells in additive solution ,16th, pp. 201-204.
5. **Võ Thị Diễm Hà, Đỗ Thị Hiền, Trần Thị Thủy và cs (2014),** Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng khối hồng cầu được điều chế tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, Tạp chí Y học Việt Nam, tr. 87-93.

KHẢO SÁT NGUYÊN NHÂN LOẠI BỎ CÁC CHẾ PHẨM ĐƯỢC ĐIỀU CHẾ TỪ MÁU TOÀN PHẦN TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Phương Liên*, Trần Ngọc Trâm Anh*, Trần Kim Phụng*, Hoàng Thị Tuệ Ngọc*, Lê Văn Tâm*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ loại bỏ và các nguyên nhân dẫn đến loại bỏ máu và chế phẩm tại NHM của BV.TMHH trong 2 năm 2018-2019.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Kết quả: Trong 2 năm 2018- 2019, tỷ lệ loại bỏ chung là 2.53%. Tỷ lệ loại bỏ của hồng cầu lắng (HCL) là 2,34%. Tỷ lệ loại bỏ của huyết tương tươi đông lạnh (HTTĐL) và kết tủa lạnh (KTL) lần lượt là 3,55% và 3,9%. Tỷ lệ loại bỏ tiểu cầu pool là 1,42%. Nguyên nhân loại bỏ: chủ yếu là kết quả sàng lọc dương tính; kế đến là do rách, bể trong quá trình bảo quản và vận chuyển HTĐL và KTL; HCL thiếu thể tích sau điều chế; hở mối hàn thường gặp đối với kit chiết tách tiểu cầu, chưa thống nhất về màu sắc cảm quan, giờ giấc làm việc chưa hợp lý cũng là 2 nguyên nhân quan trọng trong việc loại bỏ huyết tương năm 2018.

Kết luận: Qua nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy bên cạnh một số nguyên nhân khách quan, cũng có một số nguyên nhân chủ quan mà chúng ta có thể khắc phục được, như thường xuyên cải tiến những quy trình, quy định cho phù hợp, tăng cường kiểm tra giám sát qui trình, mở rộng diện tích kho chứa, sắp xếp thời gian làm việc hợp lý.

Từ khóa: Nguyên nhân loại bỏ, chế phẩm máu

**Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phương Liên
Email: lien_nguyen1974@yahoo.com
Ngày nhận bài: 22/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 24/8/2020
Ngày duyệt bài: 25/8/2020

SUMMARY

INVESTIGATING THE CAUSES OF DISCARDED BLOOD PRODUCTS AT BLOOD BANK OF BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objectives: Determining the rates and causes of discarded blood products at Blood Bank of Blood Transfusion Hematology Hospital in 2018-2019.

Research Method: Cross- sectional study

Result: The general rate of discarded blood products in 2018 – 2019 was 2.53%. The discarded rate of Red blood cells was 2.34%. Of fresh frozen plasma and cryoprecipitate was respectively 3,55% and 3,9%. Of the pooling plalete cells was 1,42%. The causes of discarding including: positive screening tests which was the main cause; product bags being broken during storage and transportation; leaking joints of platelet extraction kit; RBCs lacking volume after produce; color sensory inconsistency and inadequate work time were also important reasons for plasma removal in 2018.

Conclusion: Besides some objective reasons, there are also many subjective reasons that we can overcome such as improving better regulatories, monitoring closely processes, expanding the warehouse and arranging a reasonable work time.

Keywords: Cause of discarding, blood products.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Để có đủ máu cung cấp cho điều trị, Ngân hàng máu (NHM) cần có nguồn cung ứng

bền vững. Đồng thời phải tăng cường quản lý giám sát các công đoạn sản xuất. Thực tế, mỗi tuần chúng tôi đang thực hiện hủy khoảng 100 túi máu bị lỗi, bao gồm cả nguyên nhân khách quan và chủ quan liên quan đến toàn bộ chuỗi sản xuất. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm phân tích các lý do khác nhau dẫn đến việc loại bỏ túi máu tại NHM của BV.TMHH để đưa ra các chiến lược nếu cần nhằm đảm bảo lượng máu đáp ứng nhu cầu sử dụng ngày càng tăng một cách hiệu quả, tránh lãng phí.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng: Máu và chế phẩm máu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bao gồm tất cả túi máu và chế phẩm máu được tiếp nhận, sản xuất và phế thải trong 2 năm 2018 và 2019.

Phương pháp phân tích số liệu: Sử dụng Excel để thực hiện tính tỷ lệ phần trăm. Kết quả được trình bày trên các bảng và biểu đồ. Sử dụng test Chi bình phương nếu cần so sánh và tính hệ số tương quan.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua thời gian nghiên cứu chúng tôi đã thu thập được kết quả cụ thể như sau:

Bảng 1: Tỷ lệ loại bỏ dựa trên số lượng túi máu đầu vào

(đơn vị tính : túi)

Máu toàn phần	**Năm 2018**	**Năm 2019**	**Tổng cộng**
Tổng số đầu vào	218.577	240.595	459.172
Số lượng HCL loại bỏ	6.304	5.319	11.623
Tỉ lệ loại bỏ (%)	**2,88**	**2,21**	**2,53**
P	< 0,05		

Nhận xét: Tỷ lệ loại bỏ chung của máu và chế phẩm máu năm 2018 cao hơn năm 2019, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (với p < 0,05)

Theo dòng sản phẩm, từ đầu vào đến đầu ra, các nguyên nhân phế thải được xem xét ở từng giai đoạn quản lý. Có 02 giai đoạn chính bao gồm:

(1)Trước khi nhập kho máu.

(2)Trong quá trình điều chế.

Bảng 2: Tỷ lệ máu toàn phần bị loại bỏ trước khi nhập kho

(đơn vị tính : túi)

Máu toàn phần	**Năm 2018**		**Năm 2019**		**Tổng cộng**
	BTH	**CTĐ**	**BTH**	**CTĐ**	
Số lượng thu gom	48.125	170.452	62.305	178.290	459.172
Số lượng nhập kho	48.029	170.127	62.127	178.012	458.295
Số lượng bị loại	96	325	178	278	877
Tỷ lệ loại bỏ (%)	**0,20**	**0,19**	**0,29**	**0,16**	**0,19**
P*	> 0,05		<0,05		

Nhận xét: Tỷ lệ loại bỏ trước khi nhập kho năm 2018 của 2 bên bằng nhau, xấp xỉ 0,2%. Năm 2019, tỉ lệ MTP của BV.TMHH bị loại bỏ tăng 0,09% so với năm 2018; trong khi TT.HMNĐ giảm 0,03% so với năm 2018.

Bảng 3: Tỉ lệ loại bỏ sau điều chế theo từng chế phẩm

(đơn vị tính : túi)

Chế phẩm	Năm 2018			Năm 2019			P*
	Số lượng điều chế	Số lượng loại bỏ	Tỉ lệ loại bỏ (%)	Số lượng điều chế	Số lượng loại bỏ	Tỉ lệ loại bỏ (%)	
Hồng cầu lắng	218.156	5.883	**2.7**	240.139	4.863	**2.03**	< 0,05
Huyết tương tươi đông lạnh	36.006	1.466	**4,07**	39.366	1.210	**3,07**	< 0,05
Kết tủa lạnh	133.743	5.520	**4,13**	184.961	6.876	**3,72**	< 0,05
Tiểu cầu pool	7.284	149	2.04	2.316	20	**0.86**	< 0,05
Tổng cộng	**395.189**	**13.018**	**3.29**	**466.782**	**12.969**	**2,78**	< 0,05

Nhận xét: Tỷ lệ loại bỏ các chế phẩm máu của năm 2019 hầu hết thấp hơn năm 2018 với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05), trong đó tỷ lệ loại bỏ của Kết tủa lạnh chiếm cao nhất, và thấp nhất là TC pool.

Bảng 4: Bảng tổng hợp nguyên nhân loại bỏ các chế phẩm máu

THÀNH PHẦN	Số lượng điều chế	Sàng lọc (+)	Đông, tán huyết	Coombs (+)	Thiếu thể tích	Rách, bể, hở mối hàn	Khác	Tổng cộng	Tỉ lệ (%)
HCL	458.084	9.636	101	279	667	63	-	**10.746**	**2,34**
HTTĐL	75.372	2.020		124	-	301	13	**2.676**	**3,55**
KTL	318.704	6.807	-	11	-	3.887	1.634	**12.396**	**3,89**
TC pool	9.600	128	-	-	-	8	-	**136**	**1,42**

Nhận xét: Tỷ lệ loại bỏ của HTTĐL và KTL tương đối cao > 3,5%. Các nguyên nhân loại bỏ gồm: kết quả xét nghiệm sàng lọc dương tính, do rách, bể,… trong quá trình điều chế và cấp phát.

Bảng 5: Số lượng huyết tương không đưa vào sản xuất và huyết tương sau tách tủa *(đơn vị tính : túi)*

PHẾ PHẨM	2018	2019	Tổng cộng
Huyết tương không thể đưa vào sản xuất do quá thời gian	32.000 (# 5.440 lít)	8.944 (# 1.520 lít)	**40.944** (# 6.960 lít)
Huyết tương sau tách tủa	91.340 (# 15.527 lít)	80.454 (# 13.677 lít)	**171.794** (# 29.204 lít)

Nhận xét: Số lượng huyết tương không thể đưa vào sản xuất năm 2018 cao hơn nhiều so với năm 2019.

IV. BÀN LUẬN

1. Đối với HCL: Tỷ lệ loại bỏ HCL trong nghiên cứu hiện tại là 2,34% xấp xỉ bằng với trích dẫn của Ashishkumar Kakani (2,26%) [6], cao hơn nghiên cứu của Morish và cộng sự 0,6% [7], Bobde và cộng sự (2,0%) [4]. Lý do loại bỏ HCL phổ biến nhất là do kết quả sàng lọc dương tính, chiếm 89,66% (9.630/ 10.746) (Bảng 4), Tiếp theo, không đạt về Hb, Hct sau điều chế do thiếu hụt thể tích trong quá trình sản xuất chiếm 6,21% (667/ 10.746) (Bảng 4). Thời gian lấy máu lâu (trên 10 phút) cùng với việc không lắc đều túi máu trong khi lấy cũng là yếu tố dễ đưa đến những túi HCL bị đông sau khi điều chế 1,4% (101/10.746). Chất lượng của những mối hàn kém hay không chêm lót tốt khi quay ly tâm cũng làm cho túi HCL bị hở, rò rỉ chiếm 0,58% (63/10.746). Chúng tôi cũng ghi nhận sự loại bỏ các túi HCL do phản hồi từ phía các bệnh viện khi thực hiện xét nghiệm Coomb's dương tính, chiếm 2,59% (279/10.746). Tỷ lệ loại bỏ này không cao so với các nghiên cứu khác trên thế giới.

2. Tỷ lệ loại bỏ trung bình đối với HTTĐL trong nghiên cứu này là 3,55% (2.676/ 75.372)(Bảng 4), thấp hơn với nghiên cứu của Ashishkumar Kakani (5,36%) [6], và Bobde 5,36% [4], cao hơn nghiên cứu của Morish 2,5% [7]. Lý do phổ biến nhất để loại bỏ HTTĐL là kết quả sàng lọc dương tính 75,49% (2.020/2.676) (Bảng 4). Túi HTTĐL bị rách, bể là nguyên nhân thứ hai chiếm 11,25% (301/2.676) (Bảng 4). Hiện tại nhân viên NHM phải di chuyển các rổ chứa HTTĐL nhiều lần trong một tháng để phục vụ xả đá kho định kỳ cũng là lý do chính làm số lượng HTTĐL bị loại bỏ do rách, bể cao. Ngoài ra còn có các nguyên nhân khác như: loại bỏ theo sản phẩm HCL do xét nghiệm Coomb's dương tính, túi HTTĐL bị lợn cợn sau rã đông, hoặc phản ứng của người bệnh sau truyền chiếm tỷ lệ thấp 0,49% (13/ 2676) (Bảng 4).

3. Theo Bảng 4, tỷ lệ loại bỏ của chế phẩm KTL trong nghiên cứu này là 3,9% (12.396/ 318.074), cao hơn khảo sát của Morish 2%[7]. Chiếm tỉ lệ cao nhất trong loại bỏ chế phẩm KTL vẫn là kết quả sàng lọc dương tính chiếm 54,91% (6.807/ 12.396). Kế đến là loại bỏ do rách, bể chiếm 31,36% (3.887/12.396). Nguyên nhân này có thể được khắc phục bằng cách mở rộng kho lưu trữ, tránh di chuyển nhiều lần để giảm thiểu rủi ro vỡ sản phẩm trong quá trình bảo quản. Bên cạnh đó, việc ghi nhận màu sắc bất thường do cảm quang trong quá trình điều chế, vón cục do phản hồi của các bệnh viện, gọi chung là loại bỏ do không đạt về mặt đại thể (lý do khác) chiếm tỉ lệ 13,18% (1.634/12.396) (Bảng 4).

4. Đối với chế phẩm TC pool, tỉ lệ loại bỏ của chế phẩm TC pool là 1,42% (136/9600) (Bảng 4), nguyên nhân là do kết

quả sàng lọc dương tính và bị hở mối hàn.

5. Huyết tương không thể đưa vào sản xuất của năm 2018 cao gấp 3,5 lần năm 2019 (Bảng 5) là do trong năm 2019, NHM đã có những cải tiến: thống nhất bảng màu chuẩn để đối chiếu màu sắc của huyết tương có thể sử dụng, sắp xếp nhân sự làm lệch ca để đảm bảo túi máu về vào cuối giờ chiều vẫn có thể đưa vào sản xuất theo đúng qui định về thời gian (không để qua hôm sau như năm trước).

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu nhằm khảo sát và phân tích các nguyên nhân loại bỏ chế phẩm máu trong thời gian 2 năm (2018- 2019), chúng tôi rút ra một số kết luận:

- Tỷ lệ loại bỏ chung của chế phẩm máu là 2.53%

- Tỷ lệ loại bỏ của HCL là 2,34%, nguyên nhân chủ yếu là do kết quả sàng lọc dương tính và thiếu thể tích sau điều chế.

- Tỷ lệ loại bỏ của HTTĐL và KTL lần lượt là 3,55% và 3,9%. Ngoài nguyên nhân kết quả sàng lọc dương tính còn có nguyên nhân là do rách, bể trong quá trình bảo quản và vận chuyển.

- Tỷ lệ loại bỏ tiểu cầu pool là 1,42% có nguyên nhân chủ yếu là do kết quả sàng lọc dương tính và hở mối hàn.

Mỗi chế phẩm máu đều có nguyên nhân loại bỏ khác nhau, khách quan và chủ quan. Đối với các nguyên nhân chủ quan, chúng ta cần đề ra những biện pháp hợp lý nhằm giảm thiểu tối đa sự loại bỏ như là: thường xuyên cải tiến quy trình làm việc, tăng cường giám sát chuyên môn, mở rộng kho chứa và nâng cấp hệ thống kho bãi đạt chất lượng GMP[3], cũng như nâng cấp phần mềm quản lý Ngân hàng máu hỗ trợ cập nhật đúng nguyên nhân loại bỏ túi máu.... Các tiêu chuẩn loại bỏ trên được tổng hợp từ các tài liệu của Việt Nam như "Hướng dẫn hoạt động truyền máu"- 2013 của BYT[1], "Hướng dẫn cho máu an toàn của WHO- 2001 [2][8] và của quốc tế như "Hướng dẫn quy trình tiếp nhận người hiến máu của Hội truyền máu Mỹ[5].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế. Thông tư 26/2013/TT-BYT.“**Tình hình tiếp nhận và cung cấp máu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong 5 năm 2007-2011”- Tạp chí Y học Việt Nam Tháng 8. Số đặc biệt, tr 242- 248
2. **Tổ chức y tế thế giới WHO (2001),** Cho máu an toàn. NXB Y học Hà Nội
3. **Mai Thanh Truyền (2017),** "Xây dựng tiêu chuẩn GMP Châu Âu ngân hàng máu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học"- Y học Thành phố Hồ Chí Minh. Tập 21, tr 16- 23
4. **Bobde V, Parate S, Kumbhalkar D (2015).** Analysis of discard of whole blood and blood components in government hospital blood bank in central India. J Evid Based Med Healthc 2015;2:1215-9.
5. **American Association of Blood Banks AABB,** American's Blood Centres. Bethesda: 2002. American Red Cross Circular of information for the use of human blood and blood components; pp. 10–40.
6. **Kumar A, Sharma SM, Ingole NS, Gangane N (2014)** Analysis of reasons for discarding blood and blood components in a blood bank of tertiary care hospital in central India: A prospective study. Int J Med Public Health 2014;4:72-4.
7. **Morish M, Ayob Y, Naim N, Salman H, Muhamad NA, Yusoff NM, et al (2012**). Quality indicators for discarding blood in the national blood center, Kuala Lumpur. Asian J Transfus Sci 2012;6:19
8. **World Health Organization WHO (2002).** Quality Systems for Blood Safety: Introductory Module Guidelines and Principles for Safe Blood Transfusion Practice Geneva. 2002:65–7

PHÂN TÍCH TỶ LỆ, NGUYÊN NHÂN HUỶ MÁU VÀ CÁC CHẾ PHẨM MÁU TẠI TRUNG TÂM TRUYỀN MÁU CHỢ RẪY

Vũ Hoàng Ý*, Nguyễn Việt Hải*, Hồ Trọng Hiếu*, Vũ Thùy An*, Phan Thị Mỹ Kim*, Phan Thị Thanh Lộc*, Hàng Gia Phan An*, Lê Minh Hiếu*, Lê Hoàng Oanh*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ hủy và đánh giá nguyên nhân gây hủy máu và các chế phẩm máu tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy (TTTMCR).

Đối tượng: Là số liệu những đơn vị máu và chế phẩm máu bị hủy từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2019, thu thập từ hệ thống cơ sở dữ liệu của phần mềm Redblood của TTTMCR. Kết quả được phân tích bằng phần mềm WPS Office.

Phương pháp: Hồi cứu.

Kết quả: Tỷ lệ hủy máu và các loại chế phẩm trung bình trong cả ba năm là 3,34% (18.733/560.340). Tỷ lệ này giảm từ 2017 đến 2019 lần lượt là 4,19%, 3,35% và 2,54%. Tỷ lệ hủy của máu toàn phần (MTP), khối hồng cầu (KHC), huyết tương tươi đông lạnh (HTT), khối tủa lạnh (KTL) và tiểu cầu (TC) apheresis lần lượt là: 0,30% (995/336.423), 1,90% (6.367/335.428), 6,20% (10.295/166.113), 3,09% (688/22.249) và 1,06% (388/36.550). Trong tổng số 18.733 đơn vị chế phẩm máu bị hủy, tỷ lệ của HTT là 54,96% (10.295/18.733), KHC 33,99% (6.307/18.733), MTP 5,31% (995/18.733), KTL 3,67% (688/18.733) và TC apheresis 2,07% (362/18.733).

Nguyên nhân hủy máu là do có kết quả sàng lọc dương tính (DT) hoặc chưa xác định (CXĐ); do đục và tạp nhiễm hồng cầu; vỡ, rò rỉ; hết hạn sử dụng; không đạt thể tích; tiêu huyết, có khối đông và các nguyên nhân khác với tỉ lệ hủy lần lượt là: 47,26% (8.854/18.733), 20,2% (3.785/18.733), 16,28% (3.049/18.733), 9,52% (1.758/18.733), 3,91% (733/18.733) và 2,82% (528/18.733).

Kết luận: Tỷ lệ hủy máu và các chế phẩm máu trung bình của nghiên cứu này là 3,34% (18.733/560.340). Trong đó, tỷ lệ hủy của MTP là 0,30%; KHC là 1,90%; HTT là 6.20%; KTL 3,09% và TC apheresis là 1,06%. Trong số 18.733 đơn vị chế phẩm máu bị hủy thì HTT có tỷ lệ hủy cao nhất là 54,96%, sau đó là KHC 33,99%, MTP 5,31%, KTL 3,67%, và TC apheresis 2,07%.

Nguyên nhân hủy chế phẩm máu là do có kết quả sàng lọc dương tính hoặc chưa xác định; do đục và tạp nhiễm hồng cầu; do vỡ, rò rỉ; hết hạn sử dụng; không đạt thể tích; tiêu huyết, có khối đông và do các nguyên nhân khác có tỉ lệ hủy lần lượt là: 47,26%, 20,2%, 16,28%, 9,52%, 3,91% và 2,82%.

Từ khóa: Hủy máu và chế phẩm máu

SUMMARY

ANALYSIS ON RATE AND REASONS OF DISCARD OF BLOOD AND BLOOD COMPONENTS IN CHO RAY BLOOD TRANSFUSION CENTER

Aims: Determine the discard rate and analyze the reasons for discarded blood and blood components in Cho Ray blood transfusion center (CRBTC).

Subjects: The data of blood and blood components discarded were collected from January 2017 to December 2019. The research

**Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Hoàng Ý
Email: hoangyvu28@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 18/9/2020

data was collected base on Redblood software of CRBTC. Results were analyzed by WPS Office software.

Method: Retrospective study

Results: The average discard rate of blood and blood components was 3.34% (18,733/560,340). The rate of discard decreased year by year from 2017 to 2019 were as follows: 4.19%, 3.35%, 2.54%. The discard rate of whole blood (WB), redcells (RCs), fresh frozen plasma (FFP), cryoprecipitate (Cryo) and apheresis platelet concentrate (apheresis PC) were 0.30% (995/336,423), 1.90% (6,367/345,428), 6.2% (10,295/166,113), 3.09% (688/22,249) and 1.06% (388/36,550) respectively. The discard rate of each type of blood components in total 18,733 discarded units were: FFP 54.96% (10,295/18,733), RCs 33.99% (6,307/18,733), WB 5.31% (995/18,733), Cryo 3.67% (688/18,733) and apheresis PC 2.07% (362/18,733).

The reasons for discard were: transfusion transmitted infections (TTIs) positive or undetermined; lipemia or contamination of RCs; leakage; shelf life expired; high/low volume collection; clotting, hemolysis and other reasons, with discard rate were: 47.26% (8,854/18,733); 20.2% (3,785/18,733); 16.28% (3,049/18,733); 9.52% (1,758/18,733); 3.91% (733/18,733) and 2.82% (528/18,733) respectively.

Conclusion: The average discard rate of blood and blood components was 3.34%. The discard rate of WB, RCs, FFP, Cryo and apheresis PC were 0.30%, 1.90%, 6.20%, 3.09%, and 1.06% respectively. Among 18,733 discarded units, FFP had the highest rate, accounting for 54.96%, followed by RCs 33.99%, WB 5.31%, Cryo 3.67% and apheresis PC 2,07%.

The reasons for the discard were: TTIs; lipemia or contamination of RCs; leakage; shelf life expired; high/low volume collection; clotting, hemolysis and other reasons with the discard rate were 47.26%; 20.2%; 16.28%; 9.52%; 3.91% and 2.82% respectively.

Keywords: Discard rate of blood and blood products.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, dịch vụ truyền máu trở thành một phần không thể thiếu trong nền y học hiện đại [1]. Mục đích của dịch vụ truyền máu là cung cấp máu và các chế phẩm máu một cách đầy đủ và an toàn, đáp ứng được nhu cầu điều trị cho bệnh nhân [2]. Một khi trung tâm truyền máu (TTTM) hoạt động hiệu quả và được tổ chức tốt, thì việc cung cấp máu và chế phẩm máu sẽ luôn được đầy đủ và kịp thời. Thách thức mà TTTM luôn đối mặt là phải cung cấp đủ số lượng máu an toàn bất cứ khi nào được yêu cầu. Do đó, để giải quyết được vấn đề thiếu hụt trong cung cấp máu, TTTM cần phải gia tăng việc tiếp nhận máu, tăng cường sản xuất các chế phẩm máu cũng như tối ưu hóa các nguồn lực sẵn có.

Tỉ lệ hủy máu và các chế phẩm máu được tính bằng số lượng chế phẩm máu bị hủy trên tổng số máu và chế phẩm sản xuất được. Tỉ lệ này càng cao thì hiệu quả hoạt động của TTTM càng thấp và ngược lại [3]. Việc giảm số lượng máu và chế phẩm máu bị hủy sẽ góp phần giải quyết được vấn đề thiếu hụt trong cung cấp máu cũng như làm giảm chi phí tài chính.

Bằng việc phân tích tỷ lệ và các nguyên nhân gây hủy máu và chế phẩm máu, TTTM có thể xây dựng kế hoạch để cải thiện hiệu suất. Từ đó đề ra các biện pháp khắc phục và thiết lập các quy trình mới nhằm giảm được số lượng máu hủy một cách tối đa.

Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài**:** *"phân tích tỉ lệ và nguyên nhân huỷ máu*

và các chế phẩm máu tại TTTMCR". Với Mục tiêu nghiên cứu là:

–Đánh giá tỷ lệ hủy máu và các chế phẩm máu.

–Phân tích các nguyên nhân gây hủy máu và các chế phẩm máu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

– Trong nghiên cứu này, mẫu là số liệu các đơn vị MTP, KHC, HHT, KTL và TC apheresis bị huỷ bỏ tại TTTMCR từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2019.

– Các nguyên nhân hủy gồm có:

➢ Kết quả sàng lọc dương tính và chưa xác định (HBV, HCV, HIV, giang mai, sốt rét, kháng thể bất thường).

➢ Hết hạn sử dụng (HSD).

➢ Thể tích không đạt.

➢ Túi máu vỡ hoặc rò rỉ.

➢ Túi máu bị đục, có cục máu đông, tán huyết, và nguyên nhân khác.

– Đây là nghiên cứu hồi cứu.

– Thời gian thu thập dữ liệu: Từ tháng 01 năm 2017 đến tháng 12 năm 2019, thực hiện tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy - Bệnh viện Chợ Rẫy.

– Phương pháp thu thập dữ liệu: Dữ liệu hủy máu và chế phẩm máu được thu thập từ phần mềm quản lý Redblood của TTTMCR, trích lọc ra file Excel.

– Phân tích thống kê: Sử dụng phần mềm WPS Office để phân tích dữ liệu.

– Phương pháp tính toán:

+ Tỷ lệ hủy trung bình = tổng số lượng máu và chế phẩm máu hủy / tổng số lượng các chế phẩm máu sản xuất được x 100.

+ Tỷ lệ hủy của MTP = số lượng MTP bị hủy / tổng số đơn vị MTP tiếp nhận được x 100.

+ Tỷ lệ hủy của KHC, HTT, KTL, TC apheresis = số lượng chế phẩm đó bị hủy / số lượng chế phẩm đó sản xuất được x 100.

+ Tỷ lệ hủy máu theo mỗi nguyên nhân = số chế phẩm máu hủy do nguyên nhân đó / tổng số chế phẩm máu bị hủy x 100.

+ Tỷ lệ sàng lọc DT và CXĐ ở người cho máu = số lượt người có kết quả sàng lọc DT và CXĐ (*) / tổng số lượt người cho máu x 100. Trong đó, (*) là tổng số DT và CXĐ của MTP, KHC và donor cho TC.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 **Tỷ lệ hủy máu và các chế phẩm máu.** Từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2019, TTTMCR đã tiếp nhận được 358.492 lượt người cho máu. Trong đó có 336.423 người cho máu toàn phần và 22.069 lượt donor tiểu cầu. Từ đó sản xuất được 335.428 KHC, 166.113 HTT, 22.249 KTL và 36.550 khối TC apheresis. Tổng số lượng chế phẩm máu TTTMCR sản xuất được trong thời gian này là 560.340 đơn vị.

Tỷ lệ hủy trung bình của máu và các loại chế phẩm máu trong nghiên cứu này là 3,34% (18.733/560.340). Tỷ lệ hủy có giảm qua mỗi năm: 2017 là 4,19%, 2018 là 3,35% và 2019 là 2,54%. Tỷ lệ hủy của MTP, KHC, HTT, KTL và TC apheresis lần lượt là: 0,30% (995/336.423), 1,90% (6.367/335.428), 6,2% (10.295/166.113), 3,09% (688/22.249) và 1,06% (388/36.550). Tỷ lệ hủy của từng loại chế phẩm máu được thể hiện trong Bảng 1.

Trong tổng số 18.733 đơn vị chế phẩm máu bị hủy thì HTT có tỷ lệ hủy cao nhất, chiếm 54,96% số chế phẩm máu bị hủy (10.295/18.733). Theo sau là KHC 33,99% (6.307/18.733), MTP 5,31%(995/18.733), KTL 3,67% (688/18.733) và TC apheresis 2,07% (362/18.733).

Bảng 1: Tỷ lệ hủy của các loại chế phẩm máu theo từng năm

	Tình trạng	MTP	KHC	HTT	KTL	TC apheresis	Tổng
2017	Số người cho máu	105.832				7.398	**113.230**
	Số sản xuất được	0	105.565	56.065	7.708	11.981	**181.319**
	Số hủy	267	1949	4.999	295	81	**7.591**
	Tỷ lệ hủy	0,25%	1,85%	8,92%	3,83%	0,68%	**4,19%**
2018	Số người cho máu	114.332				7.218	**121.550**
	Số sản xuất được	0	113.965	49.727	7.739	11.991	**183.422**
	Số hủy	367	2.738	2.706	188	154	**6.153**
	Tỷ lệ hủy	0,32%	2,40%	5,44%	2,43%	1,28%	**3,35%**
2019	Số người cho máu	116.259				7.453	**123.712**
	Số sản xuất được	0	115.898	60.321	6.802	12.578	**195.599**
	Số hủy	361	1.680	22.590	205	153	**4.963**
	Tỷ lệ hủy	0,31%	1,45%	4,29%	3,01%	1,22%	**2,54%**
Tổng	Số người cho máu	**336.423**				**22.069**	**358.492**
	Số sản xuất được	0	335.428	166.113	22.249	36.550	560.340
	Số hủy	995	6.367	10.295	688	388	18.733
	Tỷ lệ hủy	0,30%	1,90%	6,2%	3,09%	1,06%	3,34%

3.2 Các nguyên nhân hủy máu và các chế phẩm máu

Chế phẩm máu hủy do có kết quả sàng lọc dương tính hoặc chưa xác định có tỉ lệ cao nhất là 47,26% (8.854/18.733), chủ yếu là KHC và HTT; do bị đục và tạp nhiễm hồng cầu 20,2% (3.785/18.733), chủ yếu là HTT và KTL; do túi máu bị vỡ, rò rỉ 16,28% (3.049/18.733); do hết HSD 9,52% (1.758/18.733); do túi máu không đạt thể tích 3,91% (733/18.733); do túi máu có cục máu đông, bị tiêu huyết và nguyên nhân khác 2,82% (528/18.773). Các nguyên nhân hủy máu và chế phẩm máu được thể hiện trong Bảng 2, Bảng 3, Bảng 4.

Từ năm 2017 đến 2019, có 1.784 đơn vị chế phẩm máu hủy do hết HSD, chủ yếu là KHC, HTT và TC apheresis. Kết quả thống kê cho thấy KHC bị hủy do hết hạn tập trung ở tháng 3, tháng 5 và tháng 6. Số lượng HTT hủy chủ yếu ở năm 2017 với 393/419 khối. TC apheresis hết HSD xảy ra ở hầu hết các tháng trong năm.

Bảng 2: Các nguyên nhân hủy chế phẩm máu theo từng năm

Nguyên nhân/ Năm	Hết HSD	Dương tính và CXĐ	Thể tích	Vỡ, rò rỉ	Đông	Tiêu huyết	Đục	Khác	Tổng
2017	483	3.871	156	1.204	2	5	1.728	142	**7.591**
2018	1.209	2.660	280	889	6	9	1.035	65	**6.153**
2019	92	2.323	297	956	16	6	1.022	277	**4.989**

Tổng hủy Tỷ lệ (%)	**1.758 9,52**	**8.854 47,26**	**733 3,91**	**3.049 16,28**	**24 0,13**	**20 0,11**	**3.785 20,20**	**484 2.58**	**18.733 100**

Bảng 3: Nguyên nhân hủy theo từng loại chế phẩm máu (2017-2019)

Nguyên nhân/ Loại chế phẩm	Hết HSD	Dương tính và CXĐ	Thể tích	Vỡ, rò rỉ	Cục máu đông	Tiêu huyết	Đục	Khác	Tổng
MTP	1	56	686	215	0	8	0	29	**995**
KHC	1.188	4.966	28	137	20	12	3	13	**6.367**
HTT	419	3.751	0	2.469	0	0	3.368	288	**10.295**
KTL	1	0	0	223	4	0	383	77	**688**
TC apheresis	175	81**	19	5	0	0	31	77	**388**
Tổng hủy	**1.784**	**8.854**	**733**	**3.049**	**24**	**20**	**3.785**	**484**	**18.733**

** (81 khối TC bị hủy được thu nhận từ 57 donor)

Bảng 4: Chế phẩm máu hủy do hết HSD theo tháng (2017-2019)

Loại CP	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	Tổng/ Tỷ lệ
MTP	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**1**
KHC	1	0	369	1	394	402	18	0	2	1	0	0	**1.188**
HTT	23	0	4	250	40	76	0	0	20	4	0	2	**419**
KTL	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	**1**
TC apheresis	11	20	7	14	23	10	35	10	28	0	13	4	**175**
Tổng	**36**	**20**	**380**	**265**	**457**	**489**	**53**	**10**	**50**	**5**	**13**	**6**	**1.784**

IV. BÀN LUẬN

4.1 Tỷ lệ hủy máu và các chế phẩm máu

Nghiên cứu hiện tại cho thấy tỷ lệ hủy máu và các chế phẩm máu trung bình là 3,34% (18.733/560.340). Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Morish (2,3%) [4], nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Kora [5], Ashishkumar [6], Suresh [7] với tỷ lệ hủy lần lượt là 4,3%, 6,95% và 7%.

Tỉ lệ hủy của MTP là 0,30% (995/336.423), chiếm 5,31% (995/18.733) số chế phẩm máu. Tỷ lệ này thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Moris (3,7%) [4], Ashishkumar (3,15%) [6] và Suresh (5,7%) [7]. Tỷ lệ hủy MTP thấp là do TTTMCR thực hiện sản xuất 100% túi MTP đạt tiêu chuẩn thành khối KHC và các chế phẩm máu khác. Những đơn vị MTP không đạt tiêu chuẩn cho sản xuất sẽ bị hủy bỏ. Trong khi đó, một số TTTM vẫn giữ một tỷ lệ nhất định MTP dùng cho điều trị [5][6][7][8][9].

Tỷ lệ hủy KHC là 1,90% (6.367/335.428), chiếm 33,99% (6.307/17.833) số chế phẩm máu hủy. Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Ashishkuma (2,26%) [6], Suresh

(3,3%) [7], Bobde (2,0%) [10]. Nguyên nhân hủy KHC chủ yếu là do có kết quả sàng lọc DT hoặc CXĐ chiếm 78% (4.966/6.367) và hết HSD chiếm 18,66% (1.188/6.367).

HTT có tỷ lệ hủy là 6,2% (10.295/166.113), chiếm 54,96% (12.095/18.733) số chế phẩm máu hủy. Tỷ lệ này không khác nhiều so với nghiên cứu của Ashishkumar (5,36%) [6], Sharma (6,2%) [8], Bobde (7,6%) [10]. Ngoài hủy do có kết quả sàng lọc dương tính hoặc chưa xác định (36,44%), HTT còn bị hủy nhiều do đục (32,71%) và do bị vỡ, rò rỉ (23,98%).

Tỷ lệ hủy KTL là 3,09% (688/22.249), chiếm 3,68% (688/18.707) tổng số chế phẩm máu hủy. Tỉ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Moris là 2% [4]. Nguyên nhân chủ yếu là do KTL bị đục hoặc bị vỡ, rò rỉ.

Tỷ lệ hủy của TC apheresis là 1,06% (388/36.550), chiếm 2,07% (388/18.733) số chế phẩm máu hủy. Tỷ lệ này thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu của Moris (6%) [4], Ashishkumar (28,39%) [6] và Suresh (16,3%) [7]. Tỷ lệ hủy thấp là do TTTMCR thu nhận TC apheresis chủ yếu từ người bán máu bằng máy tách chiết tự động. Đối tượng này có lịch hiến máu lặp lại đều đặn từ 2-4 tuần/lần và được kiểm soát chặt chẽ kết quả sàng lọc trước đó. Ngoài ra, TC còn bị hủy do hết hạn sử dụng, chiếm 45,10% (175/388) số TC aperesis hủy.

4.2 Các nguyên nhân gây hủy máu và các chế phẩm máu

Chế phẩm máu hủy do kết quả sàng lọc DT hoặc CXĐ chiếm tỷ lệ cao nhất là 47,26% (8.854/18.733). Theo số liệu thu được, thì tỷ lệ sàng lọc DT và CXĐ ở người cho máu là 1,42% (5.079/358.492). Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Quang (0,46%) [11], nhưng lại thấp hơn so với nghiên cứu của Lê Hoàng Oanh (3,95%) [12]. Do TTTMCR đã tiến hành xét nghiệm nhanh HBsAg đối với người hiến máu lần đầu từ năm 2016 đến nay, làm cho tỉ lệ DT và CXĐ HBV giảm từ 2,05% (2014) [12] xuống còn 0,67% (2018) [13]. Từ đó góp phần làm giảm tỷ lệ dương tính các tác nhân lây nhiễm qua đường truyền máu nói chung và tỷ lệ hủy máu nói riêng.

Chế phẩm máu hủy do đục và tạp nhiễm hồng cầu chiếm tỉ lệ 20,2% (3.785/18.733), chủ yếu là HTT, KTL và TC apheresis. Nguyên nhân gây đục là do trong máu của người hiến máu có lượng dư thừa các chất béo như cholesterol và triglycerid. Điều này phụ thuộc nhiều vào khả năng chuyển hóa chất cũng như thời gian ăn trước khi lấy máu của người cho máu.

Chế phẩm máu hủy do túi máu bị vỡ và rò rỉ chiếm 16,28% (3.049/18.733), nhưng chủ yếu là HTT. Túi HTT và KTL vỡ do nhiều nguyên nhân. HTT, KTL sau khi sản xuất được làm đông ở nhiệt độ âm sâu. Ở nhiệt độ này, túi máu rất dòn nên dễ bị rách ở mép túi hoặc gãy đầu dây. Do đó, từng túi HTT, KTL nên được đóng gói riêng rẽ, thao tác cẩn thận, tránh va chạm để giảm thiểu nguy cơ vỡ và rò rỉ trong suốt quá trình xử lý, bảo quản và vận chuyển, đặc biệt trong giai đoạn vừa lấy ra khỏi tủ âm sâu. MTP và KHC vỡ và rò rỉ do bị cấn trong quá trình sản xuất hoặc mối hàn đầu dây không chuẩn xác gây rò rỉ. Ngoài ra, chất lượng túi máu cũng là nguyên nhân làm cho túi MTP bị rách vỡ sau ly tâm hoặc làm túi HTT và KTL bị nứt gãy.

Chế phẩm máu hủy do hết hạn sử dụng chiếm tỷ lệ 9,52% (1.758/18.733), đa số là KHC, HTT và TC apheresis. KHC hết hạn tập trung trong tháng 03, tháng 05 và tháng 06. Nguyên nhân là do việc tiếp nhận máu tập trung quá nhiều trong một giai đoạn nhất định dẫn đến lượng máu tồn đọng không sử

dụng kịp phải hủy. Đây thường là thời điểm có nhiều hoạt động đẩy mạnh công tác tuyên truyền hiến máu như: sau kỳ nghỉ Tết kéo dài, lễ hội Xuân Hồng, ngày Toàn dân hiến máu tình nguyện (07 tháng 04), ngày Hiến máu quốc tế (14 tháng 06)… Do đó, Ban vận động và tuyên truyền nên điều tiết lại công tác tiếp nhận máu sao cho công tác lấy máu được trải đều, tránh lấy với số lượng quá nhiều và kéo dài trong một giai đoạn. Đối với tiểu cầu, do HSD rất ngắn nên khả năng hết hạn cao nếu lượng sản xuất vượt quá nhu cầu. Do đó, cần điều tiết việc sản xuất sao cho phù hợp để tránh dư thừa phải hủy.

Chế phẩm máu hủy do không đạt thể tích chiếm 3,91% (733/18.733). Trong đó, chủ yếu là túi MTP có thể tích thấp hơn thể tích quy định. Nguyên nhân là do: kỹ thuật của người lấy máu chưa chuẩn xác, tĩnh mạch cánh tay của người cho máu nhỏ khó lấy, phản ứng cấp tính của người cho máu như: tụt huyết áp, mệt, ngất… yêu cầu phải dừng quá trình lấy máu.

Chế phẩm máu hủy do túi máu có cục máu đông, máu bị tiêu huyết và các nguyên nhân khác có tỷ lệ 2,82% (528/18.733). Trong quá trình lấy máu, túi máu không được lắc đều hay thời gian lấy máu quá lâu dẫn tới hình thành cục máu đông trong túi máu. Ngoài ra, quá trình từ lúc tiếp nhận, vận chuyển, sản xuất và bảo quản túi máu không đảm bảo yêu cầu về thời gian và nhiệt độ gây ảnh hưởng rất lớn tới chất lượng của các chế phẩm máu.

KẾT LUẬN - KIẾN NGHỊ

4.3 Kết luận

−Tỷ lệ hủy máu và chế phẩm máu trung bình trong nghiên cứu này là 3,34%. Tỷ lệ này giảm dần theo từng năm. Trong đó, năm 2017 là 4,19%, 2018 là 3,35% và 2019 là 2,54%.

−Tỷ lệ hủy máu trung bình của MTP là 0,30%, KHC là 1,90%, HTT là 6,20%, KTL 3,09% và TC apheresis là 1,06%.

−Trong tổng số 18.733 đơn vị chế phẩm máu bị hủy thì HTT có tỷ lệ hủy cao nhất, chiếm 54,96%. Tiếp theo là KHC 33,99% , MTP 5,31%, KTL 3,67%, và TC apheresis 2,07% .

−Tỷ lệ hủy máu do có kết quả sàng lọc DT và CXĐ chiếm tỷ lệ cao nhất là 47,26%, do đục và tạp nhiễm hồng cầu là 20,2%, do túi máu bị vỡ và rò rỉ là 16,28%, do hết hạn sử dụng là 9,52%, do túi máu không đạt thể tích là 3,91%, do có cục đông, tiêu huyết và nguyên nhân khác là 2,82%.

−Trong tổng số 1.784 đơn vị chế phẩm máu bị hủy do hết hạn sử dụng thì chủ yếu là KHC (66,59%), theo sau là HTT (23,49%) và TC apheresis (9,81%).

4.4 Kiến nghị

Một số chiến lược giúp làm giảm tỷ lệ hủy máu và chế phẩm máu như sau:

−Đánh giá tốt tình hình sử dụng máu để có kế hoạch tiếp nhận máu hợp lý, tránh việc tiếp nhận máu tập trung quá nhiều trong một thời gian nhất định. Ban vận động hiến máu của TTTM và Hội Chữ thập đỏ cần phối hợp thật chặt chẽ, thông tin hai chiều về nhu cầu sử dụng máu để lập kế hoạch tiếp nhận máu theo từng quý, từng giai đoạn, đặc biệt trong trường hợp bất thường như thiên tại, dịch bệnh…

−Kiểm tra lịch sử hiến máu của người cho, tuân thủ nghiêm ngặt các tiêu chí lựa chọn người cho máu như tổ chức xét nghiệm nhanh trước cho máu, xem xét tĩnh mạch người cho để loại trừ những người không đạt tiêu chuẩn cho máu.

−Sử dụng bộ sinh phẩm xét nghiệm có

tính ổn định, độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Điều này vừa dẫn đến việc hủy máu không cần thiết gây lãng phí cũng như gây khó khăn trong việc trả kết quả cho người cho máu.

−Quá trình sản xuất các thành phần máu cần tuân thủ đúng quy trình kỹ thuật để giảm được số lượng túi chế phẩm máu còn tạp nhiễm nhiều hồng cầu, số túi máu bị vỡ và rò rỉ. Bảo trì định kỳ các máy ly tâm túi máu, máy hàn dây để giúp vận hành ổn định hơn.

−Tuân thủ nghiêm ngặt quy trình lưu trữ, bảo quản, vận chuyển để tránh tình trạng máu bị tán huyết, nhiễm khuẩn túi máu. Quá trình thao tác, vận chuyển, rã đông HTT và KTL cần cẩn thận để tránh nguy cơ gây vỡ, rò rỉ túi máu.

−Thực hiện việc đào tạo liên tục cho nhân viên, giúp tạo ra nguồn nhân lực thành thạo cho ngân hàng máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization.** Quality System for Blood Safety: Introductory Module Guidelines and Practice. Geneva: WHO; 2002. 65-75.
2. **World Health Organization.** Recommendations. Developing a National Policy and Guidelines on the Clinical use of Blood. Geneva: WHO; 2009.
3. **Veihola M, Aroviita P, Kekomäki R, Linna M, Sintonen H.** Discarded cellular components and the technical efficiency of component preparation. Eur J Health Econ 2007;9:325-31
4. **Morish M, et al.** Quality indicators for discarding blood in the national blood center, Kuala Lumpur. Asian J Transfus Sci 2012;6:19-23
5. **Kora SA, Kulkarni K.** Blood wastage in a blood bank in an analysis of donor rural Karnataka. J Clin Diagn Res 2011;5:1393-6.
6. **Ashishkumar NK, Jitendre HV, Spruha KD, Shweta BU.** Analysis on discard of blood and its products with suggested possible strategies to reduce its occurrence in a blood bank of tertiary care hospital in Western India. Global J Transfus Medicine 2017;2:130-136
7. **Suresh B, Sreedhar Babu KV, Arun R,** Chandramouli P, Jothibai DS. Reasons for discarding whole blood and its components in a tertiary care teaching hospital blood bank in South India. J Clin Sci Res 2015;4:213-9.
8. **Sharma N, Kaushik S, Kumar R.** Causes of wastage of blood and blood components: A retrospective analysis. IOSR J Dent Med Sci 2015:13:59-61.
9. **Kumar A, Sharma SM, Ingole NS, Gangane N.** Analysis of reasons for discarding blood and blood components in a blood bank of tertiary care hospital in central India: A prospective study. Int J Med Public Health 2014;4:72-4.
10. **Bobde V, Parate S, Kumbhalkar D.** Analysis of discard of whole blood and blood components in government hospital blood bank in central India. J Evid Based Med Healthc 2015;2:1215-9.
11. **Nguyễn Ngọc Quang và CS (2018).** Nghiên cứu tình hình nhiễm một số tác nhân lây nhiễm qua đường truyền máu ở người HMTN tại TT Huyết học - Truyền máu BV TW Huế năm 2017. Tạp chí YHVN tập 466, trang 178-184.
12. **Lê Hoàng Oanh (2016).** Nghiên cứu tỉ lệ nhiễm một số tác nhân lây nhiễm qua đường truyền máu của người HMTN tại TTTMCR năm 2014. Tạp chí YHVN tập 466, trang 135-143.
13. **Phan Thị Mỹ Kim và CS (2018).** Kết quả sàng lọc các bệnh nhiễm trùng qua đường máu ở người HMTN tại TTTMCR năm 2018. Hội nghị khoa học thường niên Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2019.

ĐÁNH GIÁ CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ KHỐI HỒNG CẦU TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG NĂM 2018 - 2019

Võ Thị Diễm Hà, Trần Thị Thủy, Đỗ Thị Hiền, Mẫn Thị Anh Kim, Đỗ Văn Dũng, Trần Văn Luật, Cao Văn Hiển, Nguyễn Thị Hồng(*)

TÓM TẮT

Viện Huyết học - Truyền máu TW đã áp dụng phương pháp tách lớp bạch cầu - tiểu cầu bằng bàn ép thủ công và máy tách máu tự động (Giotto - Italia) để điều chế khối hồng cầu và các chế phẩm máu. Với các hệ thống túi máu Terumo, thể tích 350 ml đỉnh - đỉnh và đỉnh - đáy đã được sử dụng đồng thời trong hoạt động tiếp nhận và điều chế.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu suất, chất lượng Khối hồng cầu sau khi điều chế từ máu toàn phần thể tích 350 ml với các phương pháp khác nhau.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang, thời gian nghiên cứu từ tháng 1/2018 - 06/2019, 752 đơn vị MTP thể tích 350 ml được lấy trong hệ thống túi đỉnh - đỉnh, đỉnh - đáy. Đánh giá hiệu suất điều chế khối hồng cầu và một số chỉ tiêu chất lượng khối hồng cầu sau khi điều chế dựa vào quy định của Bộ Y tế và tiêu chuẩn Châu Âu. So sánh kết quả kiểm tra giữa KHC được điều chế bằng hệ thống túi đỉnh - đỉnh và hệ thống túi đỉnh - đáy.

Kết quả: Hiệu suất điều chế KHC sau khi điều chế đạt từ 88,8% đến 94,2%; tỷ lệ loại bỏ bạch cầu từ 70,2% đến 74,6%. 100% đơn vị KHC sau khi điều chế đáp ứng các chỉ tiêu về thể tích, hematocrit, hemoglobin. KHC được điều chế từ MTP loại túi đỉnh - đáy có nhiều ưu điểm hơn so với KHC điều chế từ MTP 350 ml loại túi đỉnh - đỉnh về số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu tồn dư và tỷ lệ loại bỏ bạch cầu trong quá trình điều chế.

Từ khóa: Túi đỉnh - đáy, túi đỉnh - đỉnh, hiệu suất điều chế khối hồng cầu, tỷ lệ loại bỏ bạch cầu.

SUMMARY

ASSESSMENTS OF THE PROCESSING METHOD FOR RED CELL CONCENTRATES AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION IN 2018 - 2019

The National Institute of Hematology and Blood Transfusion has applied buffy coat removed method for processing blood components by extractor press and automatic blood components extractor (Giotto - Italia). Both top & top bags system and top & bottom bags system, volume 350 ml has been used the collection and preparation activities.

Objective: To assess the yield and quality of red cell concentrates which are prepared from 350 ml whole blood in both of top & top and top & bottom bags system.

Material and methods: cross - sectional study, from 1/2018 to 6/2019, 752 whole blood units were collected with Top & Top, Top & Bottom bags, volume 350 ml. To assess the yield and quality of red cell concentrates based on regulation of the Ministry of Health and Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components (Council of Europe). Comparation of results on red cell concentrates 2 group Top & Top and Top & Bottom bags system.

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Diễm Hà
Email: diemhavhh@gmail.com
Ngày nhận bài: 17/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 25/8/2020
Ngày duyệt bài: 22/9/2020

Results: yield of red cell concentrates post - processing reached from 88,8% to 94,2%, the rate of remove white blood cells reached from 70,2% to 74,6%. 100% red cell concentrates were met quality standards about Volume, Haemoglobin (Hb), Haematocrit (Hct). The quality of red cell concentrates have prepared Top & Bottom bag have a lots of advantage more than Top & Top bag about platelets residual, leukocyte residual and rate of removed leukocyte during processing.

Keywords: Top & Bottom bags, Top & Top Bags, yield of red cell concentrates, removed leukocyte.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khối hồng cầu (KHC) là chế phẩm máu được điều chế từ đơn vị máu toàn phần (MTP) được chỉ định sử dụng trong các trường hợp thiếu máu, chấn thương, phẫu thuật,…

Viện HHTMTW và một số Trung tâm máu lớn tại Việt Nam đã áp dụng điều chế KHC bằng phương pháp loại bỏ lớp giàu bạch cầu - tiểu cầu (hay còn gọi là lớp buffy coat) để cung cấp cho các cơ sở điều trị.

Từ năm 2017, Viện HHTMTW sử dụng đồng thời các hệ thống hệ thống túi máu đỉnh - đỉnh (ép bằng bàn ép thủ công) và đỉnh - đáy (ép bằng máy tách máu tự động) để thực hiện điều chế KHC nhằm tăng hiệu suất làm việc.

Nhằm đánh giá chất lượng KHC sau khi điều chế bằng phương pháp thủ công và ép máy tự động trên hai hệ thống túi đỉnh - đỉnh và đỉnh - đáy, chúng tôi thực hiện đề tài "Đánh giá các phương pháp điều chế Khối hồng cầu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2018 - 2019" với mục tiêu nghiên cứu:

– *Đánh giá hiệu suất điều chế Khối hồng cầu từ máu toàn phần thể tích 350 ml với các phương pháp khác nhau.*

– *Đánh giá chất lượng về một số chỉ tiêu chất lượng của khối hồng cầu bằng các phương pháp khác nhau.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu:

– 752 đơn vị khối hồng cầu được điều chế từ máu toàn phần 350 ml trong hệ thống nhiều túi của Terumo, loại đỉnh - đỉnh bằng bàn ép thủ công và loại đỉnh - đáy bằng máy ép tự động Giotto (Delcon - Italia).

– Phương pháp 1: Túi đỉnh - đỉnh 350 ml và bàn ép thủ công.

– Phương pháp 2: Túi đỉnh - đáy 350 ml và máy ép tự động.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

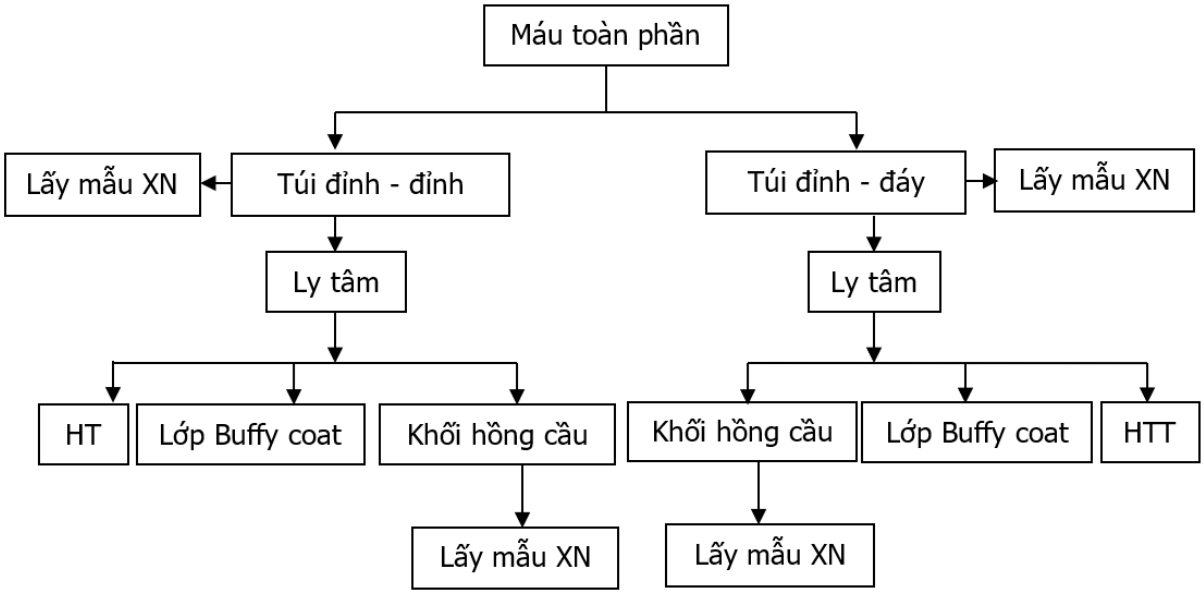
2.2. Phương pháp chọn mẫu và thu thập số liệu:

– Mẫu nghiên cứu: Lấy mẫu ngẫu nhiên đơn vị MTP 350 ml túi máu đỉnh - đỉnh, đỉnh - đáy theo tỷ lệ 0,1% -1% tổng số tiếp nhận theo quy định của Bộ Y tế [1]. Tổng số 752 đơn vị MTP được lấy mẫu. Kiểm tra các chỉ số sau: Thể tích (ml/đơn vị), Hb (g/đơn vị), Hct (L/L), SLBC (G/đơn vị), SLTC (G/đơn vị).

– Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu bằng máy đếm tế bào tự động Sysmex và tính các thông số chủ yếu. Kiểm tra các chỉ số của MTP: Thể tích (ml/ túi), Hb (g/ túi), Hct (L/L), SLBC (10^9/túi). SLTC (10^9/túi). Thực hiện ly tâm đơn vị máu theo chương trình cài đặt đang áp dụng tại khoa như sau:

STT	Loại túi máu	Tốc độ (vòng/phút)	Thời gian
1.	Túi MTP 350 ml (đỉnh - đỉnh)	3500	7’10’’
2.	Túi MTP 350 ml (đỉnh - đáy)	3300	13’00’’

–***Sơ đồ điều chế và lấy mẫu:***



– KHC được điều chế từ các đơn vị MTP 350 ml túi đỉnh - đỉnh, đỉnh - đáy nói trên, lấy mẫu ngay sau khi điều chế. Kiểm tra các chỉ số sau: Thể tích (ml/đơn vị), Hb (g/đơn vị), Hct (L/L), SLBC (G/đơn vị), SLTC (G/đơn vị) để đánh giá hiệu suất điều chế và chất lượng KHC.

+ Hiệu suất điều chế hồng cầu = Hb trong túi KHC/Hb trong túi MTP × 100%.

+ Tỷ lệ loại bỏ bạch cầu = 100% - (SLBC trong túi KHC/SLBC trong túi MTP × 100%).

– Kiểm tra các chỉ tiêu của Khối hồng cầu giảm bạch cầu dựa vào thông tư 26/2013/TT-BYT của Bộ Y tế về việc Hướng dẫn hoạt động truyền máu [1]:

+ Loại bỏ được 70% bạch cầu có trong đơn vị máu toàn phần ban đầu.

+ Thể tích 70% ± 15% thể tích máu toàn phần ban đầu.

+ Lượng hemoglobin ≥ 9,5g từ mỗi 100 ml máu toàn phần. Hematocrit 0,5 - 0,7.

+ Số lượng bạch cầu tồn dư ≤ $0,27 \times 10^9$ từ mỗi 100 ml máu toàn phần.

– Dựa vào các chỉ tiêu chất lượng nói trên được quy đổi ra bảng chỉ tiêu chất lượng chế phẩm khối hồng cầu giảm bạch cầu với các thể tích tương ứng như sau:

Bảng chỉ tiêu chất lượng máu toàn phần và khối hồng cầu giảm bạch cầu

Tên chế phẩm	Chỉ tiêu chất lượng	Quy định của Bộ Y tế	Đơn vị tính
Máu toàn phần 350 ml	Thể tích	315 - 385	ml
	Hemoglobin	≥ 35	g/đv
Khối hồng cầu	Thể tích	**≥ 210**	ml

350 ml	Số lượng bạch cầu	**< 0,94 (1)**	G/đv
	Hematocrit	**0,5 - 0,7**	L/L
	Hemoglobin	**≥ 33**	g/đv

(1) Tối thiểu 75% tổng số túi KHC có số lượng bạch cầu đạt tiêu chuẩn.

2.3. Thời gian nghiên cứu

– Thời gian nghiên cứu: từ tháng 1/2018 - 6/2019.

2.4. Xử lý số liệu

- Nhập liệu, phân tích số liệu trên phần mềm Microsoft Excel, SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng MTP trước khi điều chế KHC

Bảng 1. Kết quả kiểm tra chất lượng MTP trước khi điều chế

TT	Loại túi MTP	n	Thể tích (ml/túi)		Hemoglobin (g/túi)	
			$\overline{X}$ ± SD	Tỷ lệ đạt	$\overline{X}$ ± SD	Tỷ lệ đạt
1.	350 ml (đỉnh - đỉnh)	617	349,0 ± 14,8	100%	51,1 ± 4,9	100%
2.	350 ml (đỉnh - đáy)	135	350,5 ± 11,9	100%	52,0 ± 4,5	100%

- 100% đơn vị MTP trước khi điều chế có giá trị trung bình thể tích/túi và nồng độ hemoglobin/túi đạt yêu cầu quy định.

3.2. Đánh giá hiệu suất điều chế khối hồng cầu

3.2.1. Hiệu suất điều chế hồng cầu

Bảng 2. Hiệu suất điều chế hồng cầu

Loại túi MTP	n	Hb trong MTP ($\overline{X}$ ± SD) (g/đv)	Hb trong KHC ($\overline{X}$ ± SD) (g/đv)	Tỷ lệ % Hb bị hao hụt	Hiệu suất điều chế (%)
350 ml (đỉnh - đỉnh)	617	51,09 ± 4,90	48,13 ± 5,71	5,8	94,2
350 ml (đỉnh - đáy)	135	52,04 ± 4,46	46,22 ± 5,20	11,2	88,8

Nhận xét:

- Hiệu suất điều chế hồng cầu từ MTP đạt lần lượt là 94,2%; 88,8%.

- Bên cạnh đó, tỷ lệ % Hb bị hao hụt trong quá trình điều chế của nhóm KHC điều chế từ MTP 350 ml túi đỉnh - đáy (11,2%) cao hơn so với túi máu đỉnh - đỉnh (5,8%).

3.2.2. Tỷ lệ % bạch cầu loại bỏ trong quá trình điều chế khối hồng cầu

Thực hiện điều chế các thành phần máu bằng phương pháp tách lớp buffy coat cần phải loại bỏ nhiều bạch cầu, hạn chế tồn dư bạch cầu trong các chế phẩm máu, kết quả loại bỏ bạch cầu giữa các hệ thống túi được thể hiện như trong bảng 3.

Bảng 3. Tỷ lệ % loại bỏ bạch cầu

Loại túi MTP	n	SLBC trong MTP ($\overline{X}$ ± SD) (G/đv)	SLBC trong KHC ($\overline{X}$ ± SD) (G/đv)	Tỷ lệ (%) BC trong KHC	Tỷ lệ (%) BC loại bỏ
350 ml (đỉnh - đỉnh)	617	2,38 ± 0,54	0,71 ± 0,35	29,8%	**70,2%**
350 ml (đỉnh - đáy)	135	2,36 ± 0,55	0,60 ± 0,32	25,4%	**74,6%**

- Tỷ lệ loại bỏ bạch cầu trong quá trình điều chế túi máu đỉnh - đáy thể tích 350 ml (74,6%) cao hơn so với túi máu đỉnh - đỉnh (70,2%), đáp ứng quy định theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế (trên 70%).

3.3. Đánh giá các chỉ tiêu chất lượng của Khối hồng cầu sau khi điều chế

3.3.1. Chỉ tiêu về thể tích của Khối hồng cầu

Bảng 4. Thể tích của Khối hồng cầu điều chế

Thể tích KHC	n	Quy định của Bộ Y tế (ml)	Kết quả đo thể tích (ml)		
			$\overline{X}$ ± SD	Số mẫu đạt	Tỷ lệ đạt (%)
350 ml (đỉnh - đỉnh)	617	≥ 210	247,08 ± 15,8	617	100%
350 ml (đỉnh - đáy)	135		239,34 ± 16,6	135	100%

Nhận xét: 100% túi KHC kiểm tra đạt tỷ lệ các chỉ tiêu chất lượng về thể tích theo quy định [1].

3.3.2. Chỉ tiêu về Hematocrit của khối hồng cầu

Bảng 5. Hematocrit của khối hồng cầu điều chế

Thể tích KHC	n	Quy định của Bộ Y tế	Kết quả đo Hct (L/L)		
			$\overline{X}$ ± SD	Số mẫu đạt	Tỷ lệ đạt (%)
350 ml (đỉnh - đỉnh)	617	0,5 - 0,7	0,64 ± 0,05	617	100%
350 ml (đỉnh - đáy)	135		0,64 ± 0,03	135	100%

Nhận xét: 100% túi KHC kiểm tra đạt tỷ lệ các chỉ tiêu chất lượng về Hematocrit theo quy định [1].

3.3.3. Chỉ tiêu về Hemoglobin của Khối hồng cầu

Bảng 6. Hemoglobin của Khối hồng cầu điều chế

Thể tích KHC	n	Quy định của Bộ Y tế (g/túi)	Kết quả Hemoglobin (g/túi)		
			$\overline{X}$ ± SD	Số mẫu đạt	Tỷ lệ đạt (%)
350 ml (đỉnh - đỉnh)	617	≥ 34	48,13 ± 5,7	617	100%
350 ml (đỉnh - đáy)	135		46,22 ± 5,2	135	100%

Nhận xét: 100% túi KHC kiểm tra đạt tỷ lệ các chỉ tiêu chất lượng về Hemoglobin theo quy định[1].

3.3.4. Số lượng bạch cầu tồn dư trong KHC sau điều chế

Bảng 7. Kết quả kiểm tra tồn dư bạch cầu trong Khối hồng cầu sau khi điều chế

Thể tích KHC	n	Quy định của Bộ Y tế (10^9/túi)	$\overline{X}$ ± SD	Số mẫu đạt	Tỷ lệ đạt (%)
350 ml (đỉnh - đỉnh)	617	< 0,94	0,71 ± 0,35	493	79,9%
350 ml (đỉnh - đáy)	135		0,60 ± 0,32	117	85,4%

Nhận xét: Trên 79% túi KHC kiểm tra đạt tỷ lệ các chỉ tiêu chất lượng về SLBC/túi theo quy định [1].

3.3.5. Kết quả một số chỉ tiêu chất lượng của KHC 350 ml sử dụng với hai hệ thống túi máu

So sánh một số chỉ tiêu chất lượng của KHC thể tích 350 ml được lấy trong hai hệ thống túi đỉnh - đỉnh và đỉnh - đáy được kiểm tra chất lượng trong thời gian nghiên cứu, các kết quả thu được thể hiện trong bảng 8 như dưới đây:

Bảng 8. So sánh kết quả một số chỉ tiêu chất lượng KHC thể tích 350 ml sử dụng với hệ thống túi đỉnh - đỉnh và túi đỉnh - đáy

Thông số đánh giá	Túi đỉnh - đỉnh (n = 617)		Túi đỉnh - đáy (n = 135)		p
	$\overline{X}$ ± SD	CI (p = 0,05)	$\overline{X}$ ± SD	CI (p = 0,05)	
Thể tích (ml)	247,1 ± 15,8	245,8 - 248,3	239,3 ± 16,6	236,5 - 242,2	> 0,05
Hematocrit (L/L)	0,64 ± 0,05	0,63 - 0,64	0,64 ± 0,03	0,63 - 0,64	> 0,05
Hemoglobin (g/túi)	**48,1 ± 5,7**	48,5 - 49,3	**46,2 ± 5,2**	45,3 - 47,1	**< 0,05**
SLBC ($\times 10^9$/túi)	**0,71 ± 0,4**	0,71 - 0,72	**0,60 ± 0,3**	0,56 - 0,63	**< 0,05**
SLTC ($\times 10^9$/túi)	**8,3 ± 5,7**	7,8 - 8,8	**2,6 ± 2,5**	1,76 - 3,53	**< 0,05**

- Các chỉ số Hemoglobin/túi, SLBC/túi, SLTC/túi của KHC điều chế từ hệ thống túi đỉnh - đáy lần lượt là 46,2 g/túi; $0,60\times10^9$/túi; $2,6\times10^9$/túi thấp hơn so với túi đỉnh - đỉnh, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

- Các chỉ số về thể tích, Hematocrit của KHC điều chế từ hệ thống túi đỉnh - đáy lần lượt là 239,3 ml; 0,64 L/L không có sự khác biệt so với KHC điều chế từ hệ thống túi đỉnh - đỉnh với p > 0,05.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đánh giá hiệu suất điều chế khối hồng cầu

Máu toàn phần là nguồn nguyên liệu quan trọng để điều chế các chế phẩm máu như Khối hồng cầu, khối tiểu cầu, huyết tương tươi, tủa lạnh giàu yếu tố VIII,…Chất lượng của các chế phẩm máu phụ thuộc vào việc lựa chọn nguồn nguyên liệu, phương pháp điều chế để thu được hiệu suất cao và loại bỏ được càng nhiều bạch cầu càng tốt. Vì nếu còn bạch cầu, làm cho đơn vị máu trở nên

không an toàn và giảm chất lượng do bạch cầu giải phóng ra các cytokine, các chất trung gian (serotonin, histamin,…) [2]. Đánh giá các phương pháp điều chế KHC tại Viện HHTMTW (2018 - 2019) cho thấy:

– 100% túi MTP đầu vào đạt chỉ tiêu về thể tích, nồng độ hemoglobin theo quy định, đáp ứng yêu cầu của Bộ Y tế [1].

– Hiệu suất điều chế hồng cầu đạt trên 87% ở cả hai hệ thống túi máu đỉnh - đỉnh và đỉnh - đáy. Kết quả này cũng phù hợp với quy định theo tiêu chuẩn châu Âu (2012)[3] 85 - 90 %. Hiệu suất điều chế hồng cầu ở hệ thống túi máu đỉnh - đỉnh có kết quả cao hơn (94,2%) so với hệ thống túi máu đỉnh - đáy (88,8%). Điều này cũng cho thấy, đối với điều chế bằng kỹ thuật thủ công, lượng hồng cầu bị mất ít hơn so với máy ép tách máu tự động 5,4 %.

– Tỷ lệ loại bạch cầu trong quá trình điều chế thể tích túi máu 350 ml đỉnh - đáy là 74,6% cao hơn so với thể tích túi máu 350 ml đỉnh - đỉnh là 70,2%. Điều này cũng cho thấy, hiệu quả loại bỏ bạch cầu cao hơn giữa ép tách máu bằng máy hơn ép tách máu thủ công 4,4 %. Khi ép trên máy tách máu tự động, với hệ thống túi đỉnh - đáy, lớp buffy coat được giữ nguyên trong túi máu ban đầu, không bị xáo động nhiều trong quá trình điều chế và máy chỉ ép tách hồng cầu, huyết tương sang túi chuyển khác nên bạch cầu và tiểu cầu được giữ lại trong túi chứa ban đầu nhiều. Trong khi đó, ép túi đỉnh - đỉnh bằng phương pháp thủ công thì hồng cầu được giữ lại trong túi ban đầu và ép lớp buffy coat sang túi chứa khác nên bạch cầu tiểu cầu không tách được triệt để. Kết quả loại bỏ bạch cầu của túi lấy máu đỉnh - đáy phù hợp với quy định cần đạt của Bộ Y tế (2013)[1] (đạt trên 70%), châu Âu (2012)[3] (đạt từ 55 - 75%). Vì vậy, tỷ lệ loại bỏ bạch cầu, tiểu cầu thấp hơn như kết quả ở bảng 8, mục 3.3.5.

Bảng 9. So sánh hiệu suất điều chế hồng cầu với các nghiên cứu khác

Tác giả	Túi 350 ml đỉnh - đỉnh	Túi 350 ml đỉnh - đáy
Võ Thị Diễm Hà (2014)[5]	90,0%	-
Trần Thị Thủy (2016) [6]	-	87,0%
Nhóm nghiên cứu (2019)	94,2%	88,8%

Bảng 9 cho thấy: Hiệu suất điều chế hồng cầu từ MTP 350 ml (đỉnh - đỉnh) là 94,2% và có cải thiện so với nghiên cứu năm 2014 [5] (90,0%). Bên cạnh đó, hiệu suất điều chế hồng cầu 350 ml (đỉnh - đáy) tương đương so với Trần Thị Thủy (2016)[6].

4.2. Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của Khối hồng cầu sau khi điều chế

4.2.1. Chỉ tiêu về thể tích của khối hồng cầu

- Thể tích khối hồng cầu là chỉ tiêu đánh giá lượng hồng cầu được tách ra sau khi điều chế. Thể tích khối hồng cầu giảm bạch cầu được điều chế bằng phương pháp buffy coat, chiếm từ 55 đến 85% thể tích máu toàn phần ban đầu. Kết quả nghiên cứu ở bảng 4 cho thấy, 100% túi KHC của hai nhóm nghiên cứu đều đạt tiêu chuẩn của Bộ Y tế quy định về thể tích.

4.2.2. Chỉ tiêu về Hematocrit của khối hồng cầu

- Hematocrit là chỉ số thể hiện dung tích

hồng cầu, tỉ lệ thể tích của các tế bào máu (chủ yếu là hồng cầu) chiếm trong máu. Kết quả nghiên cứu ở bảng 5 cho thấy, 100% túi KHC của hai nhóm nghiên cứu đều đạt tiêu chuẩn của Bộ Y tế [1] và tiêu chuẩn Châu Âu [3] quy định về Hematocrit.

4.2.3. Chỉ tiêu về Hemoglobin của Khối hồng cầu

- Hemoglobin là chỉ số chất lượng đo nồng độ Hemoglobin trong khối hồng cầu. Kết quả nghiên cứu ở bảng 6 cho thấy, 100% túi KHC của hai nhóm nghiên cứu đều đạt tiêu chuẩn của Bộ Y tế quy định về lượng hemoglobin. .

4.2.4. Chỉ tiêu về số lượng bạch cầu tồn dư trong KHC sau điều chế

- Số lượng bạch cầu tồn dư trong KHC là chỉ số đánh giá lượng bạch cầu còn lại trong khối hồng cầu sau khi điều chế. Khối hồng cầu cần giảm lượng bạch cầu, do bạch cầu gây vỡ màng hồng cầu và làm tan máu trong quá trình bảo quản [2]. Kết quả nghiên cứu ở bảng 7 cho thấy, 79% túi KHC của hai nhóm nghiên cứu đều đạt tiêu chuẩn. Ngoài ra, tỷ lệ đạt về chỉ tiêu này ở nhóm KHC điều chế từ MTP thể tích 350 ml (hệ thống túi đỉnh - đáy) cao hơn 4,4% so với nhóm KHC điều chế từ MTP thể tích 350 ml (hệ thống túi đỉnh - đỉnh).

- Tỷ lệ % các túi KHC đạt chỉ tiêu bạch cầu tồn dư trong KHC của chúng tôi tương đương so với kết quả của tác giả các năm trước, điều này thấy rằng chất lượng điều chế KHC đã được cải thiện, ổn định, so với những năm trước đây được thể hiện qua bảng 10.

Bảng 10. SLBC tồn dư, tỷ lệ % túi KHC đạt chỉ tiêu bạch cầu.

Tác giả	Túi 350 ml đỉnh - đỉnh		Túi 350 ml đỉnh - đáy	
	SLBC tồn dư ($\times 10^9$/túi)	**% túi KHC đạt**	**SLBC tồn dư** ($\times 10^9$/túi)	**% túi KHC đạt**
Võ Thị Diễm Hà (2014) [5]	0,62 ± 0,25	86,4%	-	-
Trần Thị Thủy (2016)[6]	0,71 ± 0,32	-	0,66 ± 0,30	88,9%
Nhóm nghiên cứu (2019)	0,71 ± 0,35	79,9%	0,60 ± 0,32	85,4%

4.2.5. Nhận xét về một số ưu điểm giữa hai hệ thống túi máu đỉnh - đỉnh và đỉnh - đáy

STT	Nội dung	Hệ thống túi đỉnh - đỉnh	Hệ thống túi đỉnh - đáy
1.	**Thiết kế**	Nhiều túi (túi ba, túi bốn), túi chứa máu toàn phần có 1 van phía trên túi máu.	Nhiều túi (túi ba, túi bốn), túi chứa máu toàn phần có 1 van phía trên và 1 van phía đáy túi máu.
2.	**Phù hợp với phương pháp điều chế.**	- Huyết tương giàu tiểu cầu (FFP) - Buffy coat (tách lớp giàu bạch cầu, tiểu cầu)	- Buffy coat (tách lớp giàu bạch cầu, tiểu cầu)
3.	**Thiết bị**	- Bàn ép máu thủ công.	- Máy tách máu tự động.

4.	**Phương thức điều chế**	Ép tách máu thủ công, mỗi lần ép được 1 đơn vị máu/người.	Ép tách máu tự động, một người vận hành cùng lúc từ 2 - 3 máy.
5.	**Tốc độ và thời gian ly tâm**	3500 vòng /phút trong thời gian 7 - 8 phút	3500 vòng /phút trong thời gian 12 - 15 phút
6.	**Tỷ lệ hồng cầu bị hao hụt**	Ít hơn	Nhiều hơn
7.	**Tỷ lệ bạch cầu được loại bỏ**	Ít hơn	Nhiều hơn
8.	**SLBC, SLTC tồn dư trong KHC**	Nhiều hơn	Ít hơn

V. KẾT LUẬN

1. Chất lượng nguyên liệu máu toàn phần 350 ml đầu vào được lấy trong các hệ thống túi đỉnh - đỉnh và đỉnh - đáy đạt chất lượng và đáp ứng các yêu cầu quy định điều chế các thành phần máu;

2. Hiệu suất điều chế hồng cầu và tỷ lệ loại bỏ bạch cầu trong quá trình điều chế:

- Túi máu 350 ml (đỉnh - đỉnh): đạt hiệu suất điều chế KHC là 94,2% và tỷ lệ loại bỏ bạch cầu là 70,2%.
- Túi máu thể tích 350 ml (đỉnh - đáy): đạt hiệu suất điều chế KHC là 88,8% và tỷ lệ loại bỏ bạch cầu là 74,6%.

3. Chỉ tiêu chất lượng của Khối hồng cầu

- 100% khối hồng cầu điều chế từ MTP 350 ml (đỉnh - đỉnh, đỉnh đáy) sau khi điều chế đáp ứng các chỉ tiêu thể tích, hematocrit, hemoglobin.
- Khối hồng cầu được điều chế từ MTP 350 ml loại túi đỉnh - đáy có nhiều ưu điểm hơn so với KHC điều chế từ MTP 350 ml loại túi đỉnh - đỉnh về giảm số lượng tiểu cầu, bạch cầu tồn dư.

KIẾN NGHỊ

1. Điều chế khối hồng cầu có thể sử dụng các hệ thống túi lấy máu đỉnh - đỉnh và đỉnh - đáy.

2. Khuyến khích sử dụng các hệ thống túi đỉnh - đáy thể tích 350 ml để điều chế KHC bằng thiết bị tự động đạt hiệu quả cao hơn, loại bỏ được nhiều bạch cầu hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2013), Thông tư 26/2013/TT-BYT về việc Hướng dẫn Hoạt động Truyền máu, tr. 17 - 27.
2. **Đỗ Trung Phấn (2012)**, Truyền máu hiện đại, cập nhật và ứng dụng trong điều trị bệnh, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, tr. 532 - 536.
3. **Council of Europe Publishing (2012),** Red cells, buffy coat removed, in additive solution, Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components,16th, p.129-132.
4. **AABB (2013),** Preparation of red blood cells, Technical Manual, 18th, p.716-717.
5. **Võ Thị Diễm Hà, Trần Thị Thủy, Đỗ Thị Hiền và cộng sự (2014),** Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng khối hồng cầu được điều chế tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 423, tr. 87 - 93.
6. **Trần Thị Thủy, Lê Xuân Hải, Võ Thị Diễm Hà và cộng sự (2016),** Bước đầu nghiên cứu điều chế khối hồng cầu bằng hệ thống túi đỉnh - đáy tại Viện Huyết học - Truyền máu TW, Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 446, tr. 71 - 79.

KHẢO SÁT TỶ LỆ DƯƠNG TÍNH VỚI XOẮN KHUẨN GIANG MAI Ở NGƯỜI HIẾN MÁU TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Trần Thị Trang*, Trần Thị Thanh Thảo*, Nguyễn Thanh Sơn*, Phan Nguyễn Thanh Vân*, Phù Chí Dũng*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ dương tính với xoắn khuẩn giang mai trên người hiến máu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2018

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu sử dụng phương pháp mô tả cắt ngang, thực hiện xét nghiệm giang mai bằng kỹ thuật ELISA, hóa phát quang và điện hóa phát quang trên 224375 mẫu máu của những người hiến máu tại Trung tâm hiến máu nhân đạo và Bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2018.

Kết quả: Thực hiện nghiên cứu trên 224375 người hiến máu, phát hiện 618 (0,28%) người dương tính với xét nghiệm giang mai. Trong đó, tỷ lệ nhiễm giang mai ở nam giới (0,34%) cao hơn nữ giới (0,19%), và nhóm tuổi "≥ 50" chiếm tỷ lệ nhiễm cao nhất. Trong số 618 người nhiễm giang mai, phát hiện 39 người nhiễm HIV, tỷ lệ đồng nhiễm với HIV là 6,3%.

Kết luận: Tỷ lệ nhiễm giang mai ở người hiến máu là 0,28%. Máu và các sản phẩm máu từ những người hiến máu nhiễm giang mai gây nguy cơ truyền mầm bệnh giang mai cho người khác. Do đó, xét nghiệm giang mai cần được tiếp tục thực hiện trong sàng lọc máu.

Từ khóa: Syphilis, người hiến máu, đồng nhiễm HIV.

SUMMARY

PREVALENCE OF SYPHILIS AMONG BLOOD DONORS AT BOOD TRANSFUTION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objectives: To determine the prevalence of syphilis among blood donors at Blood Transfusion Hematology Hospital from January 2018 through December 2018

Subjects and method: 224375 donors were screened using serological tests (ELISA, Chemiluminescent micropaticle immunoassay "CMIA" or Electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA"), from January 2018 through December 2018 at Blood Transfusion Hematology Hospital.

Results: Out of 224375 blood donors screened, 618 (0.28%) units were seroreactive for syphilis. The overall prevalence of syphilis in males (0.34%) was higher than in females (0.19%). The prevalence of syphilis was highest in the "≥ 50" years age groups. Of 618 patients, the prevalence of HIV and syphilis co-infection among them was 6.3%.

Conclusion: The prevalence of syphilis among blood donors was 0.28%. Blood products from voluntary samples with syphilis lead to high risk of syphilis transmission by transfusion. Hence, syphilis testing should be continued in blood screening.

Keyword: Syphilis, blood donors, co-infection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Giang mai gây ra bởi xoắn khuẩn Gram âm nội bào Treponema pallidum (T. pallidum) phân loài pallidum. Bệnh giang mai chủ yếu lây lan qua đường tình dục,

**BV Truyền Máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Trang
Email: trangtran6025@yahoo.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 19/8/2020
Ngày duyệt bài: 21/8/2020

nhưng cũng có thể truyền từ mẹ sang con trong quá trình mang thai hoặc sinh nở. Các trường hợp nhiễm giang mai thông qua sản phẩm máu, hiến tạng và phơi nhiễm nghề nghiệp cũng được ghi nhận [9]. Tỷ lệ mắc phải của nhiễm giang mai trên toàn cầu năm 2008 là khoảng 10,6 triệu và tổng số ca nhiễm trong năm đó là 36,4 triệu. Ở Mỹ, tỷ lệ nhiễm quốc gia tăng đến 6,3 ca trên 100000 người, tỷ lệ cao nhất kể từ năm 1994. Tỷ lệ nhiễm cũng tăng ở các nước châu Âu và bùng phát lớn trong khu vực [12]. Theo Tổ chức Y tế Thế Giới (WHO) năm 2012, có khoảng 17,7 triệu người nhiễm giang mai trên thế giới ở độ tuổi từ 15 - 49, ước tính mỗi năm có 5,6 triệu ca nhiễm mới [11].

Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, tất cả các sản phẩm máu trước khi sử dụng đều được xét nghiệm giang mai bằng kỹ thuật ELISA/ CMIA/ ECLIA giúp làm giảm nguy cơ lây nhiễm không những giang mai mà còn HIV cho người nhận vì các đối tượng nhiễm giang mai có nguy cơ đồng nhiễm HIV cao [3]. Ứng dụng các kỹ thuật trên, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài "Khảo sát tỷ lệ dương tính với xoắn khuẩn giang mai ở người hiến máu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Đối tượng nghiên cứu

Mẫu máu của người hiến máu tình nguyện tại Trung tâm Hiến máu Nhân đạo và người hiến máu tình nguyện tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 01/2018 - 12/2018.

Phương pháp nghiên cứu

Mẫu máu người hiến được thực hiện xét nghiệm sàng lọc Syphilis bằng kỹ thuật ELISA trên hệ thống ETIMAX 3000, điện hóa phát quang trên hệ thống Cobas 8000 (e801) hoặc kỹ thuật hóa phát quang trên hệ thống Architect i4000.

Số liệu được xử lý bằng phần mềm STATA để khảo sát mối tương quan giữa tỷ lệ dương tính và các yếu tố của mẫu: nhóm tuổi và giới tính.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm người hiến máu

Nghiên cứu trên 224375 người hiến máu tình nguyện từ tháng 1/2018 đến 12/2018 được phân loại theo bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm người hiến máu

Yếu tố	N	(%)
Giới tính		
Nam	120156	53,55
Nữ	104219	46,45
Nhóm tuổi		
≤ 30 tuổi	127409	56,79
31-50 tuổi	79615	35,48
Trên 50 tuổi	17351	7,73
Số lần hiến máu lặp lại		
Người mới (1 lần)	74905	33,38
Hiến máu lặp lại	149470	66,62

Đối với yếu tố giới tính: Trong năm 2018, tổng số người hiến máu tình nguyện nam (53,55%) và tình nguyện nữ (46,45%) xấp xỉ bằng nhau, số người nam chỉ cao hơn số người nữ 1,15 lần.

Đối với yếu tố nhóm tuổi: nhóm tuổi hiến máu nhiều nhất là nhóm tuổi trẻ "≤ 30 tuổi", cao hơn gấp 1,6 lần so với nhóm "31 – 50 tuổi", và gấp 7,3 lần so với nhóm tuổi trên 50 tuổi.

Trong nghiên cứu này, số người mới hiến máu lần đầu (33,38%) thấp hơn 2 lần so với số người hiến máu lặp lại (66,62%).

2. Tỷ lệ nhiễm giang mai ở người hiến máu

Khảo sát 224375 người hiến máu tình nguyện, xác định 618 trường hợp dương tính với xoắn khuẩn giang mai, chiếm tỷ lệ 0,28%

Thực hiện thống kê tỷ lệ nhiễm giang mai theo giới tính, nhóm tuổi và đối tượng hiến máu, chúng tôi thu được kết quả như bảng 2

Bảng 2. Tỷ lệ nhiễm giang mai ở người hiến máu

Yếu tố	N	Tỷ lệ nhiễm giang mai	P
Giới tính			
Nam	120156	0,34%	<0,05
Nữ	104219	0,19%	
Nhóm tuổi			
≤ 30	127409	0,25%	<0,05
31-50	79615	0,28%	
>50	17351	0,45%	
Đối tượng hiến máu			
Người mới (1 lần)	74905	0,56%	<0,05
Hiến máu lặp lại	149470	0,13%	
Tổng	**224375**	**0,28%**	

Tỷ lệ nhiễm giang mai ở nam (chiếm 0,34%) cao hơn ở nữ (0,19%) và cao gấp 1,79 lần. Sự khác biệt này có ý nghĩa về mặt thống kê (p < 0,05)

Tỷ lệ nhiễm giang mai ở nhóm tuổi trên 50 là cao nhất (chiếm 0,45%), thấp nhất là ở nhóm tuổi "≤ 30" (0,25%) thấp hơn 1,80 lần so với nhóm trên 50 tuổi. Sự khác biệt này có ý nghĩa về mặt thống kê (p < 0,05)

Đối tượng hiến máu: Tỷ lệ nhiễm giang mai ở người hiến máu lần đầu là 0,56% cao hơn gấp 4,3 lần so với người hiến máu lặp lại (0,13%). Sự khác biệt này có ý nghĩa về mặt thống kê (p < 0,05)

3. Tỷ lệ đồng nhiễm Giang mai và HIV ở người hiến

Khảo sát 618 người nhiễm giang mai, phát hiện 39 người đồng nhiễm với HIV, chiếm tỷ lệ 6,3%.

Thực hiện thống kê tỷ lệ đồng nhiễm với HIV theo giới tính và nhóm tuổi, chúng tôi thu được kết quả như bảng 3

Bảng 3. Tỷ lệ đồng nhiễm giang mai và HIV

Yếu tố	N	Tỷ lệ đồng nhiễm	P
Giới tính			
Nam	415	9,2%	<0,05

Nữ	203	0,49%	
Nhóm tuổi			
≤ 30	315	9,15%	<0,05
31-50	225	4,5%	
>50	78	0%	
Tổng	618	6,3%	

Đối với yếu tố giới tính: Tỷ lệ đồng nhiễm ở Nam (9,2%) cao hơn gấp 18,77 lần so với tỷ lệ đồng nhiễm ở Nữ (0,49%). Sự khác biệt này có ý nghĩa về mặt thống kê với p < 0,05.

Đối với yếu tố nhóm tuổi: Tỷ lệ đồng nhiễm cao nhất thuộc nhóm "≤ 30 tuổi" chiếm tỷ lệ 9,15%, cao gấp 2 lần so với nhóm tuổi "31 – 50". Không có trường hợp nào nhiễm HIV ở người hiến máu dương tính với giang mai trên 50 tuổi. Sự khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê với p < 0,05.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của người hiến máu

Trong nghiên cứu này, người hiến máu nam nhiều hơn so với người hiến máu nữ (bảng 1). Điều này có thể được giải thích bởi thực tế đàn ông khỏe mạnh hơn phụ nữ, và do đó phù hợp hơn cho việc hiến máu. Ngoài ra, do một số tình trạng sinh lý của phụ nữ như kinh nguyệt, mang thai và cho con bú, điều này đã cấm phụ nữ tạm thời hiến máu.

Trong nghiên cứu này, nhóm tuổi từ 18 - 30 tuổi được đại diện nhiều nhất với tỷ lệ 56,79%. Điều này chỉ ra rằng giới trẻ là những người hiến máu chính. Điều này có thể được giải thích bởi thực tế rằng Việt Nam là một trong những quốc gia đang phát triển, người trẻ tuổi chiếm tỷ lệ lớn nhất trong dân số so với tuổi già. Đặc biệt, Thành phố Hồ Chí Minh là nơi tập trung nhiều trường Đại Học nhất cả nước và do đó cũng có nhiều bạn trẻ tập trung tại đây. Bên cạnh đó, nhóm tuổi này cũng là nhóm tuổi chính đáp ứng các tiêu chí lựa chọn để hiến máu so với các nhóm tuổi khác (tuổi lớn hơn).

Cũng trong nghiên cứu này, người hiến máu lặp lại chiếm tỷ lệ cao hơn gấp 2 lần so với người hiến máu lần đầu. Điều này phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn người hiến máu mà Tổ chức Y tế Thế Giới (WHO) khuyến cáo: Người hiến máu được chọn lọc rất kỹ theo tiêu chuẩn của ngân hàng máu. Việc hiến máu lặp lại là yếu tố chính đảm bảo các thông tin về lịch sử người hiến máu, từ đó phát hiện các mối nguy tiềm ẩn gây ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm máu [14]. Điều này còn có ý nghĩa rất quan trọng trong việc đảm bảo chất lượng máu ổn định. Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP. Hồ Chí Minh, ngân hàng máu đang cố gắng vận động để tăng tỷ lệ người hiến máu lặp lại nhằm đảm bảo nguồn máu ổn định, cũng như đạt tiêu chuẩn GMP (Good Manufacturing Practice).

Tỷ lệ nhiễm giang mai ở người hiến máu

Tỷ lệ nhiễm giang mai ở người hiến máu trong nghiên cứu là 0,28%. So với các nghiên cứu khác trên Thế Giới, Việt Nam có tỷ lệ nhiễm giang mai ở mức trung bình, tức là thấp hơn các nước ở Châu Phi nhưng lại cao hơn so với các nước Châu Âu.

Tỷ lệ nhiễm bệnh giang mai ở nam và nữ giới có tỷ lệ khác nhau, nam giới là 415/120156 (0,34%) và nữ là 203/104219 (0,19%) (bảng 2), kết quả này tương tự với kết quả của nghiên cứu được thực hiện bởi Zerihun Ataro và cộng sự (2018) tại Ethiopia [15], tỷ lệ nhiễm ở nam là 25 (0,46%) cao

hơn khi so sánh với nữ là 3 (0,32%). Nghiên cứu của Henshaw Uchechi và cộng sự [8] báo cáo tỷ lệ nhiễm ở nam là 3,2% và không có trường hợp nào dương tính ở nữ. Điều này có thể giải thích là do con đường lây nhiễm chủ yếu của giang mai là con đường quan hệ tình dục không an toàn, đặc biệt là quan hệ đồng giới hoặc quan hệ với gái mại dâm [10,11].

Tỷ lệ nhiễm giang mai ở các nhóm tuổi có sự khác biệt, nhóm tuổi trẻ có tỷ lệ nhiễm giang mai thấp nhất (0,25%), thấp hơn so với nhóm tuổi trung niên (0,28%), nhóm trên 50 tuổi là cao nhất (0,45%) (bảng 2). Điều này có thể được giải thích là do bệnh giang mai có thời gian ủ bệnh dài (từ 10 – 30 năm) [2,6], nên những người này rất có thể đã bị nhiễm từ thời trẻ. Hơn thế nữa, xét nghiệm giang mai là xét nghiệm phát hiện gián tiếp kháng thể nên tất cả những bệnh nhân đã từng bị nhiễm giang mai và đã điều trị hoặc không được điều trị thì vẫn có kết quả dương tính với xoắn khuẩn giang mai. Kết quả này giống với nghiên cứu của Edna Quintas và cộng sự [7] là nhóm tuổi có tỷ lệ nhiễm giang mai cao nhất thuộc nhóm trên 40 tuổi (37,4%). Kết quả này khác với kết quả của các nghiên cứu khác, điển hình là nghiên cứu được thực hiện bởi Zerihun Ataro và cộng sự [15] (2018) tại Ethiopia, tỷ lệ nhiễm giang mai cao nhất là 25-32 tuổi chiếm tỷ lệ 0,63%, hay trong nghiên cứu của Ashwin [3] (2014) cũng đề cập đến nhóm tuổi nhiễm giang mai cao nhất là 26-35 tuổi. Tuy nhiên, các kết quả này lại không có ý nghĩa về mặt thống kê.

Cũng trong nghiên cứu này, tỷ lệ nhiễm giang mai ở người hiến máu lần đầu (0,56%) cao hơn gấp 4 lần so với người hiến máu lặp lại (0,13%) (bảng 2), điều này có thể được giải thích do những người hiến máu lặp lại là những người được kiểm soát chặt chẽ và có tiểu sử hiến máu nhiều lần trước đó là âm tính với tất cả các bệnh lây nhiễm qua đường truyền máu.

Tỷ lệ đồng nhiễm giang mai và HIV

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đồng nhiễm giang mai với HIV ở nam giới là rất cao (chiếm 9,2%). Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới. Điển hình là vào năm 2015, Aydin và cộng sự [4] đã báo cáo tỷ lệ đồng nhiễm ở nam giới chiếm tỷ lệ cao ở Istanbul Thổ Nhĩ Kỳ, chiếm 86,3%. Một nghiên cứu khác ở Đức của Spornraft-Ragaller P và cộng sự [12] cũng phát hiện 80% nam giới bị đồng nhiễm. Tại Canada, tỷ lệ đồng nhiễm ở nam giới từ năm 2006 đến năm 2010 lên tới 96% [5]. Mới đây nhất, vào năm 2018, tại Brazil, Alex Mauricio và cộng sự [1] cũng báo cáo về tỷ lệ đồng nhiễm ở nam giới là 84,9%.

Độ tuổi bị đồng nhiễm cao nhất trong nghiên cứu là nhóm người trẻ dưới 30 tuổi. Nhóm tuổi già trên 50 tuổi mặc dù có tỷ lệ nhiễm giang mai cao nhưng lại không có trường hợp nào đồng nhiễm với HIV (bảng 3). Kết quả này lại không có sự tương đồng với nhiều nghiên cứu khác với độ tuổi đồng nhiễm khác nhau tùy thuộc vào đối tượng nghiên cứu khác nhau.

Các nghiên cứu	Quốc gia	Tuổi đồng nhiễm
Nghiên cứu của chúng tôi	Việt Nam	18 - 30
Alex Mauricio và cộng sự [1]	Brazil	36-50
Aydin OA và cộng sự [4]	Turkey	38

Wenjie Dai và cộng sự [13]	China	Trên 25
Burchell AN và cộng sự [5]	Canada	Dưới 30
Spornraft-Ragaller P và cộng sự [12]	Germany	Dưới 25

Cả giang mai và HIV đều lây nhiễm chủ yếu do tình dục không an toàn. Tuy nhiên, sự hiện diện của xoắn khuẩn giang mai làm tăng nguy cơ nhiễm HIV từ các tổn thương ở bộ phận sinh dục bị loét, rối loạn niêm mạc, viêm và tiết dịch sinh dục. Do đó, tất cả bệnh nhân mắc bệnh giang mai nên trải qua xét nghiệm HIV và tất cả bệnh nhân HIV dương tính nên được xét nghiệm bệnh giang mai một cách thường xuyên.

Như vậy, trong năm 2018 tổng cộng có 618 trường hợp nhiễm giang mai. Trong đó, có 39 trường hợp đồng nhiễm với HIV. Giả sử không có xét nghiệm sàng lọc giang mai, thì trong năm 2018, có rất nhiều trường hợp bị nhiễm giang mai qua truyền máu, đặc biệt những người này có nguy cơ cao tiềm ẩn nhiễm HIV. Mặt khác, những người hiến máu bị nghi ngờ nhiễm giang mai này sẽ không phát hiện được bệnh để đi điều trị sớm, và những người này không bị trì hoãn hiến máu mà vẫn tham gia hiến máu lặp lại nhiều lần thì sẽ mang mầm bệnh truyền cho rất nhiều người cần máu. Tóm lại, cần phải đẩy mạnh việc thực hiện xét nghiệm giang mai trong sàng lọc máu, một là giúp người hiến máu phát hiện sớm bệnh để phòng ngừa và chữa trị, hai là để bảo vệ những người cần tiếp nhận máu không bị lây nhiễm qua con đường truyền máu. Do đó, hạn chế đến mức thấp nhất sự lây lan giang mai qua đường truyền máu.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ nhiễm giang mai ở người hiến máu là 0,28%, tỷ lệ nhiễm ở nam cao hơn nữ và cao nhất là ở nhóm người trên 50 tuổi. Trong số 618 người nhiễm giang mai thì có 39 người nhiễm HIV. Tỷ lệ đồng nhiễm với HIV là 6,3%, chủ yếu là ở nam giới và cao nhất thuộc nhóm từ 30 tuổi trở xuống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alex Maurício Garcia Santos, Valter Romão de Souza Júnior, Fábio Lopes de Melo, Ana Emília Costa de Araújo Aquino, Maria Olivia Aureliano Ramos, Lucas Marinho Araújo, Celso Rodrigues de Lira, Patrícia Maria Sobral, François Figueiroa, Heloisa Ramos Lacerda de Melo, Paulo Sérgio Ramos de Araújo (2018**). Prevalence and risk factors of syphilis and human immunodeficiency virus co-infection at a university hospital in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 51(6):813-818.
2. **Ameeta E. Singh, Barbara Romanowski (1999).** Syphilis: Review with Emphasis on Clinical, Epidemiologic, and Some Biologic Features. American Society for Microbiology, 12(2): 187–209
3. **Ashwin. P. Khageshan, Keshav. R.Kulkarni, Mahesh. C. Baragundi (2014**). Seroreactivity of Syphilis Among Blood Donors of A Blood Bank. Annals of Pathology and Laboratory Medicine, 3(1): 41-44
4. **Aydin OA, Karaosmanoglu HK, Sayan M, Ince ER, Nazlican O (2015).** Seroprevalence and risk factors of syphilis among HIV/AIDS patients in Istanbul, Turkey. Cent Eur J Public

Health, 23(1):65-68.

5. **Burchell AN, Allen VG, Gardner SL, Moravan V, Tan DHS, Grewal R (2015).** High incidence of diagnosis with syphilis co-infection among men who have sex with men in an HIV cohort in Ontario, Canada. BMC Infectious Diseases, 15(1):356-365
6. **Carol R. Emerson (2009).** Syphilis: A Review of the Diagnosis and Treatment. The Open Infectious Disease, 3: 143-147
7. **Edna Quintas, Adis Del Carmen Cogle, Adriana Sebastião, Altamiro da Costa Pereira, António Sarmento, Joaquim Van-Dúnem, Lemuel Cordeiro (2018).** Prevalence of syphilis in blood donors in angola from 2011 to 2016. Clinical and Medical, 2(1): 1-4
8. **Henshaw Uchechi Okoroiwu, Ifeyinwa Maryann Okafor, Enosakhare Aiyudubie Asemota, Dorathy Chioma Okpokam (2018).** Seroprevalence of transfusion-transmissible infections (HBV, HCV, syphilis and HIV) among prospective blood donors in a tertiary health care facility in Calabar, Nigeria; an eleven years evaluation. BMC Public Health. 18: 1-8
9. **Juliet e. Stoltey, Stephanie E. Cohen (2015).** Syphilis transmission: a review of the current evidence. Sex Health, 12(2): 103–109.
10. **Richard E. Jones PhD, Kristin H. Lopez PhD (2014).** Sexually Transmitted Diseases. Human Reproductive Biology, 4: 323-347
11. **Rosanna W. Peeling, David Mabey, Mary L. Kamb, Xiang-Sheng Chen, Justin David, Radolf, Adele Schwartz Benzaken (2018).** Syphilis. HHS Public Access, 1-49
12. **Spornraft-Ragaller P, Schmitt J, Stephan V, Boashie U, Beissert S (2014).** Characteristics and coinfection with syphilis in newly HIV-infected patients at the University Hospital Dresden 1987-2012. J Der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft, 12(8):707-716.
13. **Wenjie Dai, Zhenzhou Luo, Ruiwei Xu, Guanglu Zhao, Dan Tu, Lin Yang, Feng Wang, Yumao Cai, Lina Lan, Fuchang Hong, Tubao Yang, Tiejian Feng (2017).** Prevalence of HIV and syphilis co-infection and associated factors among non-commercial men who have sex with men attending a sexually transmitted disease clinic in Shenzhen, China. BMC Infectious Diseases, 17: 86-97
14. **WHO (2011).** WHO guidelines on good manufacturing practiced for blood establishments. WHO Technical Report Series, No. 961, 182-183
15. **Zerihun Ataro, Fekadu Urgessa, Tagesachew Wasihun (2018**). Prevalence and Trends of Major Transfusion Transmissible Infections among Blood Donors in Dire Dawa Blood bank, Eastern Ethiopia: Retrospective Study. Ethiop J Health Sci, 28(6): 701-710

KẾT QUẢ TRUYỀN MÁU HÒA HỢP MỘT SỐ KHÁNG NGUYÊN HỒNG CẦU Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Hoàng Thị Thanh Nga*, Bùi Thị Mai An*, Bạch Quốc Khánh*, Nguyễn Quang Tùng*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Truyền máu là một trong những phương pháp điều trị chính cho bệnh nhân (BN) thalassemia. Tuy nhiên truyền máu nhiều lần là nguyên nhân sinh ra kháng thể bất thường (KTBT) dẫn đến phản ứng truyền máu (PƯTM) và truyền máu không hiệu lực. Việc truyền máu hòa hợp các kháng nguyên (KN) nhóm máu ngoài hệ ABO giúp giảm tỷ lệ sinh KTBT ở BN thalassemia. **Mục tiêu:** Đánh giá kết quả truyền máu hòa hợp một số KN nhóm máu hồng cầu ở BN thalassemia tại viện Huyết học – Truyền máu TW (HHTMTW) 2011 – 2020. **Đối tượng:** 142 BN thalassemia được xác định một số KN của 7 hệ nhóm máu hồng cầu bao gồm hệ ABO, Rh (D, C, c, E, e), MNS (M, N, S, s, Mi^a), Kidd (Jk^a, Jk^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), Lewis (Le^a, Le^b), P1PK(P_1) và được thực hiện truyền máu hòa hợp các KN nhóm máu này. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang kết hợp với can thiệp lâm sàng. Lựa chọn đơn vị máu hòa hợp các kháng nguyên nhóm máu cho BN, thực hiện truyền máu và đánh giá kết quả truyền máu thông qua một số chỉ số hồng cầu, chỉ số hóa sinh tại thời điểm trước truyền máu, sau truyền máu cũng như theo dõi việc sinh KTBT và PƯTM ở BN. **Kết quả:** Đã lựa chọn được 4.055 đơn vị máu phù hợp kháng nguyên nhóm máu để truyền cho 142 BN thalassemia. Sau truyền máu hòa hợp lượng huyết sắc tố trung bình của BN tăng có ý nghĩa thống kê so với trước truyền máu: ở nhóm BN thiếu máu mức độ trung bình, lượng huyết sắc tố của BN tăng từ 74 g/l lên 102,3 g/l, ở nhóm BN thiếu máu mức độ nặng, lượng huyết sắc tố của BN tăng từ 52,1 g/l lên 101,5 g/l. Bilirubin gián tiếp và LDH không thay đổi đáng kể so với thời điểm trước truyền máu: bilirubin gián tiếp trước truyền máu là 34,7 µmol/l, sau truyền máu là 35,7 µmol/l và LDH trước truyền máu là 877,9 UI/l, sau truyền máu là 880 UI/l. Thể tích máu truyền trong một đợt điều trị chỉ có 506,5 ml. Không gặp BN nào có PƯTM cũng như sinh KTBT. **Kết luận:** Truyền máu hòa hợp KN nhóm máu cho BN thalassemia bước đầu là an toàn và hiệu quả.

SUMMARY

Background: Blood transfusion is one of the main treatment methods for thalassemia patients. However, multiple blood transfusions cause irregular antibodies leading to transfusion reactions and ineffective blood transfusion. The phenotype blood transfusion helps to reduce irregular antibodies rate of thalassemia patients. **Objectives:** Evaluation of phenotype blood transfusion results in thalassemia patients who were treated at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2011 - 2020. **Materials:** 142 thalassemia patients were typed some antigens of 7 blood group systems including ABO system, Rh (D, C, c, E, e), MNS (M, N, S, s, Mi^a), Kidd (Jk^a, Jk^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), Lewis (Le^a, Le^b), P1PK (P_1) then transfused

**Viện Huyết học – Truyền máu TW*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Thanh Nga
Email: hoangngahthnm@gmail.com
Ngày nhận bài: 11/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 13/8/2020
Ngày duyệt bài: 30/9/2020

phenotype blood units with these antigens. **Methods:** Cross-sectional descriptive study associated with clinical trials. Select phenotype blood units for patients then transfusion and evaluation of blood transfusion results through blood cells count, biochemical indexes at before and after transfusion as well as monitoring for irregular antibodies developement and transfusion reactions. **Results:** There were 2,881 phenotype blood units to be transfused to 142 thalassemia patients. The average hemoglobin level of patients after transfusion increased significantly compared to before transfusion: in patients with moderate anemia: the amount of hemoglobin increased from 74 g/l to 102,3 g/l, in patients with severe anemia: hemoglobin increased from 52,1 g/l to 101,5 g/l. Indirect bilirubin and LDH after transfusion did not change significantly compared to before transfusion: indirect bilirubin pre-transfusion was 34,7 µmol/l, post-transfusion was 35,7 µmol/l and LDH pre-transfusion was 877,9 UI/l, post-transfusion was 880 UI/l. The volume of blood transfused in a course of treatment was only 506,5 ml. There were not any patients with transfusion reactions or irregular antibodies. **Conclusions:** Phenotype blood transfusion for thalassemia patients is initially safe and effective.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Truyền máu là một trong những phương pháp điều trị chính cho bệnh nhân thalassemia. Tuy nhiên truyền máu nhiều lần là nguyên nhân sinh ra kháng thể bất thường dẫn đến phản ứng truyền máu và truyền máu không hiệu lực. Việc truyền máu hòa hợp các kháng nguyên nhóm máu ngoài hệ ABO là biện pháp hữu hiệu giúp giảm tỷ lệ sinh kháng thể bất thường ở bệnh nhân thalassemia. Chúng tôi tiến hành đề tài nhằm mục tiêu*: "Đánh giá kết quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên nhóm máu hồng cầu ở bệnh nhân thalassemia tại viện Huyết học – Truyền máu TW 2011 – 2020".*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu:

142 BN thalassemia được điều trị tại Viện HHTMTW từ 01/01/2011 – 30/4/2020 được xác định nhóm máu hệ ABO và 17 kháng nguyên của 6 hệ nhóm máu hồng cầu bao gồm hệ Rh (D, C, c, E, e), MNS (M, N, S, s, Mi^a), Kidd (Jk^a, Jk^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), Lewis (Le^a, Le^b), P1PK(P_1) và được thực hiện truyền máu hòa hợp các KN nhóm máu này.

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân thalassemia không có tiền sử truyền máu;
- Bệnh nhân thalassemia đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân không thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân;
- Bệnh nhân thalassemia có nghiệm pháp Coombs trực tiếp dương tính;
- Bệnh nhân không tuân thủ phác đồ truyền máu;
- Bệnh nhân mắc thêm các bệnh lý khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang kết hợp với can thiệp lâm sàng.
- Mẫu và cách chọn mẫu:

+ Chọn mẫu thuận tiện.

+ Cỡ mẫu:

Dựa vào công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{\Delta^2}$$

Trong đó: n: cỡ mẫu; p: tỉ lệ mắc từ một nghiên cứu trước tại 1 quần thể tương tự như

nghiên cứu này hoặc nghiên cứu của chính tác giả; Δ: khoảng sai lệch mong muốn giữa tỷ lệ thu được từ mẫu và tỷ lệ của quần thể; chọn Δ = 0,05; α: Mức ý nghĩa thống kê, $Z_{1-\alpha/2}$: hệ số tin cậy; giá trị Z thu được từ bảng Z ứng với giá trị α được chọn. Chọn α = 0,05 (khoảng tin cậy 95%), giá trị Z là 1,96. Dựa vào nghiên cứu của chính tác giả (2014) về tỷ lệ KTBT ở BN thalassemia tại Viện HHTMTW 2013 - 2014 là 9,7% [1]. Vì vậy cỡ mẫu tối thiểu của mỗi nhóm là 135 BN.

- Nội dung nghiên cứu:

+ Bước 1: Xác định nhóm máu hệ ABO và KN của một số hệ nhóm máu khác bao gồm: Hệ Rh, Lewis, hệ Kidd, MNS, Duffy, P1PK.

+ Bước 2: Lựa chọn các đơn vị máu để truyền cho bệnh nhân: Dựa trên thể tích máu dự trù của lâm sàng, dữ liệu của ngân hàng người hiến dự bị đã được xác định một số kháng nguyên của 9 hệ nhóm máu hồng cầu, đang được quản lý tại Viện Huyết học – Truyền máu TW, chọn số lượng người hiến máu có kháng nguyên phù hợp với bệnh nhân và huy động người hiến máu đến hiến máu. Người hiến máu được khám tuyển lâm sàng và thực hiện đầy đủ các xét nghiệm theo quy định của Thông tư 26 của Bộ Y tế. Các đơn vị máu truyền cho bệnh nhân đảm bảo lưu trữ dưới 7 ngày theo hướng dẫn của Liên đoàn Thalassemia thế giới [2].

+ Bước 3: Tiến hành các xét nghiệm hòa hợp miễn dịch truyền máu: định nhóm máu hệ ABO và Rh(D) của bệnh nhân, định nhóm máu hệ ABO của đơn vị máu, phản ứng hòa hợp ở 22°C, 37°C và AHG giữa huyết thanh của bệnh nhân và đơn vị khối hồng cầu của người cho theo hướng dẫn của Thông tư số 26/TT-BYT của Bộ Y tế [3].

+ Bước 4: Thực hiện truyền máu và đánh giá kết quả của truyền máu thông qua:

▪ Triệu chứng lâm sàng (phản ứng tán máu do truyền máu) của bệnh nhân tại thời điểm trước truyền máu, trong và sau khi truyền máu.

▪ Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, hóa sinh máu (bilirubin gián tiếp, LDH) tại thời điểm trước truyền máu và sau một đợt điều trị.

▪ Theo dõi sự hình thành KTBT bằng cách thực hiện xét nghiệm sàng lọc KTBT tại thời điểm mỗi lần BN vào viện và sau khi BN truyền KHC 7 ngày (nếu BN còn nằm viện), định danh KTBT (nếu xét nghiệm sàng lọc KTBT dương tính).

- Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của 2 nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu

Giới	n	Tỷ lệ (%)	p
Nam	78	54,9	> 0,05
Nữ	64	45,1	
Tổng	**142**	**100**	

Kết quả bảng 3.1 cho thấy bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 54,9% cao hơn bệnh nhân nữ là 45,1%, tuy nhiên sự khác biệt về giới không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.2. Đặc điểm thể bệnh của đối tượng nghiên cứu

Thể bệnh	n	Tỷ lệ (%)	p
α thalassemia	17	12	< 0,05
β thalassemia	38	26,8	
β thalassemia/HbE	87	61,2	
Tổng	**142**	**100**	

Kết quả bảng 3.2 cho thấy tỷ lệ BN α thalassemia, β thalassemia và β thalassemia/HbE lần lượt là 12%, 26,8%, 61,2%.

3.2. Kết quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên nhóm máu hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia

3.2.1. Kết quả lựa chọn đơn vị máu phù hợp kháng nguyên nhóm máu cho bệnh nhân thalassemia

Bảng 3.3. Số lượng đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên nhóm máu đã lựa chọn được cho bệnh nhân

Tổng số đơn vị máu đã lựa chọn được	Số đơn vị máu đã chọn được cho 1 BN		
	Trung vị	Ít nhất	Nhiều nhất
4.055	14,5	6	265

Đã lựa chọn được 4.152 đơn vị máu hòa hợp KN nhóm máu cho BN thalassemia, số đơn vị máu đã lựa chọn được cho 1 BN là 14,5 đơn vị, số đơn vị ít nhất lựa chọn được cho 1 BN là 6 đơn vị, số đơn vị nhiều nhất lựa chọn được cho một BN là 265 đơn vị (bảng 3.3).

Bảng 3.4. Tình hình chọn máu cho bệnh nhân theo số lượng kháng nguyên hòa hợp

	Số đơn vị máu hòa hợp			Tổng
	17/17 KN	16/17 KN	15/17 KN	
BN truyền máu hòa hợp hoàn toàn (n=91)	2.304			2.304
BN truyền máu hòa hợp không hoàn toàn (n=51)	1.597	96	58	1.751
Tổng (n=142)	**3.901**	**96**	**58**	**4.055**

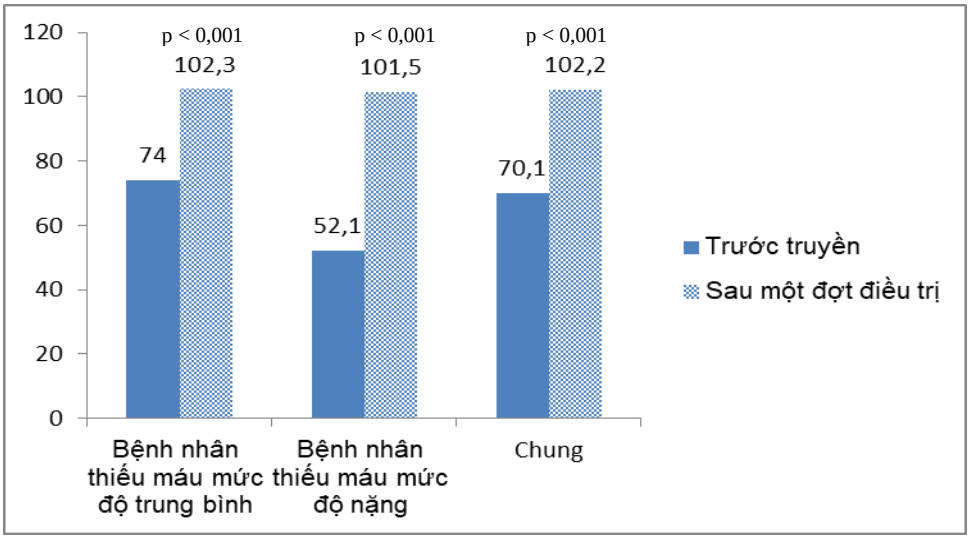
Kết quả bảng 3.4 cho thấy trong số 142 BN thalassemia được truyền máu hòa hợp KN nhóm máu, có 91 BN được truyền 2.304 đơn vị máu hòa hợp hoàn toàn (17/17 KN), 51 BN được truyền máu hòa hợp không hoàn toàn (1.597 đơn vị hòa hợp 17/17 KN, 96 đơn vị hòa hợp 16/17 BN và 58 đơn vị hòa hợp 15/17 KN).

3.2.2. Kết quả truyền đơn vị máu phù hợp kháng nguyên nhóm máu cho BN thalassemia

Bảng 3.5. Một số chỉ số hóa sinh của bệnh nhân ở thời điểm trước truyền máu và sau một đợt điều trị

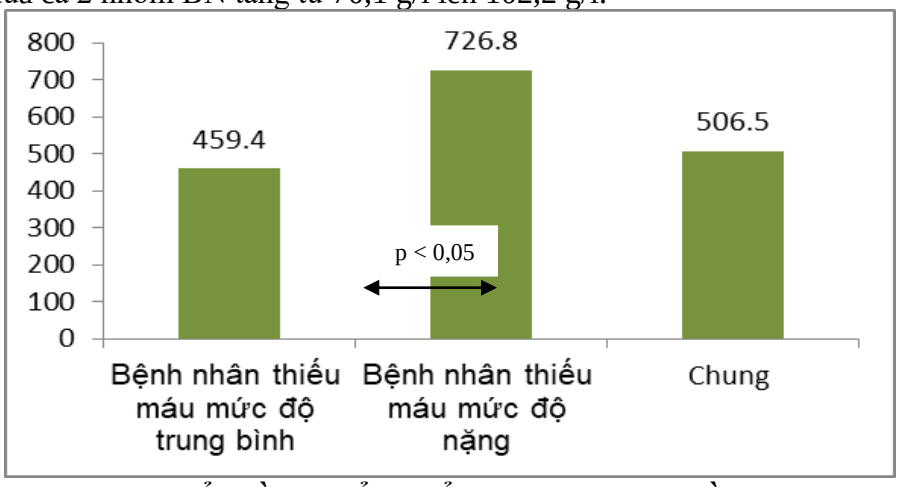
Chỉ số	Trước truyền ($\bar{X}$±SD)	Sau 1 đợt điều trị ($\bar{X}$±SD)	P
Bilirubin GT (µmol/l)	34,7 ± 21,0	35,7 ± 18,4	> 0,05
LDH (UI/l)	877,9 ± 488,7	880,0 ± 460,6	> 0,05

Kết quả bảng 3.5 cho thấy chỉ số bilirubin gián tiếp và LDH của bệnh nhân trước truyền máu đều tăng cao, cụ thể: bilirubin gián tiếp là 34,7 µmol/l và LDH là 877,9 UI/l. Sau khi truyền máu chỉ số bilirubin gián tiếp và LDH vẫn tăng cao nhưng không thay đổi đáng kể so với thời điểm trước truyền máu với lượng bilirubin sau truyền là 35,7 µmol/l và LDH sau truyền là 880 UI/l.



Biểu đồ 3.1. Sự thay đổi lượng huyết sắc tố ở bệnh nhân ở thời điểm trước truyền máu và sau một đợt điều trị

Biểu đồ 3.1 cho thấy ở nhóm BN thiếu máu mức độ trung bình, lượng huyết sắc tố của BN tăng có ý nghĩa thống kê từ 74 g/l lên 102,3 g/l. Ở nhóm BN thiếu máu mức độ nặng, lượng huyết sắc tố của BN tăng có ý nghĩa thống kê từ 52,1 g/l lên 101,5 g/l. Lượng huyết sắc tố trung bình của cả 2 nhóm BN tăng từ 70,1 g/l lên 102,2 g/l.



Biểu đồ 3.2. Tổng thể tích máu phải truyền trong một đợt điều trị của một bệnh nhân (ml)

Biểu đồ 3.2 cho thấy thể tích máu phải truyền cho một BN thiếu máu mức độ trung bình là 459,4 ml thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với BN thiếu máu mức độ nặng là 726,8 ml. Thể tích máu phải truyền trung bình của một BN trong một đợt điều trị là 506,5 ml.

Bảng 3.6. Phản ứng tan máu do truyền máu

Phản ứng tan máu	n	Tỷ lệ (%)
Có	0	0
Không	142	100

Kết quả bảng 3.6 cho thấy cả 142 bệnh nhân với 4.055 lượt truyền máu đều không có bệnh nhân nào có phản ứng tan máu do truyền máu.

Bảng 3.7. Tỷ lệ sinh kháng thể bất thường

BN sinh kháng thể bất thường	n	Tỷ lệ (%)
Có	0	0
Không	142	100

Kết quả bảng 3.7 cho thấy cả 142 bệnh nhân được truyền máu hòa hợp kháng nguyên nhóm máu hồng cầu, không có bệnh nhân nào sinh kháng thể bất thường.

Bảng 3.8. Sự sinh kháng thể bất thường liên quan đến kháng nguyên nhóm máu không hòa hợp

Kháng nguyên không hòa hợp	Số BN được truyền đơn vị không hòa hợp	Tổng số ĐV không hòa hợp	Số ĐV máu truyền cho 1 BN			Số BN sinh KTBT
			Trung bình	Ít nhất	Nhiều nhất	
M	5	10	2	1	4	0
N	11	30	2,7	1	9	0
Le^a	31	74	2,4	1	7	0
Le^b	30	78	2,6	1	7	0
P_1	7	9	1,3	1	2	0
Jk^a	5	5	1	1	1	0
Jk^b	2	2	1	1	1	0
Fy^b	1	1	1			0

Kết quả bảng 3.8 cho thấy mặc dù có một số BN được truyền máu không hòa hợp một số KN như M, N, Le^a, Le^b, P_1, Jk^a, Jk^b, Fy^b nhưng không có BN nào sinh KTBT

IV. BÀN LUẬN

Kết quả bảng 3.1 cho thấy BN nam chiếm tỷ lệ 54,9%, BN nữ là 45,1%, sự khác biệt về giới không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Điều này là do bệnh thalassemia là bệnh di truyền liên quan đến nhiễm sắc thể thường, không liên quan đến giới tính, do đó tỷ lệ nam, nữ bị bệnh là tương đương nhau.

Kết quả bảng 3.2 cho thấy BN α thalassemia chiếm tỷ lệ thấp nhất (12%), sau đó đến BN β thalassemia (26,8%) và cao nhất là BN β thalassemia/HbE (61,2%). Điều này hoàn toàn phù hợp với y văn thế giới: HbE là hemoglobin bất thường phổ biến nhất ở khu vực Đông Nam Á và tỷ lệ bệnh nhân β thalassemia/HbE ở khu vực Đông Nam Á lên đến hơn 50% [2].

Kết quả bảng 3.3, 3.4 cho thấy đã lựa chọn được 4.055 đơn vị máu hòa hợp KN nhóm máu cho BN thalassemia, số đơn vị

máu đã lựa chọn được cho 1 BN là 14,5 đơn vị, số đơn vị ít nhất lựa chọn được cho 1 BN là 6 đơn vị, số đơn vị nhiều nhất lựa chọn được cho một BN là 265 đơn vị (bảng 3.3). Trong số 142 BN thalassemia được truyền máu hòa hợp KN nhóm máu, có 91 BN được truyền 2.304 đơn vị máu hòa hợp hoàn toàn (17/17 KN), 51 BN được truyền máu hòa hợp không hoàn toàn (1.597 đơn vị hòa hợp 17/17 KN, 96 đơn vị hòa hợp 16/17 BN và 58 đơn vị hòa hợp 15/17 KN). Các KN không hòa hợp là kháng nguyên Le^a, Le^b của hệ Lewis, kháng nguyên M, N, S của hệ MNS, kháng nguyên P_1 của hệ P1PK và kháng nguyên Jk^a, Jk^b của hệ Kidd.

Tại thời điểm trước truyền máu, các BN đều có tình trạng thiếu máu mức độ trung bình và nặng. Sau truyền máu, tình trạng thiết máu của BN đã được cải thiện tốt, cụ thể: ở nhóm BN thiếu máu mức độ trung bình, lượng huyết sắc tố của BN tăng có ý nghĩa thống kê từ 74 g/l lên 102,3 g/l, ở nhóm BN thiếu máu mức độ nặng, lượng huyết sắc tố của BN tăng có ý nghĩa thống kê từ 52,1 g/l lên 101,5 g/l. Lượng huyết sắc tố trung bình của cả 2 nhóm BN tăng từ 70,1 g/l lên 102,2 g/l (biểu đồ 3.1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Vũ Đức Bình (2017) và Phạm Quang Vinh (2010) [4], [5].

Kết quả bảng 3.5 cho thấy chỉ số bilirubin gián tiếp và LDH của bệnh nhân trước truyền máu đều tăng cao, cụ thể: bilirubin gián tiếp là 34,7 µmol/l và LDH là 877,9 UI/l. Sau khi truyền máu chỉ số bilirubin gián tiếp và LDH vẫn tăng cao nhưng không thay đổi đáng kể so với thời điểm trước truyền máu với lượng bilirubin sau truyền là 35,7 µmol/l và LDH sau truyền là 880 UI/l. Điều nay chứng tỏ hồng cầu của người cho truyền vào cơ thể bệnh nhân không bị vỡ sau truyền máu.

Về thể tích máu truyền trong một đợt điều trị, biểu đồ 3.2 cho thấy thể tích máu phải truyền cho một BN thiếu máu mức độ trung bình là 459,4 ml thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với BN thiếu máu mức độ nặng là 726,8 ml. Thể tích máu phải truyền trung bình của một BN trong một đợt điều trị là 506,5 ml. Thể tích máu phải truyền cho bệnh nhân trong một đợt điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Phạm Quang Vinh (2010) [5]. Điều này chứng tỏ việc truyền máu hòa hợp KN nhóm máu hiệu quả hơn so với phương pháp truyền máu hòa hợp thông thường.

Kết quả bảng 3.6, 3.7, 3.8 cho thấy cả 142 BN được truyền máu hòa hợp một số KN nhóm máu đều không sinh thêm KTBT và không gặp BN nào có PƯTM kể cả những BN được truyền máu hòa hợp kháng nguyên M, N, Le^a, Le^b, P_1, Jk^a, Jk^b, Fy^b. Điều này được giải thích đây là những kháng nguyên có tính sinh miễn dịch thấp nên mặc dù được truyền máu không hòa hợp nhiều lần nhưng bệnh nhân vẫn không sinh KTBT tương ứng [6], [7].

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu và bàn luận, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Đã lựa chọn được 4.055 đơn vị máu phù hợp kháng nguyên nhóm máu để truyền cho 142 BN thalassemia (3.901 đơn vị máu hòa hợp hoàn toàn 17/17 KN, 96 đơn vị hòa hợp 16/17 BN và 58 đơn vị hòa hợp 15/17 KN), trung bình 1 BN được truyền 14,5 đơn vị máu.

- Truyền máu hòa hợp KN nhóm máu cho BN thalassemia bước đầu là an toàn và hiệu quả:

+ Sau truyền máu hòa hợp lượng huyết sắc tố trung bình của BN tăng có ý nghĩa thống kê so với trước truyền máu: ở nhóm BN thiếu máu mức độ trung bình, lượng huyết sắc tố của BN tăng từ 74 g/l lên 102,3 g/l, ở nhóm BN thiếu máu mức độ nặng, lượng huyết sắc tố của BN tăng từ 52,1 g/l lên 101,5 g/l.

+ Bilirubin gián tiếp và LDH không thay đổi đáng kể so với thời điểm trước truyền máu: bilirubin gián tiếp trước truyền máu là 34,7 µmol/l, sau truyền máu là 35,7 µmol/l và LDH trước truyền máu là 877,9 UI/l, sau truyền máu là 880 UI/l.

+ Thể tích máu truyền trong một đợt điều trị chỉ có 506,5 ml.

+ Không gặp BN nào có PƯTM cũng như sinh KTBT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hoàng Thị Thanh Nga (2014),** Nghiên cứu kháng thể bất thường hệ hồng cầu và kết quả bước đầu của truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên nhóm máu ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu TW (2013-2014), Luận văn thạc sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. **Cappellini, Cohen, Eleftherion (2007),** Guidelines for the clinical management of thalassemia (2nd), Thalassemia International Federation.
3. **Bộ Y tế (2013),** Thông tư số 26/TT-BYT, Hướng dẫn hoạt động truyền máu
4. **Vũ Đức Bình (2017),** Nghiên cứu phát hiện kháng thể bất thường bằng bộ panel hồng cầu của Viện Huyết học – Truyền máu TW để đảm bảo truyền máu có hiệu quả, Luận án tiến sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. **Phạm Quang Vinh, Phùng Thị Hồng Hạnh (2010),** Một số đặc điểm các thể bệnh và kết quả truyền máu ở bệnh nhân thalassemia được điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu TW năm 2009, Tạp chí Y học Việt Nam, **373**, 36-41.
6. **Henk Schonewille (2008),** Red blood cell alloimmunization after blood transfusion, Leiden University.
7. **28. Giblett ER (1961),** A critique of the theoretical hazard of inter vs. intra-racial transfusion, Transfusion, 14, 233-238.

NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH NHIỄM HBV, HCV, HIV VÀ GIANG MAI BẰNG KỸ THUẬT MIỄN DỊCH VÀ NAT Ở NHỮNG NGƯỜI HIẾN MÁU TÌNH NGUYỆN THUỘC TRUNG TÂM TRUYỀN MÁU KHU VỰC HUẾ TỪ 2015 - 2019

Đoàn Thành*, Đồng Sĩ Sằng*,
Thái Hồng Chuyên*, Hoàng Đại Quốc*, Trương Quốc Phong*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sàng lọc các tác nhân gây bệnh rất cần thiết để có được các chế phẩm máu an toàn phục vụ cho điều trị người bệnh.

Mục tiêu: Khảo sát tình hình nhiễm HBV, HCV, HIV và giang mai trong 5 năm của người hiến máu tình nguyện có bổ sung kỹ thuật NAT thuộc Trung tâm truyền máu khu vực Huế.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu trên 202.479 người HMTN tại Trung tâm truyền máu khu vực Huế từ tháng 8/2015 đến tháng 12/2019. Sàng lọc HBV, HCV, HIV và giang mai qua 2 bước: **1)** sử dụng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang (CMIA) hoặc ELISA, **2)** tất cả những mẫu âm tính với CMIA hoặc ELISA sẽ được tiếp tục sàng lọc bằng NAT.

Kết quả: Trong 202.479 mẫu máu của những người HMTN được sàng lọc bằng xét nghiệm CMIA hoặc ELISA có 1.222 mẫu dương tính, trong đó có 885 mẫu dương tính với HBV chiếm tỷ lệ 0,44%, 118 mẫu dương tính với HCV chiếm 0,06%, 20 mẫu dương tính với HIV chiếm 0,01% và 199 mẫu dương tính với giang mai chiếm 0,1%. Trong 201.456 mẫu máu âm tính với kỹ thuật ELISA hoặc CMIA được sàng lọc bổ sung bằng NAT, có 180 mẫu dương tính NAT bao gồm 173 mẫu dương tính với HBV chiếm tỷ lệ 0,086%; 6 mẫu dương tính với HCV chiếm 0,003% và 1 mẫu dương tính với HIVchiếm 0,0001%.

Kết luận: Nhìn chung tình hình nhiễm các bệnh HBV, HCV, HIV và giang mai trong 5 năm ở những người HMTN tại Trung tâm truyền máu khu vực Huế vẫn ổn định trong giới hạn thấp.

Từ khóa: Hiến máu tình nguyện, HBV, HCV, HIV, giang mai và NAT.

SUMMARY

RESEARCH ON HBV, HCV, HIV AND SYPHILIS INFECTION BY SEROLOGICAL TEST AND NAT OF VOLUNTARY BLOOD DONORS AT HUE REGIONAL BLOOD TRANSFUSION CENTER FROM 2015 - 2019

Background: Screening transfusion - transmitted infection plays an important role in blood safety for patients.

Objectives: To investigate the 5 - year infection rate of hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), human immunodeficiency virus (HIV) by supplemental NAT and syphilis in voluntary blood donors (VBD) at Hue regional blood transfusion center.

Methods: This retrospective study was conducted in 202,479 VBD at Hue Regional Blood Transfusion Center from August 2015 to December 2019. The screening of HBV, HCV and HIV was composed of 2 steps: **1)** all blood samples of VBD were screened by serological tests including CMIA or ELISA, **2)** all blood samples with negative CMIA or ELISA results

**Bệnh viện TW Huế*
Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Thành
Email: thanhdoankt70@gmail.com
Ngày nhận bài: 31/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 01/9/2020
Ngày duyệt bài: 15/9/2020

would be continued to screen in the second time by NAT.

Results: Among 202,479 blood samples screened by CMIA or ELISA, there were 1,222 positive samples with CMIA or ELISA in which 885 samples positive with HBV accounted for 0.44%; 118 HCV positive samples reached 0.06%; 20 HIV positive samples were 0.01% and 199 syphilis positive samples accounted for 0.1%; Among 201.456 negative samples with ELISA or CMIA, there were 180 negative samples with NAT including 173 HBV positive samples (0.086%), 6 HCV positive samples (0,003%), and 1 HIV positive sample (0,0001%).

Conclusion: In general, the 5 - year infection rate of HBV, HCV, HIV and syphilis was maintained at low percentage in VBD at Hue regional blood transfusion center.

Key words: Voluntary blood donors, HBV, HCV, HIV, syphilis and NAT

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù truyền máu là một phương thức trị liệu hiệu quả nhưng truyền máu còn có thể gây cho người nhận máu những tai biến với nhiều mức độ khác nhau, trong đó có việc lây truyền các bệnh lây qua đường máu [7].

Hiện nay, để sàng lọc 3 tác nhân vi rút HBV (hepatitis B virus), HCV (hepatitis C virus), HIV (human immunodeficiency virus) và giang mai ở người hiến máu, ngoài việc sử dụng các kỹ thuật xét nghiệm thường quy như nghiệm pháp miễn dịch gắn enzyme (ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay), hóa phát quang, điện hóa phát quang (CMIA: chemiluminescent microparticle immuno assay).. nhiều ngân hàng máu trên thế giới đã bổ sung kỹ thuật xét nghiệm NAT (nucleic acid test) để phát hiện sớm hơn tình trạng nhiễm 3 loại vi rút trên nhờ đó đã rút ngắn hơn nữa giai đoạn cửa sổ người nhiễm vi rút viêm gan B xuống còn khoảng14,1 ngày, ở người nhiễm vi rút viêm gan C xuống còn khoảng 1,3 ngày và ở người nhiễm vi rút HIV còn khoảng 2,9 ngày [12] [14].

Từ tháng 8 năm 2015, Trung tâm Truyền máu khu vực Huế đã bắt đầu triển khai kỹ thuật xét nghiệm NAT để bổ sung cho việc sàng lọc thường quy các đơn vị máu. Vì vậy, để đánh giá hiệu quả sàng lọc các loại vi rút trên sau khi bổ sung xét nghiệm NAT ở những người hiến máu tình nguyện (HMTN) tại Trung tâm truyền máu khu vực Huế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Khảo sát tình hình nhiễm HBV, HCV, HIV và giang mai của người hiến máu tình nguyện có bổ sung kỹ thuật NAT thuộc Trung tâm truyền máu khu vực Huế từ 2015-2019.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

202.479 người HMTN đủ sức khỏe hiến máu tại Trung tâm truyền máu khu vực Huế từ tháng 8 /2015 đến 12/2019. Với tiêu chuẩn chọn là những người tham gia hiến máu tình nguyện có độ tuổi từ 18 – 60 và được sàng lọc test nhanh HBsAg âm tính.

2.2. Phương pháp nghiên cứu. Phương pháp hồi cứu.

Các biến số nghiên cứu bao gồm tuổi (phân thành 3 nhóm: 18 - 25, 26 - 40, 41 - 60 tuổi), giới, nghề nghiệp, địa phương, hiến máu lần đầu hoặc nhắc lại,

Kết quả sàng lọc miễn dịch gồm sàng lọc HBV, HCV, HIV bằng kỹ thuật CMIA và NAT; giang mai bằng kỹ thuật ELISA.

2.3. Phương tiện nghiên cứu

Mẫu thử

- Gồm 1 ống 3ml và 1 ống 6ml máu chống đông của người HMTN.

Trang thiết bị

- Bộ sinh phẩm xét nghiệm HBV (Phát hiện kháng nguyên), HCV và HIV (phát hiện kháng nguyên / kháng thể) của hãng ABBOTT bằng kỹ thuật hóa phát quang miễn dịch (CMIA) trên dàn máy tự động ARCHITECT i2000SR - Mỹ.

- Bộ sinh phẩm xét nghiệm giang mai sử dụng nguyên lý ELISA bằng kít Syphilis Screen Recombinant của Italy chạy trên máy ETIMAX - Đức.

- Bộ sinh phẩm xét nghiệm NAT Cobas Taqscreen MPX Test, phiên bản 2.0 của hãng Roche (phát hiện đồng thời DNA của HBV, RNA của HCV và HIV-1/2) và hệ thống máy xét nghiệm NAT tự động Roche S201 - Thụy Sỹ.

2.4. Quy trình sàng lọc máu

- Những người HMTN lần đầu sẽ được sàng lọc bằng test nhanh viêm gan B, nếu kết quả test nhanh viêm gan B âm tính sẽ được hiến máu. Đối với những người HMTN trong vòng 1 năm trở lại sẽ không xét nghiệm test nhanh viêm gan B.

- Tất cả những đơn vị máu hiến sẽ được sàng lọc qua 2 bước:

+ Bước 1: sàng lọc 4 tác nhân HBV, HCV, HIV và giang mai bằng kỹ thuật CMIA/ELISA cho tất cả các mẫu máu của người HMTN.

+ Bước 2: tất cả những mẫu có kết quả âm tính với kỹ thuật trên sẽ được tiếp tục xét nghiệm bằng kỹ thuật NAT: một test được pool 6 mẫu phát hiện đồng thời DNA của HBV, RNA của HCV và HIV-1/2. Nếu test pool 6 dương tính sẽ được xét nghiệm lại từng mẫu để xác định dương tính với 3 loại vi rút trên.

2.5. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng phầm mền SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố theo giới tính

Giới	n	Tỷ lệ (%)	p
Nam	120.601	59,56	<0,05
Nữ	81.878	40,44	
Tổng	**202.479**	**100**	

Nhận xét: Tỷ lệ hiến máu của nam (59,56%) cao hơn nữ (40,44%), p<0,05.

Bảng 3.2. Phân bố theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	n	Tỷ lệ (%)	p
18-25	104.773	51,74	<0,05
26-40	76.973	38,02	
41-60	20.733	10,24	
Tổng	**202.479**	**100**	

Nhận xét: Nhóm tuổi 18-25 có tỷ lệ hiến máu cao nhất (51,74%), nhóm tuổi 41-60 có tỷ lệ hiến máu thấp nhất (10,24%)

Bảng 3.3. Phân bố theo khu vực

Tỉnh	n	Tỷ lệ (%)	p
Quảng Bình	44.079	21,77	<0,05
Quảng Trị	47.051	23,24	
TT Huế	111.349	54,99	
Tổng	**202.479**	**100**	

Nhận xét: TT Huế có tỷ lệ hiến máu cao hơn Quảng Bình và Quảng Trị.

3.2. Kết quả sàng lọc miễn dịch HBV, HCV và HIV

Bảng 3.4. Tỷ lệ xét nghiệm sàng lọc miễn dịch dương tính theo giới

Vi rút / Giới	HBV(+)		HCV(+)		HIV(+)		Giang mai(+)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nam (n=120.601)	557	0,46	88	0,07	15	0,01	131	0,11
Nữ (n=81.878)	328	0,40	30	0,04	5	0,01	68	0,08
Tổng (n=202.479)	885	0,44	118	0,06	20	0,01	199	0,10
p	<0,05		<0,05				>0,05	

Nhận xét: Nam giới tỷ lệ dương tính với HBV, HCV, HIV và giang mai đều cao hơn nữ giới.

Bảng 3.5. Tỷ lệ xét nghiệm sàng lọc miễn dịch dương tính theo nhóm tuổi

Vi rút / Nhóm tuổi	HBV(+)		HCV(+)		HIV(+)		Giang mai(+)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
18-25 (n=104.773)	315	0,30	53	0,05	14	1,01	62	0,06
26-40 (n=76.973)	379	0,49	41	0,05	4	0,01	75	0,10
41-60 (n=20.733)	191	0,92	24	0,12	2	0,01	62	0,30
Tổng (n = 202.479)	885	0,44	118	0,06	20	0,01	119	0,10
p	<0,05		<0,05		<0,05		<0,05	

Nhận xét: Nhóm tuổi 18-25 tỷ lệ dương tính HBV thấp nhất (0,30%) và tỷ lệ dương tính HIV cao nhất (1,01%).

Bảng 3.6. Tỷ lệ xét nghiệm sàng lọc miễn dịch dương tính theo nhóm người hiến máu

Vi rút / Hiến máu	HBV(+)		HCV(+)		HIV(+)		Giang mai(+)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Lần đầu (n=64.980)	483	0,74	68	0,10	8	0,01	89	0,14

Lặp lại (n=137.499)	402	0,29	50	0,04	12	0,01	110	0,08
Tổng (n=202.479)	885	0,44	118	0,06	20	0,01	199	0,10
p	<0,05		<0,05		-		<0,05	

Nhận xét: nhóm người hiến máu lần đầu tỷ lệ dương tính HBV, HCV cao theo thứ tự (0,74%), (0,10%).

Bảng 3.7. Tỷ lệ xét nghiệm sàng lọc miễn dịch dương tính theo địa phương

Vi rút / Tỉnh	HBV(+)		HCV(+)		HIV(+)		Giang mai(+)	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
T Thiên Huế (n =111.349)	428	0,38	51	0,05	11	0,01	99	0,09
Quảng Bình (n =44.079)	213	0,48	34	0,08	7	0,02	50	0,11
Quảng Trị (n = 47.051)	244	0,52	39	0,08	2	0,00	50	0,11
Tổng (n= 70.370)*	885	0,44	118	0,06	20	0,01	199	0,10
p	<0,05		>0,05		-		>0,05	

Nhận xét: tỷ lệ dương tính HBV ở Quảng Trị cao nhất (0,52%).

Bảng 3.8. Tỷ lệ sàng lọc miễn dịch dương tính hằng năm

	2015		**2016**		**2017**		**2018**		**2019**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
HBV	181	0,51	214	0,54	133	0,33	184	0,43	173	0,40
HCV	21	0,06	26	0,07	20	0,05	21	0,05	30	0,07
HIV	0	0	1	0,00	1	0,00	6	0,01	12	0,03
GIANG MAI	16	0,04	43	0,11	51	0,13	41	0,10	48	0,11

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm HBV, HCV, HIV và giang mai trong 5 năm vẫn ở mức thấp, tuy nhiên tỷ lệ nhiễm HBV vẫn cao hơn các bệnh khác.

Bảng 3.9. Tỷ lệ sàng lọc NAT dương tính hằng năm

	2015		**2016**		**2017**		**2018**		**2019**	
	n= 35.672	**%**	**n= 39.904**	**%**	**n= 40.303**	**%**	**n= 42.883**	**%**	**n= 43.171**	**%**
HBV	12	0,034	50	0,130	36	0.089	36	0,084	39	0.089
HCV	1	0,003	3	0,010	2	0,005	0	0,000	0	0,000
HIV	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0.000	1	0,002

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm HBV vẫn chiếm tỷ lệ cao khi bổ sung xét nghiệm NAT qua 5 năm.

Bảng 3.10. Tổng hợp kết quả sàng lọc miễn dịch và NAT

Xét nghiệm / Vi rút	ELISA/CMIA (n = 202.479)		NAT (n = 201.456)		Tổng (n = 202.479)	
	n	%	n	%	n	%
HBV(+)	885	0,44	173	0,086	1058	0,526
HCV(+)	118	0,06	6	0,003	124	0,063
HIV(+)	20	0,010	1	0,0001	21	0,010
Giang mai	199	0,10	-	-	199	0,10

Nhận xét: Nhờ bổ sung xét nghiệm NAT nên phát hiện thêm một tỷ lệ các trường hợp HBV, HCV, HIV không phát hiện được bằng xét nghiệm miễn dịch.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu. Trong khoảng thời gian từ 8/2015 đến 12/2019 có 202.479 người HMTN tại Trung tâm truyền máu khu vực Huế. Tỷ lệ nam (59,76**%)** cao hơn nữ (40,44**%)** với p < 0,05.

Tỷ lệ nam cao hơn nữ của chúng tôi phù hợp với tác giả Mai Văn Tư và cộng sự tại Tỉnh Thái Bình năm 2016 là nam 52,97% và nữ là 47,03% [8]. Tỷ lệ người hiến máu nữ thấp hơn nam vì có thể bị trì hoãn hiến máu trong thời gian mang thai, cho con bú và trong thời gian kinh nguyệt.

4.2. Kết quả sàng lọc HBV, HCV, HIV và giang mai

Trung tâm truyền máu khu vực Huế đã và đang áp dụng xét nghiệm sàng lọc test nhanh HBsAg cho tất cả những người hiến máu lần đầu tại các điểm hiến máu của trung tâm. Bên cạnh đó, công tác vận động tuyên truyền HMTN của trung tâm đã góp phần tăng tỷ lệ người hiến máu nhắc lại. Nhờ vậy, tỷ lệ phát hiện các tác nhân HBV, HCV và HIV ở những người HMTN ngày càng giảm.

Trong 202.479 mẫu máu xét nghiệm sàng lọc HBV, HCV, HIV và giang mai bằng phương pháp huyết thanh học, tỷ lệ nhiễm HBV là 885 (0,44%), HCV 118 (0,06%) và HIV 20 (0,01%) và giang mai 199 (0,10%). Tỷ lệ nhiễm HBV, HCV, HIV và giang mai trong nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả của tác giả Vũ Thùy An năm 2009-2011 (6,66%), (0,87%), (0,52%) và (0,21%)[(1)], tác giả Lê Thị Hương tại Hòa Bình năm 2007-2012 (2,9%), (0,4%), (0,05%) và (0,1%)[(5)], tác giả Mai Văn Tư tại Tỉnh Thái Bình năm 2011-2016 (3%), (0,47%), (0,02%)[(8)], tác giả Bạch Khánh Hòa tại Viện huyết học truyền máu TW năm 2009-2011 (0,02%), (0,16%), (0,02%) và (0,02%)[(4)] tác giả Bridon M và cộng sự tại Malawi Blood Transfution 2011-2015 (3,6%), (1,0%), (1,9%) và (2,6%) [(10)], tác giả Bruna J và cộng sự tại Nam Brazil 2011-2016 (0,63%), (0,02%), (0,05%) và (0,13%)[(11)], tác giả Elias S và cộng sự tại Bahir Dar của Ethiopia 2014-2018 (3,9%), (0,6%), (0,5%) và (1,2%)[(13)]

+ Qua nghiên cứu này tỷ lệ dương tính HBV với kỹ thuật sàng lọc CMIA ở nam là 557 (0,28%) không khác biệt về mặt thống kê so với nữ giới 328 (0,16%) với p>0,05. Tỷ lệ dương tính với HCV với kỹ thuật sàng lọc CMIA ở nam là 88 (0,07%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nữ giới 30 (0,04%) với

(p<0,05). Chúng tôi chưa tìm được các nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ để tỷ lệ dương tính HCV nam cao hơn nữ. Nên chỉ ghi nhận là tỷ lệ dương tính HCV của nam cao hơn nữ và điều này cần phải được nghiên cứu thêm. Tỷ lệ dương tính với HIV với kỹ thuật sàng lọc CMIA ở nam là 15 (0,01%) tương đương và không có ý nghĩa thống kê so với nữ giới 5 (0,01%) với (p<0,05). Tỷ lệ dương tính với giang mai với kỹ thuật sàng lọc ELISA ở nam là 131 (0,11%) cao hơn và không có ý nghĩa thống kê so với nữ giới 68 (0,008%).

+ Tỷ lệ dương tính HBV và HCV ở người hiến máu nhóm tuổi từ 18-25 là thấp nhất so với nhóm tuổi từ 26-40 và nhóm tuổi 41-60 và có sự khác biệt về ý nghĩa thống kê với p<0,05. Tỷ lệ dương tính HBV và HCV ở nhóm tuổi từ 41-60 cao nhất theo thứ tự (0,92%), (0,12%), kết quả này phù hợp với nghiên cứu tác giả Mai Văn Tư tại Tỉnh Thái Bình năm 2011-2016 là nhóm người hiến máu trong độ tuổi 41-60 có HBV và HCV chiếm tỷ lệ cao nhất (2,5%), (0,5%)[8]. Điều này có thể lý giải do nhóm tuổi từ 18-25 là học sinh - sinh viên nên hầu hết trong độ tuổi này đều được tiêm phòng vắc xin HPV đầy đủ. Tỷ lệ dương tính HIV ở người hiến máu nhóm tuổi từ 18-25 là cao nhất so với nhóm tuổi từ 26-40 và nhóm tuổi 41-60 kết quả này phù hợp với nghiên cứu tác giả Mai Văn Tư tại Tỉnh Thái Bình năm 2011-2016 là chiếm tỷ lệ cao (0,03%)[8]. Tỷ lệ dương tính giang mai ở người hiến máu nhóm tuổi 41-60 chiếm tỷ lệ cao nhất (0,30%).

+ Tỷ lệ dương tính HBV ở nhóm hiến máu lần đầu 483 (0,38%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm hiến máu nhắc lại 402(0,29%) với p < 0,05. Điều này có thể do khả năng phát hiện test nhanh không đủ nhạy bằng CMIA. Hơn nữa, tỷ lệ nhiễm mới ở những người hiến máu nhắc lại thường thấp hơn có thể do họ đã hiểu về nguy cơ lây truyền các bệnh lây qua đường máu nên biết đề phòng nguy cơ lây nhiễm các bệnh này… Tỷ lệ dương tính HCV ở nhóm hiến máu lần đầu 68 (0,10%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm hiến máu nhắc lại 50 (0,04%) với p<0,05. Điều này có thể do chúng tôi không sàng lọc trước bằng test nhanh anti HCV nên kết quả dương tính HCV ở người hiến máu tình nguyện lần đầu có thể vì thế cao hơn ở nhóm hiến máu lặp lại. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả của Nguyễn Thị Thanh Dung nghiên cứu ở những người HMTN tại viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2013-2014 có tỷ lệ hiến máu lần đầu dương tính với 1,61% và tỷ lệ những người hiến máu nhắc lại là 0,57%[2]. Tỷ lệ dương tính HIV ở nhóm hiến máu lần đầu 8 (0,01%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm hiến máu nhắc lại 12 (0,01%) với p<0,05. Tỷ lệ này chúng tôi chỉ ghi nhận và cần được nghiên cứu thêm. Tỷ lệ dương tính giang mai ở nhóm hiến máu lần đầu 89 (0,14%) cao hơn nhóm hiến máu nhắc lại 110 (0,08%).

+ Tỷ lệ dương tính HBV ở Quảng Trị cao hơn (0,52%) có ý nghĩa thống kê so với Quảng Bình (0,48%) và Thừa Thiên Huế (0,38%) với p<0,05. Tỷ lệ dương tính ở Quảng trị cao có thể lý giải là do số lượng người hiến máu lần đầu ở Quảng Trị cao nên tỷ lệ sàng lọc dương tính cao hơn như đã trình bày ở phần trên.

4.3. Kết quả sàng lọc HBV, HCV và HIV bằng kỹ thuật NAT

Trong 201.456 mẫu âm tính với CMIA/ELISA, được tiếp tục xét nghiệm bằng kỹ thuật NAT, chúng tôi đã phát hiện thêm 180 mẫu dương tính, trong đó có 173 mẫu dương tính với HBV chiếm tỷ lệ 0,086%, 6 mẫu dương tính với HCV chiếm 0,003% và 1 dương tính với HIV chiếm tỷ lệ 0,0001%. Tỷ lệ dương tính với HBV có phần thấp hơn so với tỷ lệ của tác giả Phạm Lê Nhật Minh và cộng sự tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy năm 2016 là 0,13%[6] và cao hơn so với tỷ lệ của tác giả Phan Nguyễn Thanh Vân và cộng sự tại Bệnh viện truyền máu huyết học Thành phố Hồ Chí Minh năm 2015 là 0,096%[9]. Tỷ lệ HBV của chúng tôi khác với các tác giả trên có lẽ liên quan đến tỷ lệ nhiễm HBV của khu vực. Điều này cần được tiếp tục nghiên cứu thêm.

4.4. Kết quả sàng lọc HBV, HCV và HIV sau khi bổ sung kỹ thuật NAT

Tổng hợp kết quả sàng lọc trên toàn mẫu (bảng 3.10) cho thấy: trong 202.479 mẫu xét nghiệm sàng lọc HBV, HCV, HIV và giang mai bằng kỹ thuật ELISA/CMIA có 1.222 mẫu dương tính với tỷ lệ lần lượt là 0,44%, 0,06%, 0,001% và 0,1%. Kết quả dương tính với các bệnh HBV, HCV và HIV cũng nằm trong giới hạn thấp < 1%, thấp hơn so với kết quả của Phạm Tuấn Dương tại viện Huyết học Truyền máu trung ương năm 2012-2013 là 0,94%, 0,33%, 0,12%[3] và kết quả của Phạm Lê Nhật Minh tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy là 1,55%, 0,5%, 0,31%[6].

Trong 201.456 mẫu âm tính với ELISA/CMIA, được tiếp tục xét nghiệm bằng kỹ thuật NAT, chúng tôi đã phát hiện thêm 180 mẫu dương tính, trong đó có 173 mẫu dương tính với HBV chiếm tỷ lệ 0,086%, 6 mẫu dương tính với HCV chiếm 0,003% và 1 mẫu dương tính với HIVchiếm 0,0001%. Tỷ lệ dương tính với HBV này có phần thấp hơn so với tỷ lệ của tác giả Phạm Lê Nhật Minh và cộng sự tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy năm 2016 là 0,13%[6] và cao hơn so với tỷ lệ của tác giả Phan Nguyễn Thanh Vân và cộng sự tại Bệnh viện truyền máu huyết học Thành phố Hồ Chí Minh năm 2015 là 0,096%[9]. Tỷ lệ HBV của chúng tôi khác với các tác giả trên có lẽ liên quan đến tỷ lệ nhiễm HBV của khu vực.

Với kết quả áp dụng bổ sung xét nghiệm sàng lọc NAT chúng tôi đã phát hiện thêm 180 trường hợp dương tính với HBV, HCV và HIV. Kỹ thuật NAT đã giúp phát hiện sớm hơn những trường hợp nhiễm các vi rút trên trong giai đoạn cửa sổ hoặc một số trường hợp nhiễm HBV thể ẩn. Do điều kiện nghiên cứu, chúng tôi chưa thể tiếp tục nghiên cứu và xét nghiệm theo dõi đầy đủ về các trường hợp có kết quả NAT dương tính. Tuy nhiên, kết quả này đã giúp phát hiện thêm một số trường hợp mà kết quả sàng lọc thường quy bằng CMIA không phát hiện được. Như vậy, việc áp dụng kỹ thuật sàng lọc NAT đã góp phần hơn nữa vào việc bảo đảm an toàn truyền máu.

Tổng hợp kết quả nghiên cứu trong 5 năm chúng tôi nhận thấy tỷ lệ nhiễm các bệnh HBV, HCV, HIV và giang mai vẫn ở trong giới hạn thấp. Đồng thời, việc bổ sung XN NAT cũng góp phần phát hiện thêm một số trường hợp nữa có thể giai đoạn cửa sổ hoặc thể ẩn HBV và HCV… Nhìn chung, tỷ lệ nhiễm các bệnh trên qua từng năm trong 5

năm vẫn duy trì ở tỷ lệ thấp (Bảng 3.8) có thể nhờ việc áp dụng sàng lọc bằng test nhanh HBV trước khi hiến máu, tỷ lệ nhiễm HCV và HIV trong khu vực còn thấp. Đặc biệt, tỷ lệ hiến máu nhắc lại cao (67% - bảng 3.6) nên cũng góp phần vào giảm tỷ lệ nhiễm bệnh ở những người hiến máu tình nguyện tại Trung tâm.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ dương tính chung về HBV, HCV, HIV và giang mai ở những người HMTN tại Trung tâm truyền máu khu vực Huế theo thứ tự là 0,526%, 0,063%, 0,010%, 0,1% trong đó:

Tỷ lệ xét nghiệm sàng lọc bằng kỹ thuật CMIA/ELISA có kết quả dương tính với HBV, HCV, HIV và giang mai có thứ tự lần lượt là 0,44%, 0,06%, 0,010% 0,100%.

Tỷ lệ xét nghiệm bằng kỹ thuật NAT dương tính với HBV là 0,086%, HCV là 0,003% và HIV là 0,0001%.

Nhìn chung, tình hình nhiễm các bệnh HBV, HCV, HIV và giang mai trong 5 năm ở những người HMTN tại Trung tâm truyền máu khu vực Huế vẫn ổn định trong giới hạn thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Vũ Thùy An, Phạm Ngọc An, Trần Văn Bảo, Nguyễn Trường Sơn** (2012). "Tình hình sàng lọc các bệnh nhiễm trùng qua đường máu ở người hiến máu tình nguyện khu vực Đông - Nam bộ tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy từ 2009 - 2011". Tạp chí y học Việt Nam tháng 8 - Số đặc biệt/2012. Trang 272-279.
2. **Nguyễn Thị Thanh Dung** (2015). "Nghiên cứu sàng lọc vi rút HBV, HVC và HIV ở người hiến máu tại viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2013-2014". Luận văn Thạc sĩ Trường Đại học khoa học tự nhiên - Đại học quốc gia Hà Nội.
3. **Phạm Tuấn Dương, Nguyễn Thị Thanh Dung, Trần Vân Chi, Trần Thúy Lan, Đỗ Thị Hiền, Nguyễn Thị Hương, Trần Quang Nhật, Hoàng Văn Phương** (2014). "Kết quả xét nghiệm sàng lọc HBV, HCV, HIV, Giang mai ở người hiến máu tại viện Huyết học - Truyền máu TW năm 2012-2013". Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tạp chí y học tháng 10 - Số đặc biệt/2014, trang 45-59.
4. **Bạch Khánh Hòa, Phạm Tuấn Dương, Trần Vân Chi, Trần Thúy Lan, Trần Quang Nhật, Hoàng Văn Phương** (2012). " Kết quả sàng lọc HBsAg, Kháng thể HCV, Kháng nguyên-kháng thể HIV, giang mai trên đối tượng người hiến máu tại viện huyết học truyền máu TW (2009-2011)". Tạp chí y học Việt Nam tháng 8 - Số đặc biệt/2012, trang 441- 445.
5. **Lê Thị Hương, Trương Quý Dương** (2012). " Kết quả sàng lọc kháng thể HIV, kháng thể HCV, HBsAg, giang mai và sốt rét ở người hiến máu tình nguyện tại bệnh viện đa khoa Tỉnh Hòa Bình (3/2007-3/2012)". Tạp chí y học Việt Nam tháng 8 - Số đặc biệt/2012. Trang 286-291.
6. **Phạm Lê Nhật Minh, Nguyễn Thúy Hương, Trần Văn Bảo, Nguyễn Trường Sơn, Phan Thị Mỹ Kim, Nguyễn Thị Kiều, Trần Nhựt Điền, Trần Thị Phương Thu, Nguyễn Quốc Bình (2016).** "Đánh giá hiệu quả kỹ thuật xét nghiệm Nucleic acid (NAT) đối với HBV, HCV và HIV ở người hiến máu tình nguyện tại trung tâm truyền máu Chợ Rẫy- Bệnh viện Chợ Rẫy tp HCM". Tạp chí y học Việt Nam số đặc biệt, trang 102-109.

7. **Đỗ Trung Phấn** (2012). Truyền máu hiện đại cập nhật và ứng dụng trong điều trị.Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam.
8. **Mai Văn Tư, Bạch Khánh Hòa, Đặng Thị Thu Hằng** (2018). " Nghiên cứu kết quả sàng lọc HIV, HBV, HCV ở người hiến máu tại Tỉnh Thái Bình từ 2011 - 2016". Tạp chí y học Việt Nam tháng 5 - Số đặc biệt/2018. Trang 86 - 92.
9. **Phan Nguyễn Thanh Vân, Hoàng Thị Tuệ Ngọc, Nguyễn Châu Trưởng, Nguyễn Thị Như Nguyệt, Phù Chí Dũng** (2015). "Bước đầu triển khai kỹ thuật NAT trong sàng lọc máu để phát hiện HIV, HCV và HBV tại bệnh viện Truyền máu Huyết học". Tạp chí y học Tp Hồ Chí Minh số 4/2015, trang 373-376.
10. **Bridon M'baya, Vincent jumbe, Vincent Samuel, Robert M'bwana, Charles Mangani** (2019). "Seroprevalence and trends in transfusion transmissible infection among voluntary non-remunerated blood donors at the Malawi Blood Transfusion Service-a time trend study". Malawi Medical Joumal 31 (2): 118-125.
11. **Bruna Jaques**.. (2019). " Profile of blood donations with a positive serology in Southern Brazil". Hematol Transfus Cell Ther. 2020: 42(2): 129-133.
12. **Decary R., Germain M., Poulin M** (2000), "A stepwise strategy for implementing universal screening of blood donors for HCV by nucleic acid testing (NAT)", Vox Sanguinis, 78(1), pp. 432-445.
13. **Elias S, Waslhun T, Iyasu M, Mikru S** (2019). "Sero-prevanlence and trends of transfusion -transmissible infection among blood donors at Bahir Dar district blood bank, nothwest Ethiopya: A four year retrospective study ". Plos One 14(4): e0124755.
14. **Weusten J, Vermeulen M, van Drimmelen H, Lelie N**,(2011). Refinement of a viral transmission risk model for blood donations in seroconversion window phase screened by nucleic acid testing in different pool sizes and repeat test algorithms. Transfusion.; 51:203-15.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM SÀNG LỌC HBV, HCV, HIV, GIANG MAI Ở ĐƠN VỊ MÁU TIẾP NHẬN TẠI VIỆN HUYẾT HỌC -TRUYỀN MÁU TW GIAI ĐOẠN 2015 - 2019

Nguyễn Thị Thanh Dung, Trần Vân Chi, Trần Thị Thúy Lan, Nguyễn Thị Hương, Trần Thị Hoài Thu, Hoàng Văn Phương, Phạm Tuấn Dương(*)

TÓM TẮT

Nghiên cứu này đánh kết quả xét nghiệm huyết thanh học và sinh học phân tử trong sàng lọc máu tại Viện Huyết học – Truyền máu TW giai đoạn 2015-2019. **Mục tiêu**: (1) Đánh giá kết quả xét nghiệm sàng lọc với HBV, HCV, HIV, giang mai ở người hiến máu (NHM) trong 5 năm, giai đoạn 2015-2019; (2) Đánh giá tỷ lệ các tác nhân lây truyền ở NHM theo đối tượng NHM, số lần hiến máu (HM), giới tính và nhóm tuổi. **Đối tượng nghiên cứu**: 1.625.504 đơn vị máu tiếp nhận từ 925.650 NHM lần đầu và nhắc lại tại Viện Huyết học - Truyền máu TW trong khoảng thời gian 5 năm từ 2015-2019. **Phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu hồi cứu, cắt ngang. **Kết quả nghiên cứu**: Sàng lọc bằng xét nghiệm huyết thanh học đơn vị máu về HBsAg, KT HCV, KN-KT HIV, KT Giang mai, có kết quả dương tính lần lượt là 0,57%, 0,14%, 0,073% và 0,074% trong giai đoạn 2015 - 2019. Các đơn vị máu đã âm tính hoàn toàn với các xét nghiệm nêu trên được tiếp tục sàng lọc bằng xét nghiệm NAT có kết quả dương tính với HBV-ADN là 0.096% (1:1.039), HCV-ARN là 0.0018% (1:55.576) và HIV-ARN là 0.00074% (1:134.281). Tỷ lệ HBsAg, KT HCV, KT Giang mai ở NHM lần đầu lần lượt là 1,54%, 0,34% và 0,15% cao hơn các tỷ lệ tương ứng ở người hiến máu nhắc lại lần lượt là 0,34%, 0,15% và 0,11%. Tỷ lệ KN-KT HIV ở NHM lần đầu và nhắc lại là 0,13%. Tỷ lệ KT HCV, KN-KT HIV và KT giang mai ở NHM chuyên nghiệp lần lượt là 0,42%, 0,27%, 0,25% cao hơn so với tỷ lệ KT HCV, KN-KT HIV và KT giang mai ở NHM tình nguyện lần lượt là 0,25%, 0,13%, 0,13%. Tỷ lệ HBsAg ở NHM tình nguyện là 1,18% cao hơn so với tỷ lệ HBsAg ở NHM chuyên nghiệp (là 0,89%). Tuy nhiên tỷ lệ các tác nhân lây truyền ở NHM chuyên nghiệp hiến máu lần đầu lại cao hơn rất nhiều so với tỷ lệ NHM tình nguyện lần đầu hiến máu. Tỷ lệ HBsAg ở nam giới là 1,07%, KT HCV là 0,31%, KN-KT HIV là 0,14% và KT giang mai là 0,16% đều cao hơn so với tỷ lệ này ở NHM là nữ lần lượt là 0,85%, 0,16%, 0,13% và 0,1%. Tỷ lệ các tác nhân lây truyền cũng tăng dần theo nhóm tuổi từ 18-30, 31-40, 41-50 và 50-60, trong đó thấp nhất là ở nhóm tuổi từ 18-30 với tỷ lệ HBsAg, KT HCV, KN-KT HIV và KT giang mai lần lượt là 0,85%, 0,16%, 0,13%, 0,1%.

Từ khóa: NAT (Nucleic Acid Testing); Xét nghiệm huyết thanh học; HBsAg; KT-HCV, KN-KT HIV, KT-giang mai.

SUMMARY

This study evaluates the effectiveness of application of serological and nucleic acid test in blood screening after a period of 5 years, in the period 2015-2019 at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion (NIHBT). **Objective**: (1) Evaluate the results of blood

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Dung
Email: thanhdungnihbt@gmail.com
Ngày nhận bài: 06/10/2020
Ngày phản biện khoa học: 09/10/2020
Ngày duyệt bài: 19/10/2020

screening tests for HBV, HCV, HIV, and syphilis in blood donors for 5 years, in the period 2015-2019; (2) Evaluate the rate of HBV, HCV, HIV, syphilis by number of blood donations, gender and age group. **Study subject**: 1,625,504 blood units received from 925,650 blood donation collected from the first time and repeat donation at NIHBT from 2015-2019. **Research method**: Retrospective study, cross section. **Research result**: The results of screening blood unit by serological test the period 2015-2017, for HBsAg, HCV KT, HIV KT-KT, Syphilis 0.57%, 0.14%, 0.073% and 0.074% respectively. Blood units that were completely negative with the above assays were continued to be screened by the NAT methods with the prevalence of HBV-DNA of 0.096% (1: 1,039), for HCV-ARN was 0.0018% (1 : 55,576) and HIV-ARN was 0.00074% (1: 134,281). The rates of HBsAg, anti-HCV, Syphilis in the first time donors were 1.54%, 0.34% and 0.15%, respectively higher than the rates in repeated blood donors (0.34. %, 0.15% and 0.11% respectively). The rate HIV Ag/Ab in first time donors and repeated donors was 0.13%. The rates of HCV, HIV Ag/Ab and syphilis in paid donors were 0.42%, 0.27%, 0.25% higher than these rates in volunteer blood donors 0.25%, 0.13%, 0.13% respectively. HBsAg rate in volunteer NHM is 1.18% higher than this rate in paid blood donors (0.89%). However, the rate of infectious agents in paid donors for the first time is much higher than the rate of first time volunteer blood donors. In male donors, the rate of HBsAg 1.07%, anti HCV was 0.31%, HIV Ag/Ab was 0.14% and syphilis was 0.16% higher than this rate in female donors (0.85%, 0.16%, 0.13% and 0.1%, respectively). The rate of infectious agents also increases with age groups from 18-30, 31-40, 41-50 to 51-60 of which the lowest was the age group 18-30 with the rate of HBsAg, HCV, The idiopathic for HIV and syphilis are 0.85%, 0.16%, 0.13%, and 0.1% respectively.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

An toàn truyền máu luôn là một vấn đề cấp thiết và được quan tâm ở mọi quốc gia trên thế giới. Tại Việt Nam, theo quy định của pháp luật việc đảm bảo an toàn truyền máu phải được thực hiện đồng bộ hiệu quả từ công tác tuyên truyền, vận động hiến máu, tuyển chọn người hiến máu, lấy mẫu, điều chế, bảo quản, vận chuyển, quản lý, sử dụng máu và chế phẩm máu. Trong đó, việc đảm bảo 100% các đơn vị máu được sàng lọc an toàn các bệnh lây qua đường truyền máu như HBV, HCV, HIV, giang mai là quy định bắt buộc [1]. Cũng theo quy định, từ ngày 01/1/2015 kỹ thuật xét nghiệm sinh học phân tử NAT (Nuleic Acid Testing) được triển khai và áp dụng trong sàng lọc thường quy cho đơn vị máu tại một số cơ sở truyền máu thuộc các thành phố lớn và từ ngày 01/01/2018 xét nghiệm được yêu cầu triển khai cho 100% đơn vị máu trên phạm vi toàn quốc. Để đánh giá được hiệu quả của việc áp dụng đồng bộ các kỹ thuật xét nghiệm huyết thanh học và sinh học phân tử trong sàng lọc máu sau thời gian 5 năm triển khai thực hiện tại Viện Huyết học – Truyền máu TW, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả xét nghiệm sàng lọc với HBV, HCV, HIV, giang mai ở người hiến máu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, giai đoạn 2015-2019;

2. Đánh giá tỷ lệ các tác nhân lây truyền này ở đơn vị máu tiếp nhận từ người hiến máu theo số lần hiến máu, giới tính và nhóm tuổi

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

1.625.504 đơn vị máu lấy từ 925.650 người hiến máu (NHM) lần đầu và nhắc lại

tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương (Viện HHTMTW), giai đoạn 2015-2019.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, cắt ngang.

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ.

- Phương pháp thu thập dữ liệu: Hồi cứu hồ sơ xét nghiệm;

- Sử dụng kỹ thuật ngưng kết TPHA trên máy PK7300 đế sàng lọc kháng thể giang mai (KT-giang mai).

- Sử dụng kỹ thuật hóa phát quang và điện hóa phát quang để thực hiện xét nghiệm HBsAg, Anti-HCV (KT-HCV), kháng nguyên - kháng thể HIV (KN-KT HIV) trên hệ thống Abbott Architect i2000, Abbot Alinity, Roche Cobas e602, Roche cobas e801.

- Sử dụng kỹ thuật xét nghiệm Realtime PCR, khuếch đại qua trung gian phiên mã (TMA) để phát hiện HBV-ADN, HCV-ARN, HIV-ARN trên hệ thống Roche Cobas 6800, Grifols Procleix Panther.

2.3. Nội dung nghiên cứu:

a. Thực hiện xét nghiệm huyết thanh học:

+ Thực hiện xét nghiệm sàng lọc HBsAg, anti- HCV, KN-KT HIV, KT giang mai bằng kỹ thuật huyết thanh học, các mẫu có kết quả phản ứng được thực hiện xét nghiệm lặp lại.

b. Thực hiện xét nghiệm HBV, HCV, HIV bằng kỹ thuật NAT:

+ Các mẫu có kết quả huyết thanh học không phản ứng được tiếp tục đưa vào xét nghiệm sàng lọc NAT (mẫu trộn 6 hoặc 4) bằng kỹ thuật realtime PCR Roche cobas C6800 hoặc kỹ thuật khuếch đại qua trung gian phiên mã trên hệ thống Procleix Ultrio Elite.

+ Những mẫu cho kết quả phản ứng được làm xét nghiệm trên từng mẫu đơn để xác định mẫu và loại tác nhân lây nhiễm.

c. Nhận định kết quả:

+ Mẫu được kết luận là dương tính với kỹ thuật huyết thanh học là mẫu có xét nghiệm phản ứng lặp lại 2 lần với giá trị S/CO (Sample to cut off) ≥ 0,9 hoặc cho kết quả phản ứng ngưng kết (với xét nghiệm phát hiện KT giang mai)

+ Mẫu được kết luận là dương tính với kỹ thuật NAT là mẫu phát hiện thấy vật liệu di truyền của virus (HBV-DNA, HCV-RNA, HIV-RNA) với cùng mẫu bệnh phẩm khi xét nghiệm lặp lại.

+ Mẫu được kết luận âm tính: Là mẫu có kết quả xét nghiệm với giá trị S/CO<0,9 hoặc không ngưng kết (với xét nghiệm huyết thanh học) và không phát hiện thấy vật liệu di truyền của virus (HBV-DNA, HCV-RNA, HIV-RNA) trong mẫu bệnh phẩm.

+ Đồng nhiễm: Là sự hiện diện đồng thời của hai hay nhiều tác nhân lây truyền được sàng lọc [2].

2.4. Xử lý số liệu: Nhập và xử lý số liệu thu được bằng phần mềm Excel 2010.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả xét nghiệm sàng lọc HBV, HCV, HIV, giang mai giai đoạn 2015-2019 bằng kỹ thuật huyết thanh học

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm sàng lọc huyết thanh học HBsAg, KT HCV, KN-KT HIV, KT giang mai theo đơn vị máu giai đoạn 2015-2019

Loại	**Năm**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**	**Tổng số**	**p**
Tác nhân	**Đơn vị được XN**	**266.387**	**299.983**	**325.921**	**347.476**	**385.737**	**1.625.504**	
HBsAg	Số lượng dương tính	1.998	1.840	2.044	1.697	1.740	**9.319**	<0,05
	Tỷ lệ (%)	0,75	0,61	0,63	0,49	0,45	**0,57**	
KT HCV	Số lượng dương tính	897	501	310	283	348	**2.339**	<0,05
	Tỷ lệ (%)	0,34	0,17	0,095	0,081	0,09	**0,14**	
KN-KT HIV	Số lượng dương tính	406	240	148	210	177	**1.181**	>0,05
	Tỷ lệ (%)	0,15	0,08	0,045	0,06	0,046	**0,073**	
KT Giang mai	Số lượng dương tính	198	229	278	285	209	**1.199**	>0,05
	Tỷ lệ (%)	0,074	0,076	0,085	0,082	0,054	**0,074**	
Tổng số	Số lượng dương tính	3.499	2.810	2.780	2.475	2.474	**14.038**	<0,05
	Tỷ lệ (%)	**1,31**	**0,94**	**0,82**	**0,71**	**0,64**	**0,86**	

Kết quả bảng 1 cho thấy tỷ lệ HBsAg, KT-HCV, KN-KT HIV, kháng thể giang mai theo lượt NHM giai đoạn 2015-2019 lần lượt là 0,57%, 0,14%, 0,073%, 0,074%. Tỷ lệ đơn vị máu phản ứng với các tác nhân lây truyền nhìn chung giảm có ý nghĩa thống kê qua các năm từ 1,31% (năm 2015) còn 0,64% (năm 2019) với p<0,05 và tỷ lệ nhiễm dương cho cả giai đoạn 2015-2019 là 0.86%

Bảng 2. Tình hình đồng nhiễm HBV, HCV, HIV, giang mai ở đơn vị máu giai đoạn 2015-2019

Đồng nhiễm HBV, HCV, HIV, giang mai (n = 1.625.504)	**Số đơn vị máu**	**Tỷ lệ %**
Số đơn vị máu	**14.038**	**100**
Chỉ nhiễm 1 tác nhân	**13.887**	98,92%
Loại đồng nhiễm	**151**	1,08%
Số mẫu có đồng nhiễm	**151**	**100**
HIV + giang mai	38	25,2
HBV + HCV	37	24,5
HBV + HIV	27	17,8
HBV + giang mai	25	16,6

HCV + giang mai	14	9,3
HCV + HIV	8	5,3
HBV + HIV + giang mai	2	1,3

Trong số 14.038 mẫu có phản ứng với các tác nhân lây truyền thì 98,92% mẫu chỉ phản ứng 1 loại tác nhân (HBV/HCV/HIV/giang mai) và 1,08% mẫu lấy từ các đơn vị máu từ NHM có đồng nhiễm từ 2-3 loại tác nhân.

Bảng 3. Tỷ lệ HBsAg, KT- HCV, KN-KT HIV, KT giang mai ở NHM tình nguyện, chuyên nghiệp, NHM lần đầu và NHM nhắc lại

Đặc điểm NHM (n=925.650)			**Tỷ lệ (%) NHM phản ứng với các tác nhân lây truyền qua đường máu**			
			HBsAg	KT HCV	KN-KT HIV	KT Giang mai
Số lần HM	Lần đầu	496.034	1,54 (7.623)	0,34 (1.677)	0,13 (637)	0,15 (734)
	Nhắc lại	429.616	0,34 (1.696)	0,15 (662)	0,13 (544)	0,11 (465)
NHM tình nguyện	Lần đầu	493.617	1,53 (7.558)	0,33 (1.625)	0,12 (620)	0,14 (720)
	Tổng số	907.057	1,18 (10.699)	0,25 (2.287)	0,13 (1.142)	0,13 (1.152)
NHM chuyên nghiệp	Lần đầu	2.417	2,67 (65)	2,15 (52)	0,7 (17)	0,58 (14)
	Tổng số	**18.593**	**0,89 (166)**	**0,42 (78)**	**0,27 (51)**	**0,25 (47)**

Kết quả bảng 3 cho thấy ở NHM lần đầu tỷ lệ HBsAg, KT HCV và KT giang mai lần lượt là 1,54%, 0,34%, 0,15% cao hơn so với tỷ lệ này ở NHM nhắc lại lần lượt là 0,34%, 0,15%, 0,11%, tỷ lệ KN-KT HIV ở NHM lần đầu và nhắc lại là 0,13% không có sự khác biệt.

Tỷ lệ KT HCV, KN-KT HIV và KT giang mai ở NHM tình nguyện nói chung đều thấp hơn so với tỷ lệ này ở NHM chuyên nghiệp. Tỷ lệ HBsAg ở NHM tình nguyện (là 1,18%) lại cao hơn so với tỷ lệ HBsAg (0,89%) ở NHM chuyên nghiệp. Tuy nhiên khi so sánh ở NHM tình nguyện lần đầu với NHM chuyên nghiệp hiến máu lần đầu thì tỷ lệ HBsAg, KT HCV, KN-KT HIV và KT giang mai đều thấp hơn rất nhiều so với NHM chuyên nghiệp.

Bảng 4. Tỷ lệ HBsAg, KT- HCV, KN-KT HIVAg/Ab, KT giang mai theo giới tính và tuổi của NHM, giai đoạn 2015-2019

Đặc điểm NHM (n=925.650)			**Tỷ lệ (%) NHM phản ứng với các tác nhân lây truyền qua đường máu**			
			HBsAg	KT HCV	KN-KT HIV	KT Giang mai
Giới tính	Nam	514.728	1,07 (5.482)	0,31 (1.603)	0,14 (714)	0,16 (841)

	Nữ	410.922	0,93 (3.837)	0,18 (736)	0,11 (467)	0,09 (358)
	p		< 0,05			
Tuổi	18-30 (1)	624.207	0,85 (5.332)	0,16 (1.018)	0,13 (806)	0,1 (615)
	31-40 (2)	193.931	1,14 (2.219)	0,40 (782)	0,12 (230)	0,16 (309)
	41-50 (3)	81.543	1,54 (1.253)	0,52 (424)	0,12 (100)	0,21 (169)
	50-60 (4)	25.969	1,98 (515)	0,44 (115)	0,17 (45)	0,41 (106)
	p		P_{1-2} <0,05 P_{2-3} <0,05 P_{3-4} <0,05 P_{4-1} <0,05	P_{1-2} <0,05 P_{2-3} <0,05 P_{3-4} >0,05 P_{4-1} <0,05	P_{1-2} >0,05 P_{2-3} > 0,05 P_{3-4} <0,05 P_{4-1} > 0,05	P_{1-2} <0,05 P_{2-3} <0,05 P_{3-4} >0,05 P_{4-1} <0,05

Tỷ lệ HBsAg, KT HCV, KN-KT HIV, KT giang mai ở nam là 1,07%, 0,31%, 0,14% và 0,16% lần lượt cao hơn ở nữ là 0,93% (HBsAg), 0,18% (KT HCV), 0,11% (KN-KT HIV), 0,09% (KT giang mai) với p<0,05. Tỷ lệ HBsAg ở nhóm tuổi từ 18-30 là 0,85% thấp hơn so với các nhóm 31-40 (1,14%),41-50 (1,54%) và 50-60 (1,98%), với p<0,05. Tương tự, tỷ lệ KT HCV, KN-KT HIV, KT giang mai cũng có xu hướng tăng dần theo các nhóm tuổi, NHM (p>0,05).

3.2.2. Kết quả xét nghiệm NAT (HBV, HCV, HIV) ở đơn vị máu giai đoạn 2015-2019

Bảng 5. Kết quả xét nghiệm sàng lọc NAT (HBV, HCV, HIV) ở đơn vị máu hiến

Số mẫu NC (n)	Loại tác nhân	Số mẫu phản ứng	Tỷ lệ (%)	Tỷ lệ trên 1.000 đơn vị máu	p
1.611.466	HBV-ADN	1.550	0,096	**1:1.039**	<0,05
	HCV-ARN	29	0,0018	1:55.576	
	HIV-ARN	12	0,00074	1:134.289	
	Tổng số	**1.591**	**0,099**	**1: 1.013**	

Kết quả bảng 4 cho thấy tỷ lệ HBV-ADN, ở đơn vị máu hiến trong giai đoạn 2015-2019 là 0,096% (tương ứng với 1:1.039 mẫu), tỷ lệ HCV-ARN là 0,0018% (1: 55.567) và tỷ lệ HIV-ARN là 0,00074% tương đương với 1:134.289. Tỷ lệ phản ứng chung với các tác nhân là 0,099% tương đương với 1:1.013 đơn vị máu.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả xét nghiệm sàng lọc huyết thanh học HBV, HCV, HIV, giang mai giai đoạn 2015-2019

Kết quả bảng 1 cho thấy tỷ lệ đơn vị máu phản ứng chung với các tác nhân lây truyền giảm qua các năm từ 1,31% (năm 2015) còn 0,94% (năm 2016), 0,82% (năm 2017), 0,71% (năm 2018) và còn 0,64% (năm 2019). Tỷ lệ HBsAg, KT-HCV, KN-KT

HIV, KT giang mai ở đơn vị máu giai đoạn 2015-2019 lần lượt là 0,57%, 0,14%, 0,073%, 0,074%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết quả tại Viện HHTMTW giai đoạn 2009-2011 [3] với tỷ lệ HBsAg, KT HCV, KN-KT HIV và KT giang mai lần lượt là 0,91%; 0,195%, 0,019% và 0,07% và giai đoạn 2012-2013 [4] với các tỷ lệ lần lượt tương ứng là 0,94%; 0,38%; 0,12% và 0,11%.

Kết quả bảng 2 cho thấy trong số 14.038 (chiếm tỷ lệ 0,86%) đơn vị máu phản ứng với các tác nhân lây truyền trong giai đoạn 2015-2019 bằng kỹ thuật huyết thanh học, có 0,85% (13.887/1.625.504) đơn vị máu được xác định chỉ phản ứng với 1 loại tác nhân (HBsAg/KT HCV/KN-KT HIV hoặc KT giang mai), có 0,009% (151/1.625.504) đơn vị máu tiếp nhận từ NHM đồng nhiễm từ 2-3 loại tác nhân. Trong đó, tỷ lệ đồng nhiễm HIV+giang mai, HBV+HCV, HBV+HIV, HBV+giang mai chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 25,2% (38/151), 24,5% (37/151) 17,8% (27/151) và 16,6% (25/151), đồng nhiễm với 3 tác nhân là HBV+HIV+giang mai có 2 trường hợp (chiếm tỷ lệ 1,3%). Tỷ lệ đơn vị máu đồng nhiễm trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Dara RC (2017) [11], tỷ lệ đơn vị máu bị đồng nhiễm tại Ấn Độ chiếm 0,05% (62/106.238 đơn vị máu), trong đó có 18 đơn vị máu đồng nhiễm với HBV, HCV, HIV và giang mai, trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào đồng nhiễm với cả bốn tác nhân HBV, HCV, HIV và giang mai.

Kết quả bảng 3 cho thấy ở NHM lần đầu tỷ lệ HBsAg, KT HCV và KT giang mai lần lượt là 1,54%, 0,34%, 0,15% cao hơn so với tỷ lệ này ở NHM nhắc lại lần lượt là 0,34%, 0,15%, 0,11%. Tỷ lệ KN-KT HIV ở NHM lần đầu và nhắc lại là 0,13%.

Tỷ lệ KT HCV, KN-KT HIV và KT giang mai ở NHM tình nguyện nói chung đều thấp hơn so với tỷ lệ này ở NHM chuyên nghiệp. Tỷ lệ HBsAg ở NHM tình nguyện (là 1,18%) lại cao hơn so với tỷ lệ HBsAg (0,89%) ở NHM chuyên nghiệp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu tại Viện HHTMTW giai đoạn 2009-2011 [2] và giai đoạn 2012-2013 [3], tuy nhiên tỷ lệ HBsAg ở NHM tình nguyện trong nghiên cứu của chúng tôi lại cao hơn so với tỷ lệ HBsAg ở NHM chuyên nghiệp. Nguyên nhân có thể do: (1) số lượng NHM chuyên nghiệp chiếm tỷ lệ rất thấp (khoảng 2%) so với NHM tình nguyện (18.593/907.057), trong đó có trên 87% NHM chuyên nghiệp là hiến máu nhắc lại. Thêm vào đó (2) tỷ lệ nhiễm HBV trong cộng đồng khá cao khoảng 11,87% [12] tại một số địa phương và khoảng 8,7% [6] ở NHM lần đầu khi khám tuyển bằng test nhanh do vậy dẫn tới tỷ lệ HBsAg ở NHM tình nguyện cao hơn tỷ lệ HBsAg ở NHM chuyên nghiệp.

Bên cạnh đó kết quả bảng 3 còn cho thấy tỷ lệ HBsAg, KT HCV, KN-KT HIV và KT giang mai ở NHM chuyên nghiệp lần lượt là 2,67, 2,15, 0,7 và 0,58 cao hơn rất nhiều so với tỷ lệ này ở NHM chuyên nghiệp lần đầu hiến máu (1,53, 0,33, 0,12 và 0,14). Như vậy vai trò của hiến máu nhắc lại là vô cùng quan trọng trong việc giảm thiểu các tác nhân lây qua đường truyền máu.

Qua kết quả nghiên cứu trong bảng 4 thấy tỷ lệ các tác nhân lây truyền qua đường máu ở NHM là nam giới cao hơn so với NHM là

nữ giới, cụ thể tỷ lệ HBsAg ở nam là 0,07% và ở nữ là 0,93%, tỷ lệ KT HCV ở nam là 0,31% và ở nữ là 0,18%, tỷ lệ KN-KT HIV ở nam là 0,14% còn ở nữ là 0,11%, tỷ lệ KT giang mai ở nam là 0,16% và tỷ lệ này ở nữ là 0,09%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả của tác giả Zhao-Hua Ji khi nghiên cứu trên 263.299 NHM tại khu vực Xi'an-Trung Quốc trong giai đoạn 1999-2009 [6] mặc dù tỷ lệ HBsAg ở nam là 1,26% cao hơn so với tỷ lệ HBsAg ở nữ (1%), nhưng tỷ lệ KT HCV, KN-KT HIV và KT giang mai ở nữ lần lượt là 0,63%, 0,02%, 0,33% đều cao hơn hoặc bằng so với tỷ lệ ở nam giới lần lượt là 0,45%, 0,02% và 0,29%.

Kết quả nghiên cứu trong bảng 4 cũng cho thấy tỷ lệ HBsAg, KT HCV, KN-KT HIV và KT giang mai ở nhóm tuổi từ 18-30 lần lượt là 0,85%, 0,16%, 0,13%, 0,1% thấp hơn so với các nhóm 31-40 (lần lượt là 1,14%, 0,4%, 0,12%, 0,16%), nhóm tuổi 41-50 (lần lượt là 1,54%, 0,52%, 0,12%, 0,21%) và nhóm tuổi 50-60 (lần lượt là 1,98%, 0,44%, 0,17% và 0,41%), với $p<0,05$. Nghiên cứu của tác giả Thái Hồng Chuyên tại Bệnh viện TW Huế [13] cũng cho thấy tỷ lệ nhiễm HCV ở người đến khám sức khỏe tăng dần theo tuổi là 0,58% ở độ tuổi từ 0-20, 0,58% ở độ tuổi từ 21-40, 1,28% ở độ tuổi từ 41-60 và 4,72% ở độ tuổi trên 60. Như vậy, tỷ lệ HBsAg, KT HCV, KN-KT HIV, KT giang mai có xu hướng tăng lên theo các nhóm tuổi. Điều này có thể được lý giải là do ở độ tuổi càng cao thì nguy cơ tiếp xúc với nguồn bệnh càng nhiều thông qua nhiều con đường lây truyền như: lây qua quan hệ tình dục, con đường truyền máu, sử dụng các thủ thuật xâm lấn, điều trị bệnh … do vậy nguy cơ lây nhiễm càng cao hơn so với các nhóm tuổi khác.

4.2. Kết quả xét nghiệm sàng lọc NAT (HBV, HCV, HIV) giai đoạn 2015-2019

Kết quả bảng 4 cho thấy tỷ lệ HBV-ADN ở đơn vị máu trong 5 năm (2015-2019) là 0,096% (tương ứng với 1:1.039 mẫu), lệ HCV-ARN là 0,0018% (1:55.567), tỷ lệ HIV-ARN là 0,00074% (1:134.289) và tỷ lệ nhiễm chung là 0,099% (1:1.013). Tỷ lệ HBV-ADN trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của các tác giả Magdy cho thấy tỷ lệ HBV-ADN ở Thái Lan là 1:2.800 đơn vị máu, cho thấy tỷ lệ HBV-ADN ở Trung Quốc là 1:3.239 đơn vị máu [8] và ở Châu Âu là 1:0,6 triệu đơn vị máu [7]. Điều có thể dễ nhận thấy nước ta là một trong những trọng điểm dịch tễ của HBV trong khu vực và trên thế giới. Bên cạnh đó có thể do tỷ lệ người hiến máu nhắc lại, người hiến máu thường xuyên còn thấp so với các nước trong khu vực và trên thế giới, đồng thời với việc mới triển khai xét nghiệm NAT là các yếu tố tạo ra sự khác biệt lớn này. Kết quả nghiên cứu của tác giả Shimian Zou và cộng sự (2010, tại Mỹ) [4] khi nghiên cứu trên 66 triệu đơn vị máu tiếp nhận tại Mỹ từ năm 1999-2008 cho thấy tỷ lệ NAT-HIV là 1:2.000.000 và tỷ lệ NAT-HCV và 1: 270.000.

Như vậy qua thời gian 5 năm triển khai xét nghiệm sàng lọc NAT cho 100% các đơn vị máu có kết quả âm tính với kỹ thuật huyết thanh học, chúng tôi đã phát hiện và loại bỏ thêm được 1.591 đơn vị máu phản ứng với HBV, HCV, HIV bằng kỹ thuật sinh học phân tử, trong đó 1.550 mẫu dương tính với HBV-ADN, 29 mẫu HCV-ARN và 12 mẫu

với HIV-ARN. Từ kết quả này có thể nhận thấy nếu chỉ sử dụng kỹ thuật sàng lọc huyết thanh học để sàng lọc HBV, HCV, HIV cho NHM thì khả năng lây truyền HBV, HCV, HIV qua đường truyền máu trong giai đoạn cửa sổ, nhiễm virus mạn tính hoặc nhiễm virus bị đột biến là điều khó tránh khỏi. Điều này càng khẳng định vai trò của xét nghiệm NAT trong việc nâng cao tính an toàn của các chế phẩm máu sau khi được sàng lọc bằng các kỹ thuật huyết thanh học.

V. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ đơn vị máu phản ứng với các tác nhân lây truyền HBV, HCV, HIV, giang mai ở Viện HHTMTW giai đoạn 2015-2019 là 0,57% (đối với HBsAg), 014% (với KT HCV), 0,073% (với KN-KT HIV) và 0,074% với KT giang mai. Xét nghiệm NAT được áp dụng và triển khai đã giúp phát hiện và loại bỏ thêm 1.550 đơn vị máu có nguy cơ nhiễm HBV, HCV, HIV mà kỹ thuật sàng lọc huyết thanh học không phát hiện được, với tỷ lệ HBV-ADN là 0,096% (tương đương 1:1.039 đơn vị máu), tỷ lệ HCV-ARN là 0,0018% (tương đương 1:55.576 đơn vị) và tỷ lệ HIV-ARN là 0,00074% (tương đương 1:134.289 đơn vị).

- Tỷ lệ HBsAg, KT HCV, KT giang mai ở NHM lần đầu lần lượt là 1,54%, 0,34%, 0,13%, 0,15% cao hơn so với tỷ lệ này ở NHM nhắc lại lần lượt là 0,34%, 0,15%, 0,13% và 0,11%, tỷ lệ KN-KT HIV ở NHM lần đầu và nhắc lại là 0,13%. Tỷ lệ KT HCV, KN-KT HIV và KT giang mai ở NHM chuyên nghiệp lần lượt là 0,42%, 0,27%, 0,25% cao hơn so với tỷ lệ KT HCV, KN-KT HIV và KT giang mai ở NHM tình nguyện lần lượt là 0,25%, 0,13%, 0,13%. Tỷ lệ HBsAg ở NHM tình nguyện là 1,18% cao hơn so với tỷ lệ HBsAg ở NHM chuyên nghiệp (là 0,89%). Tuy nhiên tỷ lệ HBsAg, KT HCV, KN-KT HIV và KT giang mai ở NHM chuyên nghiệp lần đầu hiến máu lần lượt là 2,67%, 2,15%, 0,7% và 0,58% cao hơn nhiều so với tỷ lệ này ở NHM tình nguyện lần đầu hiến máu. Tỷ lệ HBsAg ở NHM nam giới là 1,07%, tỷ lệ KT HCV là 0,31%, tỷ lệ KN-KT HIV là 0,14% và KT giang mai là 0,16% đều cao hơn so với tỷ lệ này ở NHM là nữ (lần lượt là 0,85%, 0,16%, 0,13% và 0,1%). Tỷ lệ các tác nhân lây truyền cũng tăng dần theo nhóm tuổi và thấp nhất ở nhóm tuổi từ 18-30 với tỷ lệ HBsAg, KT HCV, KN-KT HIV và KT giang mai lần lượt là 0,85%, 0,16%, 0,13%, 0,1%.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Cần nghiêm túc triển khai và duy trì hoạt động xét nghiệm sàng lọc máu bằng các xét nghiệm huyết thanh học và NAT ở NHM theo quy định của Bộ y tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế,** "Thông tư hướng dẫn hoạt động truyền máu", Số 26/2013/TT-BYT.
2. **W.C. Summers (2009),** "Virus Infections", Encyclopeida of Microblioly (Third Edition), 2009, pages 546-552
3. **Bạch Khánh Hòa, Phạm Tuấn Dương, Trần Vân Chi, Trần Thúy Lan, Trần Quang Nhật, Hoàng Văn Phương (2012)** "Kết quả sàng lọc HBsAg, kháng thể HCV, kháng nguyên kháng thể HIV, giang mai trên đối tượng người hiến máu tại Viện Huyết học – Truyền máu TW (2009-2011), Tạp chí Y học Việt Nam, tập 396, tr 441-445.
4. **Phạm Tuấn Dương, Nguyễn Thị Thanh Dung, Trần Vân Chi, Trần Thúy Lan, Đỗ**

Thị Hiền, Nguyễn Thị Hương, Trần Quang Nhật, Hoàng Văn Phương "Kết quả xét nghiệm sàng lọc HBV, HCV, HIV, giang mai ở người hiến máu tại Viện Huyết học - Truyền máu TW năm 2012-2013", (2014), Tạp chí Y học Việt Nam, tập 423, tr 45-49.

5. **Hà Hữu Nguyện, Trần Ngọc Quế, Ngô Mạnh Quân, Phạm Tuấn Dương (2014),** "Tình hình tiếp nhận máu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương từ năm 2009-2013", Tạp chí Y học Việt Nam, tập 423, tr 15-20.
6. **Phạm Văn Chiến, Trần Ngọc Quế, Hà Hữu Nguyện, Đinh Bình Quyết, Nguyễn Trần Giới (2012),** "Nghiên cứu kết quả thực hiện kỹ thuật xét nghiệm sàng lọc HBsAg kít nhanh cho người hiến máu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương", Tạp chí Y học Việt Nam tập 396, tr 48-49.
7. **Shimian Zou, Kerri A. Dorsey, Edward P. Notari, Gregory A. Foster, David E. Krysztof, Fatemeh Musavi, Roger Y. Dodd, and Susan L. Stramer (2010),** Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing, Transfusion, 2010;50:1495-1504.
8. **Zhao-Hua Ji, Cui-Ying Li, Yong-Gang Lv, Wei cao, Yao-Zhen Chen, Xiao-Peng Chen, Min Tian, Jing-Hua Li, Qun-Xing An, Zhong-Jun Shao (2012),** "The prevalence and trends of transfusion-transmissible infectious pathogens among first-time donors in Xi'an, China between 1990 and 2009", International Journal of Infectious Diseases 17 (2013) e259-e262.
9. **Magdy EL Ekiaby, Nico Lelie, Jean-Piere Allain,** "Nucleic acid testing (NAT) in high prevalence–low resource settings" Biologicals, volume 38, Issue 1, January 2010, pages 59-64
10. **Xianlin Ye, BaochengYang, WeigangZhu, XinZheng, PengDu, JingfengZeng ,** ChengyaoLi (2013) "Six-year pilot study on nucleic acid testing for blood donations in China" Science, volume 49, Issue 2, October 2013, Pages 318-322.
11. **Dara RC, Tiwari AK, Arora D, Aggarwal G, Rawat GS, Sharma J, Acharya DP, Bhardwaj G,** "Co-infection of blood borne viruses in blood donors: A cross-sectional study from North India "Transfus Apher Sci. 2017 Jun; 56(3):367-370.
12. **Nguyễn Đức Cường, Đỗ Quốc Tiệp, Lê Minh Tiến,** "Một số đặc điểm nhiễm vi rút viêm gan B trong cộng đồng dân cư người lớn tại tỉnh Quảng Bình năm 2016-2017", Tạp chí y học Dự phòng Tập 27, số 8 2017.
13. **Thái Hồng Chuyên, Nguyễn Thị Minh Hồng Hạnh và cs (2016),** "Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm virus viêm gan C ở bệnh nhân tại bệnh viện TW Huế", Tạp chí Y học Việt Nam tập 446, trang 127-134.

NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM SINH HỌC VÀ HIỆU QUẢ CỦA TRUYỀN KHỐI TIỂU CẦU MÁY TRÊN BỆNH NHÂN SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE TẠI BỆNH VIỆN TW HUẾ (2018-2020)

Nguyễn Ngọc Quang, Trần Thị Phương Anh, Trần Văn Ngọc, Phan Bá Thành, Nguyễn Thị Phương Ngọc, Lê Thị Hằng Nga(*)

TÓM TẮT

Sốt xuất huyết (SXH) Dengue là bệnh truyền nhiễm xảy ra hàng năm, thường gặp ở cả trẻ em và người lớn với đặc điểm là sốt, xuất huyết và thoát huyết tương. Nếu không được chẩn đoán sớm và xử trí kịp thời sẽ ảnh hưởng đến tính mạng bệnh nhân (BN), có thể dẫn đến tử vong

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi một số đặc điểm sinh học và hiệu quả truyền khối tiểu cầu máy (KTCM) trên bệnh nhân SXH Dengue tại BVTW Huế (2018-2020)

Đối tượng: 164 BN được chẩn đoán xác định SXH Dengue và có truyền KTCM tại BVTW Huế từ năm 2018-2020.

Phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu

Kết quả: nhiễm DENV tiên phát: tỷ lệ 53,04%, nhiễm DENV thứ phát: 33,53%, nhiễm cũ 13,43%. SLTC trước truyền: < $30x10^9$/l, có tỷ lệ 71,35%, từ 30 đến <35 $x10^9$/l: tỷ lệ 28,65%. SLTC sau truyền KTCM 24 giờ: SLTC trung bình: $\overline{X}$ = 40,27 $x10^9$/l, từ 30-40 $x10^9$/l chiếm tỷ lệ 86,58%, > $40x10^9$/l tỷ lệ 13,42%. Số lượng KTCM đã sử dụng: 215 đơn vị/164 BN, Giá trị trung bình của KTCM/ 01 lần truyền: $\overline{X}$ = 1,31 đơn vị. Số lần truyền KTCM: từ 1-5 lần, trong đó truyền một lần chiếm tỷ lệ cao nhất 81,09%.

Kết luận: KTCM là chế phẩm máu đặc biệt, đạt hiệu quả cao trong điều trị SXH Dengue, giúp rút ngắn thời gian nằm viện và giảm nguy cơ gặp các phản ứng phụ trong truyền chế phẩm máu. Tất cả BN nghiên cứu, lúc vào viện có SLTC cầu giảm nặng (<$30x10^9$/l) và sau truyền KTCM 24h giờ đều có đáp ứng và dần trở về ngưỡng đạt yêu cầu, không còn hiện tượng xuất huyết. Đây là những dấu hiệu sinh học điển hình, giúp công tác chẩn đoán và điều trị sốt xuất huyết Dengue trong giai đoạn sớm của bệnh được kịp thời.

Từ viết tắt: Bệnh nhân (BN), Sốt xuất huyết (SXH), Khối tiểu cầu máy (KTCM), Kháng nguyên (KN), kháng thể (KT), Virut Dengue (DENV), Số lượng tiểu cầu (SLTC)

(*)Bệnh viện TW Huế
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Quang
Email: thsquanghh@gmail.com
Ngày nhận bài: 27/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 27/9/2020
Ngày duyệt bài: 12/10/2020

SUMMARY

STUDY ON CHANGES TO SOME BIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND EFFECT OF SINGLE-DONOR APHERESIS PLATELETS IN DENGUE PATIENTS AT HUE CENTER HOSPITAL (2018-2020)

Dengue fever is an infectious disease that occurs every year, common in both children and adults, and is characterized by fever, hemorrhage, and plasma drainage. If not diagnosed and managed in time, it will affect the patient's life, possibly leading to death.

Objective: Assessments of changes some biological characteristics and effect of single-

donor apheresis platelets in Dengue patients at Hue Central Hospital (2018-2020)

Subjects: 164 patients were diagnosed with Dengue fever and received single-donor apheresis platelets at Hue Hospital from 2018-2020.

Methods: Retrospective. The study described a cross-sectional

Results: Early DENV Infection rate of 53,04%, Secondary DENV infection: 33,53% and Old DENV infection: 13,43%. Platelets count prior to SDAP: < $30x10^9$/l, the rate is 71.35%, from 30 - <35 $x10^9$/l: the rate is 28,65% Platelets count at 24 hours post infusion: Average number of platelet: $\overline{X}$ = 40,27 $x10^9$/l, from 30-40 $x10^9$/l, the rate is 86,58%, > $40x10^9$/l the rate is 13,42%. Number of SDAP used: 215 Units/164 patients. Average number of SDAP: $\overline{X}$ =1,31 Units. Number of infusion SDAPs: from 1-5 times, of which the first time transmission accounts for the highest rate of 81.09%.

Conclusion: SDAP is a special blood product, highly effective in the treatment of dengue, helps reduce the hospital stay, lower the risk of transfusion-associated adverse reactions. All study patients, at the time of admission, had a severe decrease in platelet count (<$30x10^9$/l) and at 24 hours post SDAP infusion have responded and gradually returned to the satisfactory threshold, there is no bleeding phenomenon. These are the typical biological signs that help timely diagnose and treat dengue dengue in early stages of the disease.

Acronyms: Single-donor apheresis platelets (SDAP)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

SXH Dengue là bệnh truyền nhiễm với đặc điểm là sốt, xuất huyết và thoát huyết tương, có thể dẫn đến sốc giảm thể tích tuần hoàn, rối loạn đông máu, đặc biệt một số trường hợp giảm nặng số lượng tiểu cầu và suy tạng. Nếu không được chẩn đoán sớm và xử trí kịp thời sẽ dẫn đến tử vong. Các chỉ số sinh học như: SLTC, XN nhanh KN NS, KT IgG/IgM là một trong các chỉ số quan trọng để chẩn đoán SXHD (2), có thể phát hiện bệnh sớm và giúp chẩn đoán phân biệt với các trường hợp nhiễm virut khác. Trong điều trị SXH Dengue, xuất huyết do số lượng tiểu cầu thấp là dấu hiệu thường gặp, tỉ lệ biến chứng nặng và tử vong cao (7). Để đạt hiệu quả trong điều trị, thì việc sử dụng KTCM là lựa chọn hàng đầu. Trên cơ sở đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xác định các ca sơ nhiễm, tái nhiễm, nhiễm cũ và đánh giá hiệu quả việc sử dụng khối tiểu cầu máy (KTCM).

Mục tiêu: *Đánh giá sự thay đổi một số đặc điểm sinh học và hiệu quả truyền khối tiểu cầu máy trên bệnh nhân SXH Dengue tại BVTW Huế (2018-2020)*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: BN điều trị tại BVTƯ Huế trong năm 2018-2020

***Tiêu chuẩn chọn BN**: BN có chỉ định XN chẩn đoán SXHD (NS1, IgM, IgG), được chẩn đoán SXHD và có chỉ định truyền KTCM

***Tiêu chuẩn loại trừ**: Những BN không thuộc nhóm bệnh trên và không có chỉ định truyền KTCM

2.2 Phương pháp nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu

- Các XN sử dụng trong nghiên cứu: XN huyết thanh chẩn đoán SXHD, Tổng phân tích tế bào máu, XN định nhóm máu hệ ABO và Rh. Tất cả các XN đều được thực hiện từ ngày 1 đến ngày 7. Qua đó, xác định:

- Dựa vào KN NS1, KT IgM/IgG và xác định tỷ lệ nhiễm DENV tiên phát, nhiễm DENV thứ phát và nhiễm cũ.

- Xác SLTC trước truyền và sau truyền 24 giờ. Xác định BN SXH Dengue giảm số lượng tiểu cầu nặng (<$30x10^9$/l) và đánh giá hiệu quả truyền khối tiểu cầu máy dựa vào mức tăng SLTC sau truyền 24 giờ đạt kết quả > $10x10^9$/l (4).

Xử lý số liệu: phần mềm SPSS và Excel

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung

Bảng 1: *Tỷ lệ phân bố bệnh nhân theo giới, nhóm tuổi, địa phương*

Giới	**Số bệnh nhân (n)**	**Tỷ lệ (%)**
Nam	103	62,80
Nữ	61	37,20
Tổng	164	100
Nhóm tuổi	**Số bệnh nhân (n)**	**Tỷ lệ (%)**
< 6	09	05,48
6-15	35	21,34
16-25	24	14.63
26-50	81	49,41
> 50	15	09,14
Tổng	164	100%
Địa phương	**Số bệnh nhân (n)**	**Tỷ lệ (%)**
TT-Huế	145	88,41
Khác	19	11,59
Tổng	164	100

Nhận xét: đô tuổi nghiên cứu gặp ở cả trẻ em và người trưởng thành: tỷ lệ cao ở nhóm tuổi 26-50 tuổi (49,41%). Nam chiếm tỷ lệ cao hơn nữ. bệnh nhân chủ yếu ở TT-Huế 88,41%.

2. Đặc điểm huyết thanh dương tính và phân loại nhiễm SXHD

Bảng 2: *Phân loại nhiễm SXHD*

STT	**SXH Dengue (DENV)**	**KN NS1, KT IgG/IgM**	**Tần số (n)**	**Tỷ lệ (%)**	**P**
1	Nhiễm DENV tiên phát (Giai đoạn sớm)	NS1(+) IgM (+) IgG(-) NS1(-) IgM (+) IgG(-) NS1(+)IgM (+) IgG(-)	87	53,04	<0,05
2	Nhiễm DENV thứ phát (Tái nhiễm)	NS1 (+) IgM (+) IgG(+) NS1 (-) IgM (+) IgG(+) NS1 (+) IgM (-) IgG(+)	55	33,53	
3	Nhiễm cũ	Tất cả những trường hợp chỉ có IgG(+)	22	13,43	
TỔNG			164	100%	

Nhận xét: nhiễm SXHD tiên phát có tỷ lệ cao nhất 53,04%, thứ phát 33,53% và nhiễm cũ là 13,43%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05)

3. Đặc điểm số lượng tiểu cầu trước truyền KTCM

Bảng 3: *Số lượng tiểu cầu trước truyền*

Số lượng tiểu cầu trước truyền (x10^9/l)	**SXHD (n=164)**	
	n	%
<30	117	71,35
Từ 30 đến <35	47	28,65
Tổng	164	100
P < 0,05		

Nhận xét: SLTC trong mẫu nghiên cứu <30 x10^9/l có tỷ lệ cao 71,35%, SLTC từ 30 - < 35x10^9/l có tỷ lệ 28,65% . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05)

4. Đặc điểm số lượng tiểu cầu sau truyền KTCM 24 giờ

Bảng 4: Số *lượng tiểu cầu sau truyền KTCM 24 giờ*

Số lượng tiểu cầu sau truyền (x10^9/l) 24h	**SXHD (n=164)**	
	n	%
30 - 40	142	86,58
> 40	22	13,42
Tổng	164	100
$\overline{X}$ = 40,27 x10^9/l		

Nhận xét: SLTC trung bình sau truyền 24 giờ: $\overline{X}$ = 40,27 x10^9/l, SLTC từ 30-40 x10^9/l là 86,58%%, SLTC > 40 x10^9/l có tỷ lệ 13,42%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

5. Số lần truyền KTCM

Bảng 5. *Số lần truyền KTCM và số lượng KTCM sử dụng TB/đợt điều trị*

Số lần truyền KTCM	**Số BN (n)**	**Tỷ lệ %**	**Số chế phẩm KTCM sử dụng (đơn vị)**	$\overline{X}$
1	133	81,09	133	$\overline{X}$ = 1,31
2	18	10,97	36	
3	07	04,26	21	
4	05	03,04	20	
5	01	00,64	05	
Tổng	**164**	**100%**	**215**	

Nhận xét: Số lần truyền ít nhất là 01 lần (01 đơn vị KTCM): 133 BN, 81,09%, truyền nhiều nhất là 05 lần (05 đơn vị): 0,64%. Sô lượng KTCM đã sử dụng là 215 đv. Giá trị trung bình của 01 đợt truyền là 1,31 đv KTCM.

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung:

Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh SXH Dengue gặp từ trẻ nhỏ đến người trưởng thành, kể cả người cao tuổi. Cụ thể: từ 6-15 tuổi có tỷ lệ: 21,34%, nhóm 16-25 tuổi: 14,63%, > 50 tuổi: 9,14%, chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm 26-50 tuổi: 49,41% Về giới tính: nam chiếm tỷ lệ cao hơn nữ: nam: 62,80%, nữ: 37,20%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

Phân bố theo địa phương: kết quả bảng 01 cho thấy, BN đa số tại Tỉnh TT-Huế (88,41%). Các địa phương khác; Quảng bình, Quảng trị, Đà nẵng (11,59%).

2. Đặc điểm huyết thanh dương tính và phân loại nhiễm SXHD

Theo (1),(2) nồng độ KN NS1 tương quan với nồng độ vi rút Dengue và có thể phát hiện trước khi hình thành các kháng thể Dengue IgM và IgG. Nó được xem như một công cụ hữu ích trong chẩn đoán sớm nhiễm vi rút Dengue (3,6). Thực tế, do các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng không xuất hiện điển hình ở giai đoạn sớm, nên chẩn đoán SXH Dengue thường gặp khó khăn, nhất là khi cần phân biệt với một trường hợp nhiễm với các loại vi rút khác. Sự có mặt của KN NS1 được xem như dấu ấn sinh học mới, có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt ban đầu. Theo tác giả (3), KN NS1 xuất hiện và kéo dài đến ngày thứ 9, KT IgM gia tăng ngày vào thứ 4, tồn tại trong máu 30 ngày trong trường hợp sơ nhiễm. Còn KT IgG sẽ xuất hiện khoảng ngày thứ 7. Nhưng trong tái nhiễm, IgG xuất hiện đồng thời với IgM vào ngày thứ 4 (3).

Số liệu bảng 2 cho thấy: nhiễm DENV tiên phát chiếm tỷ lệ cao nhất 53,04%, thứ phát là 33,53% và nhiễm cũ là 13,43%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05). Theo (1): cùng với KN NS1, thì KT IgM/IgG là hai chỉ số quan trọng trong việc đánh giá, phân loại chẩn đoán bệnh sốt xuất huyết ở giai đoạn sớm. Nồng độ KT IgG lưu hành và hiện diện trong trường hợp nhiễm thứ phát, nhưng rất ít trong nhiễm tiên phát. Các dấu hiệu như xuất huyết và sốc dengue do sự hiện diện các KT IgG tăng cao (3,6) thường gặp trong SXH Dengue thứ phát.

3. Đặc điểm số lượng tiểu cầu trước truyền KTCM

Giảm tiểu cầu là đặc điểm nổi bật của nhiễm SXH Dengue. Số lượng tiểu cầu dưới $100x10^9$/l là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh sốt xuất huyết Dengue (7). Nguyên nhân gây giảm tiểu cầu bao gồm cả ức chế tủy xương và phá hủy tiểu cầu ở ngoại vi. Sự phá hủy tiểu cầu qua phức hợp miễn dịch trung gian tế bào được xem là yếu tố quan trọng góp phần gây giảm tiểu cầu trong nhiễm SXH Dengue (4).

Ngoài các cơ chế khác nhau để giải thích tình trạng giảm tiểu cầu liên quan đến nhiễm DENV như đã đề cập ở trên, còn có nghiên cứu cho rằng các cơ quan tạo máu và các tế bào mô đệm ở tủy xương do đã bị nhiễm DENV, nên hình thành các kháng thể chống tiểu cầu và chính các kháng thể này sẽ tham gia vào quá trình phá hủy tiểu cầu ở ngoại vi khi tiểu cầu tương tác với tế bào nội mô và các tế bào miễn dịch khác (2).

Trong nghiên cứu này, SLTC trước truyền trong mẫu nghiên cứu phần lớn <30 $x10^9$/l, chiếm tỷ lệ rất cao 71,35%, SLTC từ Từ 30 đến < 35 x 10^9/l có tỷ lệ 28,65%. Nhận thấy, giá trị SLTC thấp hơn nhiều so với giá trị

bình thường. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05). Đặc điểm giảm số lượng tiểu cầu (TC) là một dấu hiệu thường gặp và gần thường gặp trong nhiễm SXH Dengue (4). Tiểu cầu càng giảm, thì nguy cơ xuất huyết càng cao và dấu hiệu giảm SLTC bắt đầu từ ngày thứ 2 và giảm liên tục vào các ngày tiếp theo. Sau đó tăng dần nhưng vẫn còn thấp đến tận ngày thứ 10 mặc dù đã hết sốt (7). Số liệu nghiên cứu bảng 4 cho thấy: tất cả mẫu nghiên cứu đều giảm nặng và đều có chỉ định truyền chế phẩm KTCM.

5. Đặc điểm số lượng tiểu cầu sau truyền KTCM 24 giờ

Sử dụng KTCM trong điều trị bệnh SXH Dengue là liệu pháp điều trị hiệu quả, giúp làm tăng số lượng và khôi phục chức năng tiểu cầu, góp phần làm giảm nguy cơ xuất huyết (5).

Theo các tác giả (2,5), đánh giá hiệu quả việc sử dụng KTCM đối với BN SXH Dengue khi mức tăng SLTC sau truyền 24 giờ đạt kết quả SLTC > 10x10^9/l. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận tất cả các mẫu trong nghiên cứu đều có đáp ứng khi truyền KTCM 24 giờ, cụ thể: SLTC trung bình sau truyền 24 giờ là: $\overline{X}$ = 40,27 x10^9/l, SLTC từ 30-40 x 10^9/l có tỷ lệ cao: 86,58%, SLTC >40 x10^9/l có tỷ lệ 13,42%. Qua đó, nhận thấy kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác, số lượng tiểu cầu dần hồi phục và tiến về giới hạn bình thường cho đến lúc bệnh nhân xuất viện.

6. Số lần truyền KTCM

Do chưa có nhiều nghiên cứu của các tác giả khác về việc xác định số lần truyền KTCM đối với bệnh SXH Dengue, nên chúng tôi chưa có cơ sở để so sánh. Qua số liệu nghiên cứu nhận thấy: đa số trong mẫu nghiên cứu có số lần truyền KTCM ít nhất là 01 lần truyền: 133 BN, chiếm tỷ lệ 81,09%, tiếp đến là truyền từ 2 đến 4 lần truyền, nhiều nhất là 05 lần truyên: 01 BN. Chúng tôi cũng ghi nhận số lượng KTCM đã sử là 215 đơn vị. Giá trị trung bình của 01 lần truyền là 1,31 đơn vị KTCM.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 206 BN SXH Dengue tại BVTW Huế năm 2018-2010, chúng tôi có một số kết luận sau:

- Nhiễm SXHD gặp từ trẻ nhỏ đến người trưởng thành và cả người cao tuổi. Tỷ lệ nhiễm ở nam giới cao hơn nữ giới

- Nhiễm SXHD tiên phát có tỷ lệ cao nhất 53,04%, thứ phát 33,53% và nhiễm cũ là 13,43%.

- Giá trị SLTC lúc nhập viện giảm nặng: <30 x10^9/l, chiếm tỷ lệ rất cao 71,35%, SLTC từ 30 đến <35 x10^9/l có tỷ lệ 28,65%.

- Số lượng TC sau truyền 24 giờ đều có đáp ứng: SLTC trung bình sau truyền 24 giờ: $\overline{X}$ = 40,27 x10^9/l, từ 30-40 x 10^9/l có tỷ lệ cao: 86,58%, SLTC >40 x10^9/l có tỷ lệ 13,42% và dần dần tiến về giới hạn bình thường cho đến lúc bệnh nhân ra viện.

- Số lần truyền KTCM ít nhất là 01 lần (01 đơn vị), tỷ lệ 81,09%, nhiều nhất là 05 lần (05 đơn vị). Số lượng KTCM đã sử dụng là 215 đơn vị. Giá trị trung bình của 01 đợt truyền là 1,31 đơn vị KTCM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế (2019).** Quyết định số 3705/QĐ-BYT "Về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán, điều trị sốt xuất huyết Dengue", 22/08/2019.

2. **Elzinandes Leal de Azeredo,[1] Robson Q. Monteiro,[2] and Luzia Maria de-Oliveira Pinto (2015),** "Thrombocytopenia in Dengue: Interrelationship between Virus and the Imbalance between Coagulation and Fibrinolysis and Inflammatory Mediators", Review Article | Open Access. Volume 2015 |Article ID 313842 | https://doi.org/10.1155/2015/313842
3. **Kassim FM, Izati MN, TgRogayah TAR, Apandi YM, Saat Z (2011**). "Use of dengue NS1 antigen for early diagnosis of dengue virus infection". Southeast Asian J Trop Med Public Health2 011; 42(3): 562-569.
4. **Muhammad Zaman Khan Assir,[a,] (2013)** "Effectiveness of Platelet Transfusion in Dengue Fever: A Randomized Controlled Trial" Transfus Med Hemother. 2013 Oct; 40(5): 362–368. Published online 2013 Sep 11. doi: 10.1159/000354837
5. **Sonam KanSay & Harinder Singh (2018)** "Effect of introduction of single-donor apheresis platelets in dengue management: A comparative analysis of two consecutive dengue epidemics" J Lab Physicians 2018 Apr -Jun; 10(2): 173–178.
6. **(4).Wang SM and Sekaran SD.** Early Diagnosis of Dengue Infection Using a Commercial Dengue Duo Rapid Test Kit for the Detection of NS1, IgM, and IgG.Am J Trop Med Hyg2010; **83**(3): 690-695.
7. **WHO 2011:** Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Revised and Expanded Edition. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, 2011. www.searo.who.int/ LinkFiles/ Dengue_DHF_preventionandcontrol_ guidelines_rev.pdf

ĐÁNH GIÁ HIỂU BIẾT, THÁI ĐỘ, THỰC HÀNH CỦA NHÀ QUẢN LÝ CÁC ĐƠN VỊ TỔ CHỨC HIẾN MÁU VỀ VẬN ĐỘNG HIẾN MÁU NHẮC LẠI NĂM 2020

Ngô Mạnh Quân, Phạm Minh Hùng, Nguyễn Văn Nhữ, Nguyễn Xuân Thái, Chử Nhất Hợp, Nguyễn Quốc Huy, Nguyễn Duy Ngọc, Bạch Quốc Khánh(*)

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiểu biết, thái độ, thực hành của nhà quản lý đối với công tác vận động hiến máu nhắc lại. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu cắt ngang mô tả có phân tích trên 258 nhà quản lý phụ trách công tác phối hợp tổ chức hiến máu. **Kết quả:** Tỷ lệ nhà quản lý (NQL) có hiểu biết đầy đủ về hiến máu nhắc lại đạt 61,2%. Phần lớn có quan điểm tích cực ủng hộ việc HMNL. Các NQL thực hành khá tốt công tác vận động HMNL: động viên, khen thưởng người hiến máu nhắc lại (64,7%); lưu danh sách người đã hiến máu (77,9%) và thực hiện 2 lần tổ chức hiến máu/năm (41,1%). Có mối tương quan giữa vị trí công tác và kinh nghiệm đã từng tổ chức hiến máu với hiểu biết của NQL; vị trí công tác với số lần thực hành tổ chức hiến máu mỗi năm, có ý nghĩa thống kê với p<0,05. **Kết luận:** Tỷ lệ hiểu biết của NQL về nội dung hiến máu nhắc lại khá tốt, thái độ tích cực. Những nhà quản lý có vị trí thuộc Hội Chữ thập đỏ, Đoàn thanh niên có hiểu biết tốt hơn và khả năng tổ chức hiến máu nhiều lần trong năm hơn các NQL ở vị trí công việc khác.

Từ khóa: tuyên truyền vận động hiến máu, hiến máu nhắc lại, hiểu biết, thái độ, nhà quản lý.

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Ngô Mạnh Quân
Email: bsquan@live.com
Ngày nhận bài: 06/10/2020
Ngày phản biện khoa học: 09/10/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

SUMMARY

ASSESSMENT OF KNOWLEDGE, ATTITUDE, PRACTICE OF RECRUITTING REPEAT BLOOD DONATION AMONG MANAGERS OF AGENCIES HOSTING BLOOD DRIVE IN 2020

Objective: To Evaluate the knowledge, attitude and practice of managers for recruitting repeat blood donation campaign. **Subjects and Methods:** This was a descriptive cross-sectional study among 258 managers or directly assigned to coordinate blood donation organizing. **Results:** 61.2% of managers have full understanding. Most managers have a positive attitude. Good practice: motivate and reward the repeat blood donors (64,7%), save the list of blood donors (77,9%) and host blood drive twice a year (41,1%). There is a correlation between the position of work and experience in the blood donation organization with the knowledge of managers; the position of work and the times of blood donation organization each year, have statistical significance with p<0.05. **Conclusion:** The manager's understanding rate of repeat blood donation content is pretty good, positive attitude. The managers of the Red Cross, Youth Union have better understanding and ability to organize blood donation many times in a year than others.

Key words: blood donor recruitment, repeat blood donation, knowledge, attitude, manager, …

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, nguồn máu chất lượng, an toàn nhất là từ những người hiến máu nhắc lại (HMNL), hiến máu thường xuyên [1]. Vì vậy, các cơ sở truyền máu luôn quan tâm tới việc vận động và duy trì hiệu quả nguồn người hiến máu nhắc lại thường xuyên, ổn định.

Ở nước ta, phần lớn người hiến máu tham gia hiến máu tại các cơ quan, đơn vị nơi làm việc hoặc địa phương nơi cư trú. Việc tổ chức hiến máu hằng năm chủ yếu phụ thuộc vào vai trò tham mưu, quyết định của các nhà quản lý, là cán bộ được phân công phụ trách, phối hợp tổ chức hiến máu của của cơ quan/đơn vị. Họ thường là cán bộ Chữ thập đỏ, Đoàn Thanh niên, phòng hành chính/nhân sự, phòng truyền thông… Các quyết định của nhà quản lý (NQL) sẽ ảnh hưởng đến cơ hội tham gia HMNL của người hiến máu tại cộng đồng NQL đó phụ trách. Có thể thấy vai trò của họ là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến công tác tuyên truyền vận động HMNL. Năm 2019, Trung tâm Máu Quốc gia tổ chức tổ chức hiến máu lưu động tại 1.230 đơn vị; trong đó khoảng 2.000 nhà quản lý của các đơn vị tham gia trực tiếp đến công tác lập kế hoạch, tổ chức hiến máu, tuyên truyền vận động hiến máu tại các địa phương, đơn vị. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá hiểu biết, thái độ, thực hành của nhà quản lý đối với công tác tuyên truyền vận động hiến máu nhắc lại.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu (ĐTNC): 258 nhà quản lý (NQL) (120 nam và 138 nữ).

2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: Sử dụng công thức chọn mẫu một tỷ lệ với giả thuyết tỷ lệ hiểu biết đầy đủ của NQL về HMNL là p = 0,45, số mẫu tối thiểu 243 mẫu. Chọn mẫu ngẫu nhiên dựa trên tỷ lệ giữa các nhóm đơn vị tổ chức hiến máu, thu thập phiếu trong thời gian từ 01/05/2020 đến 30/8/2020 đến khi đủ số lượng mẫu theo kế hoạch.

3. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích, sử dụng phỏng vấn bằng bảng hỏi (thiết kế trước) trực tiếp gặp mặt hoặc gửi qua email và điện thoại. Bảng hỏi nghiên cứu đánh giá hiểu biết, thái độ, thực hành HMTN, HMNL được thiết kế dựa trên các nội dung tuyên truyền vận động hiến máu, tập huấn, đào tạo của Viện Huyết học – Truyền máu TW cho các ĐTNC trong thời gian trước đây. Trong đó đánh giá hiểu biết thông qua 9 câu hỏi. Điểm số hiểu biết được tính dựa trên số đáp án đúng mà đối tượng trả lời được. Mỗi câu trả lời đúng được 1 điểm, câu trả lời sai hoặc không biết được 0 điểm. Giá trị trung vị được sử dụng để phân nhóm hiểu biết thành 2 nhóm: có điểm hiểu biết đầy đủ (≥ trung vị) và nhóm có điểm hiểu biết chưa đầy đủ (< trung vị).

4. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 4/2020 – 9/2020

5. Quản lý và xử lý số liệu: nhập liệu và quản lý bằng phần mềm Epidata, xử lý, phân tích dữ liệu bằng phần mềm SPSS và các thuật toán thống kê thông dụng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

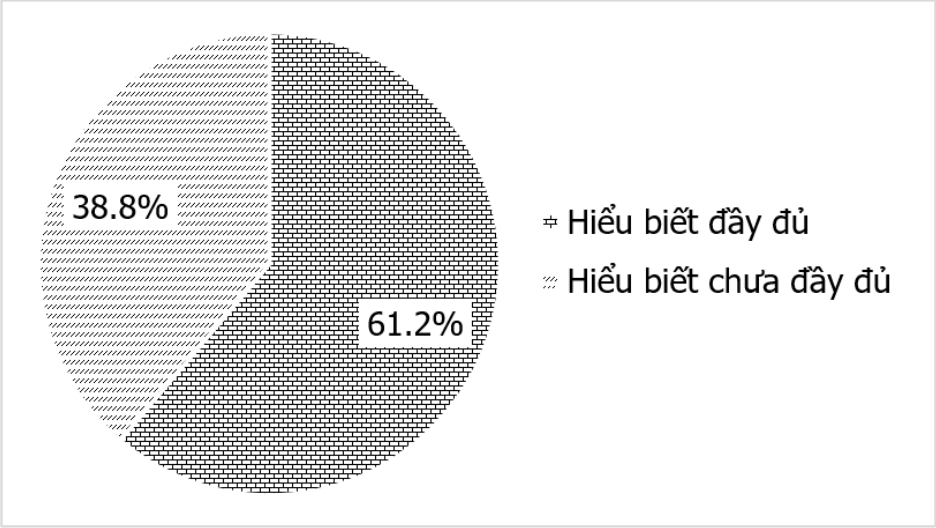
1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm của ĐTNC (n = 258)

Đặc điểm		Chung	
		n	%
Tuổi trung bình (trung bình ± SD, min-max)		35 ± 0,7 (19 –74)	
Số lần đã tổ chức hiến máu	Lần đầu	49	19
	1 lần	33	12,8
	2 lần	31	12
	3 lần	27	10,5
	4 lần	17	6,6
	Từ 5 lần trở lên	101	39,1
Vị trí công tác	Hội Chữ thập đỏ	83	32,2
	Đoàn Thanh Niên	96	37,2
	Công Đoàn	19	7,4
	Hành chính nhân sự	19	7,4
	Quan hệ công chúng	6	2,3
	Truyền thông	12	4,7
	Khác	23	8,9

ĐTNC có tuổi trung bình là 35 tuổi; đã tổ chức hiến máu từ 5 lần trở lên chiếm 39,1%. Về vị trí công tác tại các đơn vị TCHM, 32,2% là cán bộ chữ thập đỏ; 37,2% là cán bộ đoàn thanh niên, còn lại là cán bộ ở các vị trí như công đoàn, phòng tổ chức/nhân sự, phòng truyền thông…

2. Hiểu biết, thái độ, thực hành hiến máu nhắc lại của nhà quản lý



Biểu đồ 1: Tỷ lệ hiểu biết đầy đủ về HMTN của ĐTNC

Trong số 258 NQL tham gia nghiên cứu, 61,2% có mức hiểu biết đầy đủ về HMTN.

Bảng 2: Tỷ lệ hiểu biết đầy đủ theo vị trí công tác

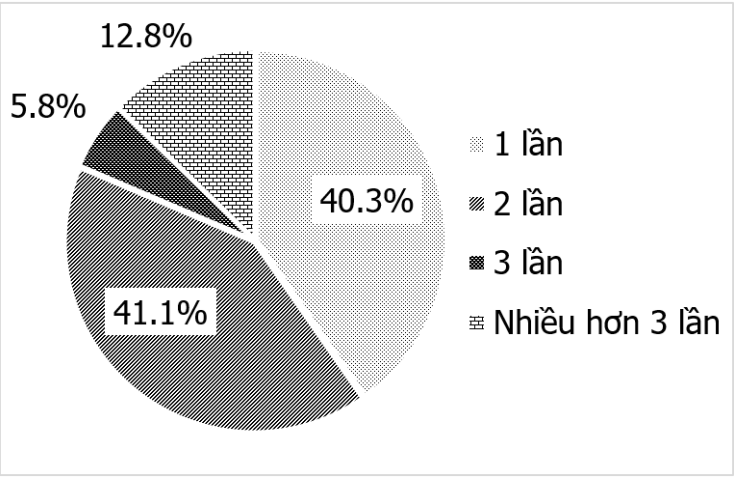
Stt	Vị trí công tác	Hiểu biết đầy đủ		Tổng (n,%)
		Đầy đủ	Chưa đầy đủ	
1	Hội Chữ thập đỏ	67(80,7%)	16(19,3%)	83(32,2%)
2	Đoàn Thanh niên	58(60,4%)	38(39,1%)	96(37,2%)
3	Công Đoàn	11(57,8%)	8(42,2%)	19(7,4%)
4	Khác	40(66,7%)	20(33,3%)	60(23,2%)

Tỷ lệ ĐTNC hiểu biết đầy đủ của ĐTNC có vị trí công tác Hội Chữ thập đỏ đạt 80,7%; Đoàn thanh niên đạt 60,4%.

Bảng 3: Quan điểm của ĐTNC về HMNL

Quan điểm / Câu hỏi	Đồng ý		Không đồng ý		Không rõ	
	n	%	n	%	n	%
Hiến máu nhắc lại giúp được kiểm tra, tư vấn sức khỏe và bản thân có thể tự theo dõi, giám sát được sức khỏe của mình.	247	95,7	3	1,2	8	3,1
Có quan điểm rằng cho rằng: hiến máu có hại cho sức khỏe	4	1,6	237	91,9	17	6,6
Trước và sau hiến máu nên uống nhiều nước	205	79,5	35	13,6	18	7
Hiến máu có thể tạo trạng thái tinh thần tích cực, tâm lý thoải mái.	218	84,5	8	3,1	32	12,4
Người hiến máu có thể tham gia hiến máu nhắc lại 2 - 4 lần mỗi năm	238	92,2	20	7,8	0	0

Có 95,7% ĐTNC đồng tình với việc HMNL giúp được kiểm tra, tư vấn sức khỏe và bản thân có thể tự theo dõi, giám sát được sức khỏe của mình. Có 92,2% ĐTNC có quan điểm rằng người hiến máu nên tham gia hiến 2 - 4 lần/năm



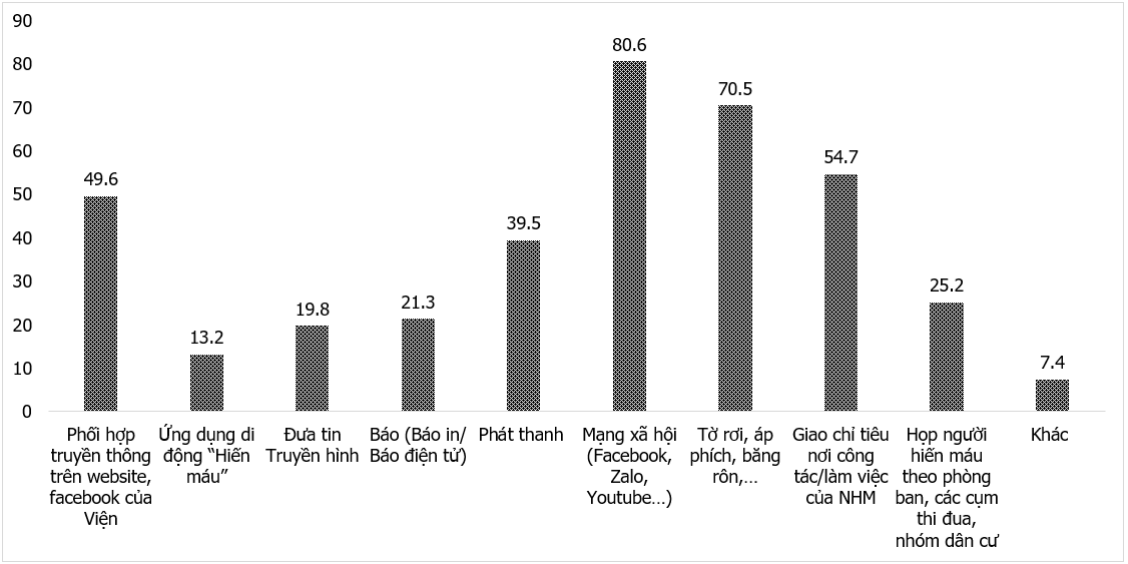
Biểu đồ 2: Số lần thực hành tổ chức hiến máu của ĐTNC tại đơn vị mỗi năm

Có 41,1% NQL tham gia nghiên cứu đã trực tiếp tổ chức HMTN 2 lần/năm.

Bảng 4: Thực hành của ĐTNC về công tác vận động hiến máu nhắc lại

Stt	Nội dung hỏi	Thực hành đúng	
		n	%
1	Lưu trữ danh sách người hiến máu tại đơn vị mình qua các năm để có thể liên lạc lại	201	77,9
2	Có thực hiện các hình thức động viên, khen thưởng cho những người hiến máu tình nguyện thường xuyên tại đơn vị	167	64,7
3	Nhớ được tỷ lệ hiến máu nhắc lại của đơn vị mình tại chương trình gần đây nhất	143	55,4

Có 77,9% ĐTNC có lưu trữ danh sách người HM qua các năm để có thể liên lạc lại; 64,7% ĐTNC có thực hiện các hình thức động viên khen thưởng người HMTN thường xuyên tại đơn vị.



Biểu đồ 3: Các biện pháp thực hành vận động HMNL

Tỷ lệ ĐTNC lựa chọn các kênh để truyền thông về HMNL là: 80% qua mạng xã hội (Facebook, zalo, youtube…); 70,5% chọn tờ rơi, áp phích, băng rôn…; 49,6% chọn phối hợp tuyên truyền trên website, facebook của Viện.

Bảng 5: Mối tương quan giữa vị trí công tác của NQL và hiểu biết của ĐTNC

Yếu tố liên quan \ Mức độ hiểu biết		Đầy đủ (n=158)	Chưa đầy đủ (n=82)	OR (95%CI)	p
Đã từng tổ chức hiến máu	Đã từng	137(65,6%)	72(34,4%)	3,089 (1,63-5,85)	<0,05
	Lần đầu	21(42,8%)	28(57,2%)		
Vị trí công tác	Chữ thập đỏ	61(73,5%)	22(26,5%)	2,447 (1,30-4,59)	<0,05
	Đoàn Thanh niên	51(53,1%)	45(46,9%)		
	Khác	97(59,5%)	66(40,5%)		

Tỷ lệ ĐNTC đã từng TCHM sẽ có hiểu biết đầy đủ cao hơn tỷ lệ ĐTNC chưa từng TCHM 3,089 lần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Tỷ lệ ĐNTC có vị trí công tác là cán bộ hội Chữ thập đỏ có hiểu biết đầy đủ cao hơn ở ĐTNC Đoàn Thanh niên 2,447 lần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 6: Tương quan giữa vị trí công tác của ĐTNC và thực hành TCHM

Số lần TCHM /năm / Vị trí công tác	Từ 2 lần trở lên (n=154)	01 lần (n=104)	OR (95%CI)	p
Chữ thập đỏ	50(62,2%)	33(39,8%)	2,112 (1,12-3,95)	<0,05
Khác	33(41,8%)	46(58,2%)		
Đoàn Thanh niên	71(74%)	25(26%)	3,959 (2,09-7,49)	
Khác	33(41,8%)	46(58,2%)		

Tỷ lệ ĐNTC có vị trí công tác là Chữ thập đỏ có thực hành TCHM cao hơn tỷ lệ ĐTNC có vị trí công tác khác 2,112 lần, vị trí Đoàn Thanh niên có thực hành TCHM cao hơn tỷ lệ ĐTNC có vị trí công tác khác 3,959 lần sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Không có sự khác biệt giữa 2 vị trí công tác Chữ thập đỏ và Đoàn Thanh niên.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả khảo sát đã cho thấy mức độ hiểu biết đầy đủ về hiến máu nhắc lại của ĐTNC đạt mức khá (61,2%); tỷ lệ này cao hơn kết quả tại hai nghiên cứu của tác giả Ngô Mạnh Quân ở người hiến máu một số tỉnh phía Bắc (45,1%) [2] và người hiến máu là sinh viên năm cuối đạt 54%[3]. Nhưng về nội dung lợi ích của việc hiến máu thường xuyên thì ĐTNC trả lời chưa đầy đủ, thiếu ý. Điều này cho thấy vẫn có những thông tin mà ĐTNC bị nhầm lẫn hoặc hiểu sai về nội dung tuyên truyền, ví dụ như độ tuổi và cân nặng tham gia hiến máu [4] thì ĐTNC có thể nhầm lẫn với độ tuổi lao động, nam từ 18 đến 60 tuổi, nữ từ 18 đến 55 tuổi. Tỷ lệ hiểu biết tốt của ĐTNC trong từng nhóm vị trí công tác khá cao, nhóm Hội Chữ thập đỏ đạt 80,7% (chiếm 32,2% trên tổng số ĐTNC) và Đoàn Thanh niên đạt 60,4% chiếm 37,2% ĐTNC. Điều này có thể giải thích rằng hiện tại hai nhóm vị trí thường được các cơ quan phân công phụ trách và thực hiện công tác HMTN, nên việc tiếp nhận, cập nhật thông tin tuyên truyền về HMNL thường xuyên hơn.

Về quan điểm của ĐTNC đối với việc hiến máu nhắc lại, tỷ lệ có quan điểm tích cực rất cao, có 95,7% ĐTNC đồng tình với việc HMNL giúp được kiểm tra, tư vấn sức khỏe và bản thân có thể tự theo dõi, giám sát được sức khỏe của mình. Bên cạnh đó có 92,2% ĐTNC có quan điểm rằng người hiến máu nên tham gia hiến từ 2 lần/năm trở lên. Khi các đơn vị quyết định tổ chức hiến máu thì họ đã có quan điểm tích cực với hoạt động hiến máu và đặc biệt họ sẽ khuyến khích các thành viên trong đơn vị tiếp tục HMNL. Chỉ có tỷ lệ nhỏ 3,1% ĐTNC băn

khoăn về quan điểm hiến máu có thể tạo trạng thái tinh thần tích cực, tâm lý thoải mái vì trong thực tế vẫn có một số người hiến máu có nhận định khác, ví dụ: những người hiến máu gặp phải nguy cơ choáng mệt, vỡ ven khi hiến máu thì có thể sẽ không có tinh thần tích cực và tâm lý thoải mái cho những lần hiến máu sau…

Khảo sát thực hành của ĐTNC về nội dung HMNL cho thấy kết quả chưa cao và đồng đều giữa các nhóm đối tượng. Tỷ lệ ĐTNC thực hành lưu trữ danh sách người HM để liên hệ mời HMNL là 77,9% và tôn vinh khen thưởng người HMNL đạt 64,7%; trả lời nhớ được tỷ lệ HMNL ở lần tổ chức hiến máu lần gần nhất chỉ đạt mức trung bình (55,4%). Và đặc biệt tỷ lệ thực hành tổ chức hiến máu thường xuyên tại đơn vị còn chưa cao, 40,3% tổ chức 1 lần/năm, 41,1% tổ chức 2 lần/năm. Như vậy có thể thấy rằng cơ hội để người HM tiếp tục tham gia HMNL tại các đơn vị còn khá là thấp dẫn đến tỷ lệ HMNL tại các đơn vị sẽ bị ảnh hưởng. Một số nhóm như cơ quan, đơn vị, do việc hiến máu còn có chỉ tiêu giao, nên khi hoàn thành chỉ tiêu các đơn vị sẽ không tổ chức lần 2, lần 3 mỗi năm.

Khảo sát cũng cho thấy, các NQL đã thực hiện khá tốt công tác truyền thông về HMNL tại đơn vị mình với việc sử dụng hợp lý những kênh thông tin theo xu hướng hiện đại trong khuôn khổ kinh phí đầu tư cho công tác vận động hiến máu còn hạn chế. Có 80,6% ĐTNC thực hiện truyền thông qua các trang mạng xã hội (Facebook, Zalo…); 70,5% sử dụng tờ rơi, áp phích, băng rôn, banner; 49,6% chọn phối hợp tuyên truyền trên website, facebook của Viện.

Chúng tôi khảo sát một số yếu tố có liên quan tới nhận thức, thực hành trong vận động HMNL, kết quả cho thấy, hiểu biết của ĐTNC có sự liên quan đến việc ĐTNC đã từng tham gia tổ chức hiến máu và vị trí công việc là Hội Chữ thập đỏ sẽ có ảnh hưởng tích cực tới hiểu biết của họ. Tỷ lệ ĐTNC đã từng TCHM sẽ có hiểu biết tốt hơn ĐTNC lần đầu làm TCHM gấp 3,089 lần và những ĐTNC có vị trí công tác là Hội Chữ thập đỏ sẽ tốt hơn nhóm vị trí công tác là Đoàn Thanh niên là 2,447 lần. Yếu tố liên quan này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Schlumpf tại Hoa Kỳ [5], người đã từng TCHM và tham gia hiến máu sẽ có mong muốn tiếp tục tham gia hiến máu nhắc lại nhiều hơn. Hai yếu tố liên quan này phù hợp với thực tế triển khai tại Viện Huyết học – Truyền máu TW, vì nhóm ĐTNC Hội Chữ thập đỏ thường được giao là cán bộ thực hiện công tác HM hằng năm, thường xuyên, họ là lực lượng nòng cốt trong hoạt động tuyên truyền vận động người hiến máu. Vậy nên ở vị trí công tác này họ cần có hiểu biết đầy đủ để phục vụ công việc. Bên cạnh đó yếu tố đã từng tham gia tổ chức hiến máu sẽ phù hợp với lý thuyết hành vi trong vận động HMTN, sau thực hành thì hiểu biết sẽ tốt hơn khi chưa thực hành.

Số liệu nghiên cứu cho thấy có mối tương quan giữa các vị trí công việc đối với việc quyết định tổ chức hiến máu nhiều lần trong năm, ĐTNC có vị trí công tác là Hội Chữ thập đỏ và Đoàn Thanh niên có tỷ lệ tổ chức

hiến máu từ 2 lần/năm trở lên tốt hơn các nhóm vị trí khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Kết quả này có thể cho thấy nhóm ĐTNC là Hội Chữ thập đỏ và Đoàn Thanh niên bên cạnh việc thực hiện tổ chức hiến máu theo chỉ tiêu được giao họ cần triển khai nhiều đợt trong năm để đảm bảo kết quả. Nhưng mặt khác nhóm Đoàn thanh niên cũng là đơn vị tiên phong tích cực tổ chức hiến máu nhiều lần hơn trong các đợt phát động phong trào và nếu được tác động hoặc động viên, khích lệ từ phía cấp trên.

V. KẾT LUẬN

Hầu hết NQL (61,2%) có hiểu biết đầy đủ về hiến máu nhắc lại; phần lớn có quan điểm tích cực ủng hộ việc HMNL. NQL thực hành khá tốt công tác vận động HMNL: động viên, khen thưởng người hiến máu nhắc lại (64,7%); lưu danh sách người đã hiến máu (77,9%) và thực hiện 2 lần tổ chức hiến máu/năm (41,1%).

Những nhà quản lý là cán bộ Hội chữ thập đỏ, Đoàn Thanh niên hoặc những nhà quản lý đã từng thực hiện nhiều lần công tác HMTN có tỷ lệ nhận thức về HMNL tốt hơn, xu hướng tích cực trong tổ chức hiến máu lặp lại trong năm cao hơn các nhóm khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **WHO (2010).** Towards 100% Voluntary Blood Donation: A Global Framework for Action. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305666/)
2. **Ngô Mạnh Quân và các cộng sự (2015).** "Nghiên cứu nhận thức, thái độ và hành vi về hiến máu tình nguyện ở người hiến máu tại một số tỉnh năm 2014"
3. **Ngô Mạnh Quân và các cộng sự (2016).** "Những yếu tố rào cản đối với hành vi hiến máu nhắc lại của sinh viên năm cuối một số trường đại học tại Hà Nội".
4. **Bộ Y tế (2013).** Thông tư số 26/2013/TT-BYT ngày 16/09/2013 Hướng dẫn hoạt động truyền máu
5. **K. S. Schlumpf và các cộng sự (2008).** "Factors influencing donor return", Transfusion. 48(2), tr. 264-72.

ĐÁNH GIÁ SỰ HÀI LÒNG CỦA NGƯỜI HIẾN MÁU TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG TRONG GIAI ĐOẠN DỊCH BỆNH COVID19 BÙNG PHÁT Ở VIỆT NAM

Trần Ngọc Quế, Triệu Thị Biển, Ngô Mạnh Quân, Nguyễn Phương Thảo, Phạm Anh Tuấn, Hà Hữu Nguyện, Phạm Tuấn Dương, Bạch Quốc Khánh(*)

TÓM TẮT[18]

Mục tiêu: Đánh giá sự hài lòng của người hiến máu; chỉ số trung thành của người hiến máu tại Viện Huyết học – Truyền máu TW (Viện HH-TMTW) trong giai đoạn dịch bệnh Covid19 bùng phát. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang có phân tích ở 1.400 người đã hiến máu (HM) tại Viện HH-TMTW từ tháng 2 – 4/2020. **Kết quả:** 84,5%% người hiến máu (NHM) hài lòng với khả năng tiếp cận thông tin hiến máu tình nguyện; 84,4% hài lòng với thông tin, thủ tục, quy trình hiến máu; 83,0% hài lòng với cơ sở vật chất, phương tiện phục vụ NHM; 88,2% hài lòng với giao tiếp ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên y tế; 90,9% hài lòng với kết quả cung cấp dịch vụ; Chỉ số khách hàng trung thành (NPS) đạt 57,7%; NHM tại điểm HM tại Viện chỉ số trung thành cao hơn so với các điểm HM lưu động và cố định khác. **Kết luận:** Công tác tổ chức tiếp nhận máu, chăm sóc NHM của Viện đã đáp ứng được sự hài lòng của NHM. Sự hài lòng của NHM có ảnh hưởng quan trọng đến việc quyết định hành vi HM nhắc lại của họ trong tương lai. Hầu hết những NHM có chỉ số hài lòng cao đều sẵn sàng tham gia HM nhắc lại và kêu gọi người khác cùng tham gia HM.

Từ khóa: Chỉ số hài lòng, chỉ số trung thành, hiến máu tình nguyện …

SUMMARY

SATISFACTION OF BLOOD DONORS AT NIHBT DURING COVID – 19 PANDEMIC IN VIETNAM

Objective: Evaluate the satisfaction of blood donors; loyalty index of blood donors at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion (NIHBT) during the Covid-19 epidemic outbreak in Vietnam**. Subject and method:** Cross-sectional description analyzed 1,400 people who donated blood at NIHBT from February to April 2020**. Results:** 84.5% of blood donors are satisfied with the ability to access information about voluntary blood donation; 84.4% were satisfied with the information, procedures, and procedures for blood donation; 83.0% is satisfied with facilities and facilities to serve blood donors; 88.9% were satisfied with the behavioral communication and professional capacity of health staff; 90.9% are satisfied with the results of service provision; The Net Promoter Score (NPS) was 57.7%. The percentage of blood donors at the blood donation site at the Institute of Loyalty Index is higher than at other fixed and mobile donor sites. **Conclusions:** NIHBT's work of organizing blood reception and care for blood donors has met the satisfaction of most blood donors. The satisfaction of blood donors has an important influence on their future decision to repeat blood donation. Most of blood donors has high

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Trần Ngọc Quế
Email: drque72@gmail.com
Ngày nhận bài: 06/10/2020
Ngày phản biện khoa học: 07/10/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

satisfaction index are willing to participate in repeated blood donation and advocacy, calling on others to join blood donation.

Keywords: Satisfaction index, loyalty index, blood donation…

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự hài lòng của khách hàng là "cảm giác hài lòng hay thất vọng của khách hàng, cảm giác này đến từ việc so sánh cảm nhận thực tế về sản phẩm/dịch vụ mà họ nhận được với kỳ vọng của họ về sản phẩm/dịch vụ đó"[1]. Sự hài lòng của người hiến máu có liên quan chặt chẽ đến hành vi hiến máu nhắc lại trong tương lai đồng thời là yếu tố quan trọng góp phần duy trì và phát triển lượng người hiến máu thường xuyên, an toàn [2]. Nếu tạo được những trải nghiệm hiến máu tích cực, đáp ứng được sự hài lòng của người hiến máu sẽ góp phần làm tăng sức cạnh tranh của Trung tâm truyền máu, giảm sự lan truyền những trải nghiệm tiêu cực, gián tiếp tạo ra nguồn người hiến máu mới an toàn và xây dựng được niềm tin của người hiến máu với thương hiệu.

Vào thời điểm dịch Covid-19 bùng phát (từ tháng 2 - 4/2020) hoạt động tuyên truyền, tổ chức HM gặp nhiều khó khăn, tình trạng thiếu máu diễn ra trên toàn quốc. Với thông điệp "Hiến máu an toàn – Đừng ngại Covid", hoạt động truyền thông, tổ chức tiếp nhận máu tại Viện HH-TM TW được tổ chức với phương châm 3A: An toàn cho người hiến máu, An toàn cho người bệnh và An toàn cho nhân viên y tế. Theo đó, nhiều biện pháp thực hiện giãn cách, đảm bảo an toàn phòng dịch đã được thực hiện và nhận được sự hưởng ứng tích cực từ cộng đồng. Đánh giá được sự hài lòng của NHM, những vấn đề mà họ cảm thấy còn băn khoăn, lo ngại trong giai đoạn đặc biệt này, sẽ góp phần cải thiện công tác truyền thông, tổ chức tiếp nhận máu, các hoạt động chăm sóc NHM cũng như duy trì lượng NHM thường xuyên, ổn định. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu nhằm mục tiêu đánh giá sự hài lòng của NHM và các yếu tố ảnh hưởng đến sự hài lòng của NHM trong giai đoạn này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: 1.400 NHM tình nguyện tại các điểm HM do Viện HH-TMTW tiếp nhận trong giai đoạn diễn ra dịch bệnh Covid-19 đợt 1 (từ tháng 2 – 4/2020). 52,3% là nam, 47,7% là nữ. Đa số NHM có độ tuổi từ 26 – 43 (59,1%). Hầu hết NHM là cán bộ - nhân viên (CBNV) thuộc các cơ quan nhà nước, nhân viên văn phòng (73%) và có trình độ chủ yếu là Đại học (63,9%). Hầu hết NHM đã từng HM (77,6%), trong đó, tỷ lệ NHM từ 2 – 5 lần chiếm đa số (44,0%). 49,1% NHM đã HM tại Viện, mức thể tích hiến chính là 350ml (66,0%) và đa số NHM nhận quà tặng hiện vật (55,2%).

2.2 Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích. Bảng hỏi khảo sát được thiết kế trên cơ sở tham khảo các chỉ số hài lòng của người bệnh [3], của người dân với dịch vụ hành chính công [4]. Bảng hỏi tập trung vào 5 lĩnh vực, bao gồm: (1) Khả năng tiếp cận dịch vụ HM; (2) Sự minh bạch thông tin và thủ tục, quy trình HM; (3) Cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ NHM; (4) Thái độ giao tiếp, ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên y tế (NVYT); (5) Kết quả cung cấp dịch vụ sau HM. Thang điểm đánh giá là thang đo Likert 5 mức, tương ứng với 1: Rất không hài lòng, 2: Không hài lòng, 3: Bình thường, 4: Hài lòng, 5: Rất hài lòng. Sử dụng công cụ khảo sát trực tuyến Khaosat.me để tạo bảng hỏi, thực

hiện khảo sát bằng chiến dịch Email và Voice của Tổng đài chăm sóc NHM. Gửi bảng hỏi qua email từ cơ sở dữ liệu quản lý NHM. Chỉ số hài lòng của NHM (CSAT – Customer Satisfaction Score) được tính theo công thức:

$$CSAT = \frac{Số\ khách\ hàng\ hài\ lòng}{Tổng\ số\ khách\ hàng\ phản\ hồi}\ x\ 100\%$$

Nhìn nhận hoạt động HM dưới góc độ dịch vụ, nhóm nghiên cứu tìm hiểu chỉ số NPS **(Net Promoter Score)** - chỉ số đo lường sự trung thành của khách hàng. Điểm số NPS được tính bằng % của nhóm Khách hàng ủng hộ trừ đi % của nhóm Khách hàng phản đối (**NPS = %P - %D**). Với thang điểm từ 0 đến 10, khách hàng sẽ tiến hành cho điểm và được chia thành 3 nhóm như sau:

- Từ 9 - 10 điểm: Khách hàng được gọi là Promoters – Khách hàng ủng hộ.
- Từ 7 – 8 điểm: Khách hàng được gọi là Passives – Khách hàng thụ động.

Từ 0 - 6 điểm: Khách hàng được gọi là Detractors – Khách hàng phản đối.

Chỉ số NPS đạt từ 50 – 100 được đánh giá là tốt đến xuất sắc [5].

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu ngẫu nhiên đơn giản; Xuất danh sách NHM tình nguyện từ ngày 01/02/2020 – 29/4/2020 tại các điểm HM do Viện tiếp nhận, sử dụng hàm random của phần mềm Excel để lọc ra danh sách đối tượng nghiên cứu (ĐTNC); Trong danh sách ĐTNC được chọn, lọc danh sách NHM có email để thực hiện gửi khảo sát qua email; lọc danh sách NHM không có email để thực hiện khảo sát qua điện thoại.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Áp dụng công thức tính mẫu ước lượng một tỷ lệ:

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2}\ P(1-P)}{d^2}$$

Trong đó, P là tỷ lệ ước tính NHM không hài lòng với công tác tổ chức tiếp nhận máu của Viện. Đánh giá sự hài lòng của nhà quản lý các đơn vị đối với công tác tổ chức HM tại Hà Nội năm 2013 [6] cho thấy 66,4% nhà quản lý hài lòng với công tác tổ chức HM. Tuy nhiên, các nhà quản lý đơn vị TCHM có thể không tiếp xúc hết với toàn bộ quy trình như NHM, vì vậy tỷ lệ hài lòng ở nhóm NHM có thể thấp hơn. Giả thuyết P = 0,5.

Với các tham số α = 0,05, Z =1,96, P = 0,5, d = 0,03 và dự trù 10% từ chối khảo sát, cỡ mẫu cần là: 1.175 mẫu. Nhóm nghiên cứu thu được 1.400 mẫu và đưa vào phân tích.

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 và các thuật toán thống kê thông dụng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Kết quả sự đánh giá chỉ số hài lòng của người hiến máu

Bảng 3.1. Kết quả đánh giá chỉ số hài lòng (CSAT) của người hiến máu

Mức độ hài long / Nội dung đánh giá	Không hài lòng	Hài lòng	CSAT
	n	n	%
A. Khả năng tiếp cận của đối với hoạt động hiến máu			**84,5**
A1. Hình thức truyền tải/tiếp cận thông tin về hiến máu	272	1128	**80,6**
A2, Nội dung/hình thức thông tin hiến máu	217	1183	84,5
A3, Địa điểm hiến máu thuận tiện, gần, dễ tìm, dễ thấy…	189	1211	86,5
A4, Hệ thống sơ đồ, biển báo, quy trình tại điểm hiến máu	266	1134	**81,0**

A5. Dễ dàng hỏi và gọi được NVYT khi cần	139	1261	90,1
B. Các thông tin và thủ tục, quy trình hiến máu			**84,4**
B1. Các biện pháp phòng dịch Covid-19 do Viện thực hiện (NVYT sử dụng khẩu trang, có dung dịch sát khuẩn nhanh, điểm HM không quá đông, đo thân nhiệt, khai báo y tế …)	**194**	**1206**	**86,1**
B2. Quy trình khám tư vấn, thể tích máu hiến	243	1157	82,6
B3. Các thông tin tư vấn của kỹ thuật viên lấy máu	269	1157	82,6
B4. Cảm thấy được bảo đảm an toàn khi tham gia HM	**131**	**1269**	**90,6**
C. Cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ người hiến máu			**83,0**
C1. Các phương tiện, trang thiết bị y tế của Viện (dụng cụ lấy máu, túi đựng máu, phiếu đăng ký, bút, bàn ghế...)	162	1238	88,4
C2. Chất lượng các loại quà tặng bằng hiện vật	238	1162	83,0
C3. Chất lượng suất ăn, nước uống, cốc uống nước, giấy ăn	**314**	1086	**77,6**
D. Về giao tiếp ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên			**88,2**
D1. Thái độ giao tiếp ứng xử của bác sỹ	165	1235	88,2
D2. Thái độ giao tiếp ứng xử của kỹ thuật viên lấy máu	125	**1275**	91,1
D3. Thái độ giao tiếp ứng xử của nhân viên đón tiếp, trao quà tặng, giấy chứng nhận hiến máu	179	1221	87,2
E. Về kết quả cung cấp dịch vụ sau hiến máu			**91,3**
E1. Cách thức cung cấp thông tin sau hiến máu (tin nhắn, email, gọi điện thoại sau hiến máu)	104	1296	**92,6**
E2. Kết quả xét nghiệm đã gửi có thỏa mãn mong đợi không (dành cho người nhận gói quà xét nghiệm)	122	1278	**91,3**
E3. Kết quả hiến máu được Viện cung cấp sau khi hiến máu có thỏa mãn mong đợi của Anh/Chị không	128	1272	**90,9**

Trong 5 nội dung lớn được đánh giá sự hài lòng, vấn đề cơ sở vật chất, trang thiết bị phục vụ người hiến máu có chỉ số hài lòng trung bình thấp nhất (83%). Trong đó, chất lượng suất ăn, nước uống, cốc giấy chỉ đạt chỉ số hài lòng là 77,6%. Các nội dung khác có chỉ số hài lòng thấp, bao gồm: hình thức truyền tải, tiếp cận thông tin về HMTN (80,6%), hệ thống sơ đồ, biển báo, quy trình tại điểm HM (81,0%), quy trình khám tuyển, tư vấn thể tích máu hiến, nội dung tư vấn của NVYT trong quá trình lấy máu (đều đạt 82,6%), chất lượng quà tặng hiện vật (83%). Hai nội dung đạt chỉ số hài lòng trung bình cao nhất gồm Kết quả cung cấp dịch vụ sau hiến máu (91,3%) và thái độ giao tiếp ứng xử, năng lực chuyên môn của NVYT (88, 2%). Đặc biệt, trong giai đoạn dịch bệnh bùng phát và diễn biến phức tạp, vẫn có 90,6% NHM cảm thấy được đảm bảo an toàn khi tham gia hiến máu và 86,1% NHM rất hài lòng với các biện pháp tổ chức tiếp nhận máu kết hợp phòng chống dịch bệnh tại các điểm HM của Viện.

Bảng 3.2. Cảm giác an toàn khi đến tham gia hiến máu

Cảm thấy an toàn khi tham gia HM / Địa điểm hiến máu		Không hài lòng		Rất hài lòng		Tổng	p
		n	%	n	%		%
Điểm HM	Tại Viện	53	7,7	635	**92,3**	688	0,112
	Tại điểm HMCĐ	40	11,2	317	88,8	357	
	Tại điểm HMLĐ	38	10,7	317	89,3	355	
Sẵn sàng HM	Rất sẵn sàng	100	7,6	1221	**92,4**	1321	<0,05
	Không sẵn sàng	31	39,2	48	60,8	79	

Hầu hết NHM đều cảm thấy rất an toàn khi đến tham gia HM tại Viện và các điểm hiến máu cố định, lưu động khác, trong đó NHM đến Viện có tỷ lệ cảm thấy an toàn cao nhất (92,3%). Đồng thời, những NHM cảm thấy an toàn đều rất sẵn lòng tham gia HM trong tương lai (92,4%).

Bảng 3.3: Sự hài lòng của NHM ở các địa điểm HM khác nhau

Mức độ hài lòng / Nội dung đánh giá		Tại Viện		Điểm HMCĐ		Điểm HMLĐ		p
		n	%	n	%	n	%	
A1. Hình thức truyền tải thông tin	Chưa hài lòng	113	41,5	78	28,7	81	29,8	0,019
	Hài lòng	575	**51,0**	279	**24,7**	274	**24,3**	
A2. ND thông tin được cung cấp	Chưa hài lòng	76	40,2	77	40,7	36	19,0	0,000
	Hài lòng	612	**50,5**	280	**23,1**	319	**26,3**	
A4. Sơ đồ, biển báo, quy trình	Chưa hài lòng	102	38,3	84	31,6	80	30,1	0,000
	Hài lòng	586	**51,7**	273	**24,1**	275	**24,3**	
C1. Các phương tiện, thiết bị y tế	Chưa hài lòng	60	37,0	60	37,0	42	25,9	0,001
	Hài lòng	628	**50,7**	297	**24,0**	313	**25,3**	
C2. Chất lượng quà tặng hiện vật	Chưa hài lòng	104	43,7	82	34,5	52	21,8	0,002
	Hài lòng	584	**50,3**	275	**23,7**	303	**26,1**	
E1. Chi phí đi lại, gửi xe…	Chưa hài lòng	114	42,2	73	27,0	83	30,7	0,025
	Hài lòng	574	**50,8**	284	**25,1**	272	**24,1**	
G3. Kết quả HM được Viện cung cấp	Chưa hài lòng	49	38,3	32	25,0	47	36,7	0,005
	Hài lòng	639	**50,2**	325	**25,6**	308	**24,2**	

Những người đến HM tại Viện có tỷ lệ hài lòng với các nội dung về tiếp cận thông tin hiến máu, cơ sở vật chất, chi phí cơ hội khi HM cao hơn so với những người HM tại các điểm HM cố định và lưu động (tỷ lệ hài lòng tại Viện đều đạt trên 50%, trong khi tại các điểm HMCĐ, lưu động chỉ đạt trên 20%). Tuy vậy, vẫn còn 43,7% NHM tại Viện chưa hài lòng về chất lượng quà tặng hiện vật sau HM (tỷ lệ này ở điểm HMCĐ và HMLĐ lần lượt là 23,7% và 26,1%). 42,2% NHM chưa hài lòng với chi phí gửi xe, chi phí đi lại khi đến Viện HM. Trên

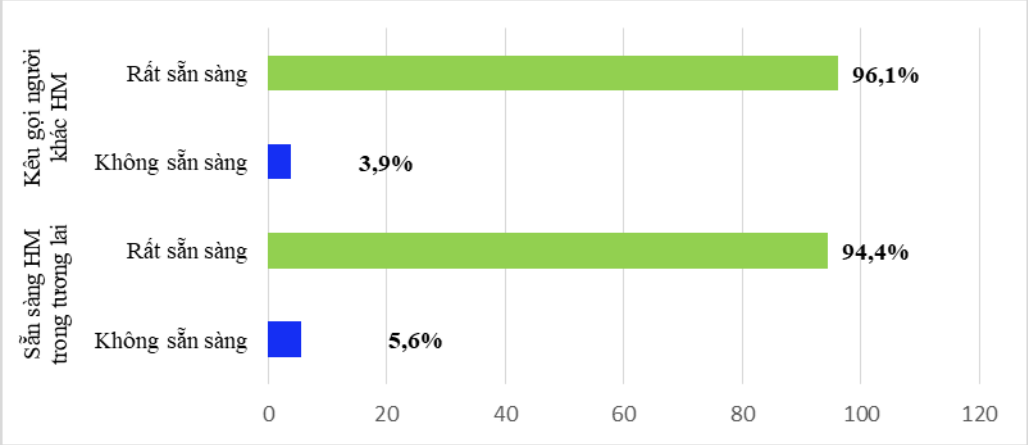
40% NHM tại Viện chưa hài lòng với các hình thức truyền tải thông tin và các nội dung thông tin về HMTN. Các sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

3.2 Kết quả đánh giá chỉ số trung thành của người hiến máu

Bảng 3.4: Kết quả đánh giá chỉ số trung thành (NPS) của NHM

Tháng \ NPS		Đánh giá			Tổng	Chỉ số NPS
		0 - 6 điểm	7 - 8 điểm	9 - 10 điểm		
Tháng 2	n	26	187	382	595	59,8%
	%	4,4	31,4	64,2	100,0	
Tháng 3	n	22	176	285	483	54,1%
	%	4,6	36,4	59,0	100,0	
Tháng 4	n	13	105	200	318	58,8%
	%	4,1	33,0	62,9	100,0	
Tổng	n	61	468	867	1396	**57,7%**
	%	**4,4**	33,5	**62,1**	100,0	

Đa số NHM thuộc nhóm người ủng hộ (62,1%) – là những người sẵn sàng HM nhắc lại và kêu gọi người khác HM. Chỉ có 4,4% NHM thuộc nhóm người phản đối (thường chỉ trích, nói xấu hoạt động HMTN). Chỉ số đo sự trung thành của NHM (NPS) trong giai đoạn này đạt 57,7%. Chỉ số này được đánh giá là tốt.



Biểu đồ 1: Tỷ lệ NHM sẵn sàng HM và kêu gọi người khác cùng HM

Hầu hết NHM đều khẳng định sẽ tham gia HM trong tương lai (94,4%) đồng thời sẵn sàng kêu gọi người khác cùng (96,1%).

Bảng 3.5: Mối liên quan giữa chỉ số NPS và địa điểm hiến máu

Địa điểm \ Điểm	0 – 6 điểm		7 – 8 điểm		9 – 10 điểm		p
	n	%	n	%	n	%	
Tại Viện	20	2,9	206	30,1	459	**67,0**	**0,002**
Điểm HMCĐ	19	**5,3**	134	37,5	204	57,1	
Điểm HMLĐ	22	**6,2**	128	36,2	204	57,6	

Địa điểm HM có liên quan đến chỉ số trung thành của NHM. Tỷ lệ NHM đến HM tại Viện có chỉ số trung thành cao hơn (67,0%) so với những người đến HM tại các điểm HM cố định (57,1%) và lưu động (57,7%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Không tìm thấy sự khác biệt của các đặc điểm giới tính, tuổi, trình độ, nghề nghiệp, số lần HM với chỉ số trung thành của NHM.

Bảng 3.6: Chỉ số trung thành của NHM và mức độ sẵn sàng HM, vận động người khác cùng HM

Chỉ số trung thành / Hành vi HM và kêu gọi HM		0 - 6 điểm		7 – 8 điểm		9 - 10 điểm		p
		n	%	n	%	n	%	
Sẵn sàng HM trong tương lai	Sẵn sàng	37	2,8	423	32,1	857	**65,1**	<0,05
	Không sẵn sàng	24	30,4	45	57,0	10	12,7	
Sẵn sàng kêu gọi người khác HM	Sẵn sàng	54	4,0	439	32,7	849	**63,3**	<0,05
	Không sẵn sàng	7	13,0	29	53,7	18	33,3	

Đa số (65,1%) NHM trung thành sẵn sàng tham gia hiến máu nhắc lại và sẵn sàng kêu gọi người khác tham gia hiến máu (63,3%). Vẫn có 12,7% và 33,3% NHM hài lòng, trung thành nhưng không sẵn sàng HM và mời người khác cùng HM. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Sự hài lòng của người hiến máu

Chỉ số hài lòng của NHM đạt tỷ lệ cao ở 2 lĩnh vực là các kết quả cung cấp dịch vụ chăm sóc sau HM và thái độ ứng xử giao tiếp, trình độ chuyên môn của NVYT (91,3% và 88,2%). Các lĩnh vực khác như: khả năng tiếp cận thông tin; sự minh bạch trong quy trình, thủ tục; cơ sở vật chất phục vụ công tác tiếp nhận máu chưa đạt chỉ số hài lòng lần lượt là 84,5%, 84,4% và 83,0%. Trong giai đoạn dịch bệnh Covid-19 bùng phát, Viện đã áp dụng đồng loạt nhiều biện pháp linh động, phù hợp, đảm bảo tiếp nhận máu an toàn, hiệu quả theo phương châm 3A (An toàn cho NHM, An toàn cho người bệnh và An toàn cho NVYT) như: mở thêm điểm HM, kéo dài thời gian tiếp nhận máu tại các điểm HMCĐ để đảm bảo giãn cách xã hội; thường xuyên sát trùng, khử khuẩn điểm HM; đo thân nhiệt, tất cả NVYT đều đeo khẩu trang, dùng kính chắn giọt bắn, sát khuẩn tay thường xuyên, kê các giường lấy máu cách nhau tối thiểu 1m … đồng thời tích cực kêu gọi NHM chủ động thực hiện các biện pháp phòng dịch khi đến HM (Viện luôn chuẩn bị sẵn dung dịch sát khuẩn tay, khẩu trang cho NHM ở tất cả các điểm HM).

Đã có 86,1% NHM đánh giá rất hài lòng với các biện pháp phòng dịch này và 90,0% NHM cảm thấy được an toàn khi đến HM. Đồng thời, những NHM có cảm giác yên tâm, tin tưởng khi đến HM đều rất sẵn lòng tham gia hiến máu trong tương lai (92,4%). Trong giai đoạn này, một mặt, cộng đồng nghiêm túc thực hiện Chỉ thị giãn cách xã hội nhưng một mặt cũng xuất hiện tâm lý hoang mang, lo sợ mỗi khi ra khỏi nhà vì

nguy cơ dễ lây lan dịch bệnh. Bằng cách truyền tải để đến người HM thông điệp 3A khi hiến máu, đồng thời sử dụng nhiều nghiệp vụ quan hệ công chúng như nhắn tin, gọi điện, gửi email… đến NHM, giúp trấn an tinh thần, tạo niềm tin và cảm giác an toàn cho NHM. Trong thời điểm này, giữ được sự tin tưởng và cảm thấy được an toàn ở NHM đạt mức 86 – 90% thực sự là điều thành công. Trong số những NHM cảm thấy rất an toàn khi đến HM thì vẫn có 48 người không sẵn sàng HM lần tiếp theo. Như vậy, có thể trong quá trình HM vấn đề khiến họ không sẵn sàng HM tiếp không phải do cảm giác an toàn mà là lý do khác. Viện cần có các biện pháp để tìm hiểu sâu hơn về nhóm NHM này xem những vấn đề mà họ gặp phải là gì, từ đó can thiệp để chuyển đổi hành vi của họ.

Chỉ số hài lòng của NHM trong giai đoạn này hầu hết đạt từ 80% trở lên mặc dù có những thời điểm Viện tiếp nhận >2.000đv máu/ngày (tại Viện) – cả nhân lực và vật lực đều hoạt động hết công suất, thậm chí có những thời điểm NVYT hoàn thiện quy trình lấy máu lúc 23h30. Cùng thời điểm này (ngay sau khi xuất hiện ca bệnh 17), người dùng mạng xã hội tại Việt Nam quan tâm nhiều đến hoạt động tại các khu cách ly tập trung, các hoạt động, quyên góp, từ thiện vì cộng đồng. Nói cách khác, ý thức cộng đồng trong giai đoạn này rõ nét hơn [7]. Có lẽ tinh thần, trách nhiệm vì cộng đồng của NHM trong thời điểm này đã vượt trên tất cả những khó khăn, lo lắng về dịch bệnh, giúp họ thực hiện hành động HM với tất cả trách nhiệm và lòng vị tha.

Nghiên cứu của Dorothy (2008) trên 851 NHM cho thấy, NHM rất hài lòng với tổng thể quy trình HM với điểm số TB là 9,19, 75% NHM đánh giá sự hài lòng từ 9 hoặc 10 điểm. Đa số NHM rất hài lòng với thái độ giao tiếp và chuyên môn của NVYT [2]. Tỷ lệ này khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi (>88% NHM hài lòng với thái độ giao tiếp và trình độ tay nghề của NVYT.

Chỉ số đánh giá sự trung thành (NPS – Net promotion Score) của NHM trong giai đoạn này đạt 57,7%, trong đó, tỷ lệ NHM ủng hộ, sẵn sàng quay trở lại HM và chia sẻ, mời gọi người khác cùng HM chiếm trên 60%. Đây là tỷ lệ tốt nhưng vẫn cần có sự tăng trưởng bằng cách giảm thiểu số NHM phản đối. Nhóm NHM phản đối trong nghiên cứu này tuy chiếm tỷ lệ thấp (4,4%) nhưng trong cuộc sống số ngày nay, mỗi người là một "nhà báo" với những kênh truyền thông mạng xã hội sẽ lan truyền các thông tin tiêu cực về HM tới cộng đồng rất nhanh. Nghiên cứu chỉ ra rằng một khách hàng không hài lòng sẽ chia sẻ trải nghiệm tệ của của họ với 9 – 15 người khác, 60% khách hàng bất mãn sẽ chia sẻ trải nghiệm tệ của họ với người khác [1]. Như vậy, với 61 người HM phản đối, có những trải nghiệm tệ trong quá trình hiến máu, sẽ có khoảng gần 1.000 người khác nhận được những thông tin thiếu thiện cảm về HM – một cộng đồng không hề nhỏ. Vì vậy, trong thời gian tới, cần có biện pháp để phát hiện nhóm NHM này và họ cần được quan tâm, áp dụng những phương pháp chăm sóc đặc biệt như gửi thư xin lỗi, tặng quà… để góp phần cải thiện những trải nghiệm cũ, tạo ra những trải nghiệm mới, tích cực khi nghĩ đến HMTN và thương hiệu Viện HH-TMTW. Mặt khác, cần xem lại những mặt hạn chế trong công tác truyền thông, tổ chức

tiếp nhận máu và chăm sóc NHM của Viện để đưa ra các biện pháp nhằm khắc phục triệt để, tránh để sự thất vọng lặp lại với những nhóm NHM khác.

4.2 Chỉ số trung thành của người hiến máu

Tỷ lệ NHM hiến tại Viện có chỉ số trung thành cao hơn so với NHM tại các địa điểm khác. Có thể do tại Viện, với hệ thống cơ sở vật chất đồng bộ, hiện đại, nhân lực luôn đảm bảo, không phải chờ đợi quá lâu như tại các điểm HM cố định, HM lưu động. Tỷ lệ NHM tại Viện hài lòng với việc tiếp cận thông tin HMTN, thủ tục quy trình, cơ sở vật chất… đều đạt tỷ lệ hài lòng >50%, trong khi đó tỷ lệ này ở các điểm HM cố định, HM lưu động chỉ đạt trên 20%. Các sự khác biệt trên đều có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Như vậy, sự hài lòng của NHM không phụ thuộc vào những đặc điểm cá nhân như giới tính, lứa tuổi, trình độ, số lần HM hay thể tích HM mà phụ thuộc nhiều vào hệ thống cơ sở vật chất, trang thiết bị và công tác tổ chức tiếp nhận máu tại các điểm HM của Viện.

Theo Dorothy Nguyen (2008): hầu hết NHM đều HM vì lòng vị tha, mong muốn giúp đỡ người bệnh [2]. Trong đó, nhóm những NHM trẻ tuổi quan tâm đặc biệt đến sự tiện lợi/thuận tiện của các điểm HM. Sự tiện lợi này có thể vượt qua lòng vị tha như một động lực HM trong thế hệ những NHM trẻ. Ở nghiên cứu của chúng tôi, nhóm NHM trẻ (18 – 24 tuổi) chiếm 27%, đây là thế hệ được tiếp cận rất sớm với công nghệ thông tin, thường xuyên ứng dụng công nghệ trong đời sống nên họ khá hiện đại, năng động, thích những trải nghiệm mới lạ với sự nhanh chóng và tiện lợi [8]. Công tác quản lý dữ liệu NHM, truyền thông, tổ chức tiếp nhận máu, chăm sóc NHM nên quan tâm, nghiên cứu ứng dụng các nền tảng công nghệ để dễ dàng tiếp cận và tạo ra những trải nghiệm tích cực về sự thuận tiện, dễ dàng khi tham gia HM, góp phần nâng cao sự hài lòng của NHM.

Nghiên cứu của NatašaVavić (2012) trên 639 NHM về các yếu tố ảnh hưởng tới sự hài lòng và quyết định HM lần tiếp theo cho thấy đa số họ hài lòng với cách giao tiếp của NVYT, những NHM lần đầu và NHM trẻ tuổi ít hài lòng hơn và khả năng chắc chắn HM lần tiếp theo cũng thấp hơn so với nhóm còn lại [9]. Ở nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết những NHM có chỉ số hài lòng cao đều sẵn sàng tham gia HM nhắc lại và vận động người khác cùng HM (trên 90%). Nếu tỷ lệ những NHM hài lòng, ủng hộ được nâng cao, chúng ta không chỉ duy trì được một lực lượng NHM thường xuyên mà thông qua họ còn có thể tiếp cận được một lượng NHM mới có ấn tượng tốt về HMTN. Đây cũng chính là hướng đi phù hợp để phát triển hoạt động HMTN một cách an toàn, chất lượng, hiệu quả.

V. KẾT LUẬN

Chỉ số hài lòng của NHM trong giai đoạn dịch bệnh Covid-19 bùng phát đạt trên 80%, hai lĩnh vực đạt được chỉ số hài lòng cao nhất là kết quả cung cấp dịch vụ sau hiến máu (90,0%) và giao tiếp ứng xử, trình độ chuyên môn của NVYT (88,2%). Viện đã thực hiện tốt công tác đảm bảo an toàn cho NHM, 86,1% NHM đánh giá rất hài lòng với các biện pháp phòng dịch này và 90,0% NHM cảm thấy được an toàn khi đến HM. NHM tại điểm HM tại Viện có tỷ lệ hài lòng

cao hơn so với những NHM tại điểm HMCĐ và điểm HMLĐ khác.

Chỉ số trung thành của NHM trong giai đoạn này đạt 57,7%, là cơ sở để phát triển lượng người HM thường xuyên. 94,4% NHM sẵn sàng HM trong tương lai và 96,1% sẵn sàng vận động người khác cùng HM. Tỷ lệ này cần được giữ vững và tiếp tục tăng cao bởi việc lan tỏa hành động HM từ chính những NHM tích cực luôn là biện pháp hiệu quả trong truyền thông, vận động HM, góp phần gia tăng lượng NHM mới.

KIẾN NGHỊ

1. Tiếp tục duy trì và nâng cao chất lượng các hoạt động chăm sóc NHM, kỹ năng giao tiếp ứng xử, chuyên môn tay nghề của nhân viên tiếp nhận máu. Đầu tư đồng bộ hệ thống thương hiệu, trang thiết bị, nhân lực tại các điểm HM tại Viện, điểm HM cố định và các điểm HM lưu động.

2. Cải thiện các vấn đề chưa đạt được tỷ lệ hài lòng cao của NHM như: chất lượng suất ăn, quà tặng cho NHM, hệ thống bảng biển, quy trình tiếp nhận máu, khả năng tiếp cận thông tin về HMTN, quy trình khám, tư vấn thể tích máu hiến….

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Philip Khotler** (2020), Tiếp thị 4.0 dịch chuyển từ truyền thống sang công nghệ số, NXB Trẻ, 18 (2): 79–82.
2. **Dorothy D. Nguyen, et al** (2008), Blood donor satisfaction and intention of future donation, Transfusion, 48: 742-8.
3. **Bộ Y tế** (2018), Báo cáo chính sách Chỉ số hài lòng người bệnh – Đánh giá chất lượng phục vụ khám, chữa bệnh tại một số bệnh viện công lập ở Việt Nam từ góc nhìn của người bệnh.
4. **Nguyễn Minh Thu** (2020), Phương pháp đánh giá mức độ hài lòng của người dân về chất lượng dịch vụ hành chính công tuyến cơ sở, Tổng cục Thống kê, Bộ Kế hoạch và Đầu tư.
5. **Nguyễn Dương** (2020), Trải nghiệm khách hàng xuất sắc – Con đường xây dựng lợi thế cạnh tranh vượt trội trong thời đại số, NXB Thế giới, 240.
6. **Ngô Mạnh Quân và CS** (2014), Khảo sát sự hài lòng của nhà quản lý các đơn vị với công tác tổ chức hiến máu tại Hà Nội năm 2013, Tạp chí Y học Việt Nam, 243: 68.
7. **Quỳnh Đỗ** (2020), Toàn cảnh Covid-19 qua góc nhìn Social listening, Marketing thời bình thường mới – sẵn sàng chuyển dịch để vươn lên, GAME7 Special 2020, NXB Dân Trí.
8. **Nguyễn Minh Tuấn** (2018), Sự vận động liên tục của các thế hệ khách hàng, Thấu hiểu và chinh phục thế hệ khách hàng mới, Generation of Active Marketers, Book 10, NXB Lao động, 01:22 – 01:12.
9. **NatašaVavić** (2012), Blood donor satisfaction and the weak link in the chain of donation process, Transfusion and Apheresis Science, 47 (2); 171-7.

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG KHỐI HỒNG CẦU SẢN XUẤT TẠI KHOA TRUYỀN MÁU BỆNH VIỆN TWQĐ 108 TRÊN CÁC CHỈ SỐ HUYẾT HỌC

Đào Thị Hồng Nga, Trương Thị Thu Hương(*)

TÓM TẮT

Máu và chế phẩm máu được sử dụng ngày càng nhiều trong điều trị và cấp cứu bệnh nhân, vì vậy việc đánh giá chất lượng chế phẩm máu là rất cần thiết để chứng minh được hiệu quả sử dụng trên lâm sàng. **Mục tiêu:** đánh giá chất lượng người hiến máu tình nguyện và thực trạng chất lượng máu, chế phẩm từ hồng cầu thông qua các chỉ số huyết học. **Đối tượng:** 173 đơn vị khối hồng cầu được điều chế từ 173 đơn vị máu toàn phần lấy ngẫu nhiên từ 173 người hiến máu tình nguyện. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang. **Kết quả:** có 63/173 người hiến máu nhắc lại (chiếm tỷ lệ 36,4 %). Nồng độ huyết sắc tố trung bình của người hiến máu đạt 145,36 ± 13,94 g/L và khác nhau không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi (p>0,05). 100% đơn vị máu toàn phần đạt tiêu chuẩn về chất lượng của Việt Nam theo thông tư 26/2013/TT-BYT hướng dẫn hoạt động truyền máu. 59 đơn vị máu toàn phần 250ml (34,1%) và 114 đơn vị máu toàn phần 350ml (65,9 %) có thể tích trung bình 247,26 ± 22,11 ml và 333,93 ± 14,23 ml; có nồng độ huyết sắc tố trung bình lần lượt là 34,13 ± 4,63 g/đv và 50,27 ± 4,48 g/đv. 100% đơn vị khối hồng cầu điều chế được đạt tiêu chuẩn chất lượng Việt Nam. Thể tích trung bình, lượng huyết sắc tố trung bình và hematocrit của các khối hồng cầu 250ml và 350ml lần lượt là 169,07 ± 10,83 ml và 243,01 ± 14,93 ml; 33,63 ± 6,28 g/đv và 47,31± 6,96 g/đv; 0,508 ± 0,075 l/l và 0,504 ± 0,083 l/l.

(*) Bệnh viện TWQĐ 108

Chịu trách nhiệm chính: Đào thị Hồng Nga

Email: ngadao1969@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/8/2020

Ngày phản biện khoa học: 16/8/2020

Ngày duyệt bài: 25/8/2020

SUMMARY

ASSESMENT OF QUALITY OF RED PRODUCED AT BLOOD TRANSFUSION DEPARTMENT, MILITARY HOSPITAL 108 ON HEMATOLOGICAL INDICATORS

Blood and blood products are increasingly used in the treatment and emergencies of patients, so the assessment of the quality of blood products is essential to demonstrate the efficacy of clinical use. **Objectives:** to assess the quality of voluntary blood donors and the actual quality of blood and red blood cell products through hematological indicators. **Subjects:** 173 units of red blood cells prepared from 173 units of randomized whole blood from 173 voluntary blood donors. **Research method:** cross-sectional description. **Results:** 63/173 repeated blood donors (accounting for 36.4%).

The average hemoglobin concentration of blood donors reached 145.36 ± 13.94g/L and the difference was not statistically significant between age groups (p> 0.05). 100% of whole blood units meet the quality standards of Vietnam according to Circular 26/2013/TT-BYT guiding blood transfusion activities. 59 units of whole blood 250ml (34.1%) and 114 units of whole blood 350ml (65.9%) with mean volumes 247.26 ± 22.11 ml and 333.93 ± 14.23 ml; with average hemoglobin concentration is 34.13 ± 4.63g/unit and 50.27 ± 4.48g/unit, respectively. 100% of the volume of red blood cells prepared to meet Vietnamese quality standards. The mean volume, mean hemoglobin and hematocrit of the

250 ml and 350 ml red blood cells were 169.07 ± 10.83 ml and 243.01 ± 14.93 ml, respectively; 33.63 ± 6.28 g/unit and 47.31 ± 6.96 g/unit; 0.508 ± 0.075 l/l and 0.504 ± 0.083 l/l.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máu và chế phẩm máu được sử dụng ngày càng nhiều trong điều trị và cấp cứu bệnh nhân, việc cung cấp máu và chế phẩm máu an toàn, chất lượng là mục tiêu của công tác truyền máu. Một đơn vị máu đến với người bệnh là kết quả từ khâu vận động hiến máu tình nguyện (HMTN), tiếp nhận, sàng lọc, sản xuất, bảo quản và phân phối máu [11]. Chuyên ngành truyền máu Việt Nam trong những năm gần đây đã có những tiến bộ vượt bậc trong việc cung cấp chế phẩm máu an toàn. Phong trào vận động HMTN phát triển rộng khắp dần tiến tới xoá bỏ tình trạng tiếp nhận máu từ người hiến máu chuyên nghiệp (HMCN). Hàng năm, khoa Truyền máu bệnh viện TWQĐ 108 tiếp nhận khoảng 15000 đơn vị máu trong đó người hiến máu tình nguyện chiếm khoảng 95%, đây là nguồn nguyên liệu quý giá để tạo ra những chế phẩm máu chất lượng và an toàn cho người bệnh. Để biết được thực trạng máu và chế phẩm máu sản xuất tại khoa Truyền máu, chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Bước đầu đánh giá các tiêu chuẩn của người hiến máu tình nguyện tại khoa Truyền máu bệnh viện TWQĐ 108 và nghiên cứu thực trạng chất lượng máu và chế phẩm từ hồng cầu thông qua các chỉ số huyết học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: nghiên cứu được thực hiện trên 173 đơn vị khối hồng cầu được điều chế từ 173 đơn vị máu toàn phần lấy ngẫu nhiên từ 173 người hiến máu tình nguyện tại khoa Truyền máu, bệnh viện TWQĐ 108

Thời gian thực hiện nghiên cứu: từ tháng 2 đến tháng 6/2020

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang có phân tích

Người hiến máu tình nguyện (HMTN) được chọn ngẫu nhiên trong số những người HMTN đủ điều kiện tại khoa Truyền máu bệnh viện TWQĐ 108, các đơn vị máu toàn phần được lấy từ những người HMTN này được ly tâm để điều chế khối hồng cầu.

- Các thông số nghiên cứu (là những thông số bắt buộc theo mục 2 điều 22; 24 quy định của thông tư 26/2013/TT-BYT hướng dẫn hoạt động truyền máu): lượng huyết sắc tố (HST) trung bình, thể tích đơn vị máu, lượng huyết sắc tố/đơn vị, hematocrite.
- Tất cả các thông số trên được tính giá trị trung bình, so sánh tỷ lệ % đạt theo tiêu chuẩn Việt Nam.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1.Thực trạng về tuổi và nghề nghiệp của người hiến máu

Bảng 1: Người hiến máu theo nghề và tuổi

	Nghề (n=173)			Tuổi (n=173)				Thể tích đơn vị máu (n=173)	
	SV	CBNV	LĐTD	18-24	25-35	36-49	50-60	250ml	350ml
n	21	63	89	17	65	79	12	59	114
%	12,1	36,4	51,5	9,8	37,6	45,7	6,9	34,1	65,9

Nhận xét: lượng sinh viên đến hiến máu chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ (12,1%), vì thế độ tuổi hiến máu chủ yếu gặp ở hai lứa tuổi 25-35 (chiếm 37,6%) và 36-49 (chiếm 45,7%).

Các đơn vị máu thu được có thể tích 350ml chiếm tỷ lệ cao gần gấp đôi các đơn vị máu 250ml (65,9% so với 34,1%).

3.2. Thực trạng về hiến máu nhắc lại của người hiến máu

Bảng 2: So sánh nồng độ HST giữa nhóm hiến máu lần đầu và hiến máu nhắc lại

Chỉ số	Lần đầu	Nhắc lại
n	110	63
%	63,6	36,4
HST	144,31±13,52	147,19±14,68
p	>0,05	

Nhận xét: Số người hiến máu nhắc lại chiếm gần 1/3 tổng số người đến hiến máu (36,4%), lượng HST trung bình so sánh giữa hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p> 0,05).

3.3. Thực trạng về chỉ số huyết sắc tố của người hiến máu

Bảng 3: Chỉ số huyết sắc tố trung bình theo tuổi

Tuổi Chỉ số	18-24 (n=17)	25-35 (n=65)	36-49 (n=79)	50-60 (n=12)	HST trung bình (n= 173)
HST (G/L)	145,29±11,62	145,14±13,87	145,04±15,02	148,75±11,19	145,36 ± 13,94
p	**>0,05**				

Nhận xét: Lượng HST trung bình của người hiến máu không có sự khác biệt có ý nghĩa ở cả 4 nhóm tuổi (p đều > 0,05 khi so sánh từng cặp và so sánh tổng thể cả 4 nhóm với nhau), chỉ số trung bình chung là 145,36 ± 13,94G/L

3.4. Các chỉ tiêu chất lượng máu và chế phẩm máu

Bảng 4: Các chỉ số chất lượng của đơn vị máu toàn phần

Chỉ tiêu	Đơn vị	ĐV 250ml (n=59)		ĐV 350ml (n=114)	
		Tiêu chuẩn	Kết quả	Tiêu chuẩn	Kết quả
Thể tích	ml	250±25	247,26±22,11	350±35	333,93±14,23
HST	g/đv	≥ 25g	34,13±4,63	≥ 35g	50,27±4,48

Nhận xét: Thể tích trung bình của đơn vị máu 250ml là 247,26±22,11 ml; của đơn vị máu 350 ml là 333,93±14,23 ml đều đạt với tiêu chuẩn chất lượng theo thông tư 26. Lượng HST trung bình trong các đơn vị máu thu được lần lượt là 34,13±4,63 và 50,27±4,48 g/đv

Bảng 5: Chất lượng khối hồng cầu sản xuất từ đơn vị máu toàn phần 250 ml

Chỉ tiêu	Số mẫu kiểm tra	Số mẫu đạt	% Đạt	Kết quả X ± SD	Tiêu chuẩn Việt Nam
Thể tích (ml)	59	59	100	169,07±10,83	160-180
HST(g/đv)	59	59	100	33,63±6,28	26 - 36
HCT (l/l)	59	59	100	0,508±0,075	0,5-0,72

Bảng 6. Chất lượng khối hồng cầu sản xuất từ đơn vị máu toàn phần 350 ml

Chỉ tiêu	Số mẫu kiểm tra	Số mẫu đạt	% Đạt	Kết quả X ± SD	Tiêu chuẩn Việt Nam
Thể tích(ml)	114	114	100	243,01±14,93	225-260
HST(g/đv)	114	114	100	47,31±6,96	36 - 46
HCT (l/l)	114	114	100	0,504±0,083	0,5-0,72

Nhận xét: 100% các đơn vị KHC sản xuất từ MTP 250ml và 350ml đều đạt tiêu chuẩn chất lượng Việt Nam ở cả 3 chỉ số về thể tích, lượng HST trung bình và hematocrit.

IV. BÀN LUẬN

Bàn luận về tuổi, nghề nghiệp của người hiến máu (NHM) và thể tích đơn vị MTP:

Lượng máu tiếp nhận được tại bệnh viện của chúng tôi chủ yếu từ người lao động tự do (LĐTD) - người nhà bệnh nhân, nhân viên công sở và các cán bộ nhân viên (CBNV) trong bệnh viện tự nguyện tham gia (chiếm tỷ lệ 87,9%). Đối tượng sinh viên (SV) tình nguyện đến bệnh viện hiến máu tỷ lệ không cao (21,1%), phần lớn là các bạn sinh viên đến thực tập tại bệnh viện. Độ tuổi hiến máu chủ yếu từ 2 độ tuổi 25 – 35 và 36 - 49 tuổi (83,3%). Lứa tuổi 25 -35 là lứa tuổi vàng cho hiến máu vì thường có chỉ số HST cao hơn các lứa tuổi khác [3,10,12] do đã có việc làm và đời sống kinh tế ổn định.

Các đơn vị máu toàn phần thu được có thể tích 350ml chiếm tỷ lệ cao gần gấp đôi các đơn vị máu 250ml (65,9% so với 34,1%), bệnh viện chúng tôi hiện chưa vận động NHM với thể tích 450ml trong khi tại Việt Nam hiện đã có một số trung tâm Truyền máu đã bắt đầu lấy thể tích máu này như Viện HHTMTW, Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy (12% loại 450ml) [14], còn trên thế giới tỷ lệ đơn vị máu thể tích 450ml thu gom được khá cao, 76% ở Thái Lan [8], 80% ở Malaixia [16], các nước châu Âu thì tỷ lệ này là trên 90% [2]. Đây là điều chúng ta cần lưu tâm trong công tác tuyên truyền vận động HMTN để mọi người quen dần với việc hiến máu có thể tích lớn vừa mang lại hiệu quả cao trong sản xuất chế phẩm máu, vừa tiết kiệm được máu trong điều trị [3].

Bàn luận về thực trạng hiến máu nhắc lại:

Tăng số người hiến máu nhắc lại là biện pháp nâng cao chất lượng máu có hiệu quả nhất. Tỷ lệ NHM nhắc lại của chúng tôi chiếm 36,4%, đây chủ yếu là các CBNV bệnh viện đã hiểu rõ ý nghĩa của việc hiến máu đối với người bệnh nên họ đều đặn đến hiến máu theo định kỳ. Số liệu này của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Đức Thuận và Ngô Mạnh Quân tại viện HHTMTW năm 2005 là 29,9% [6], của Phạm T Thùy Nhung năm 2006 – 2008 là 26,3% [10]. Mặc dù số lượng và tỷ lệ người HMNL chiếm tới hơn 1/3 trên tổng số người hiến máu nhưng so với phong trào HMTN trên thế giới thì tỷ lệ này vẫn còn thấp. Nghiên cứu ở Thái Lan từ năm 2002 đến năm 2006 với trên một triệu người hiến máu, kết quả là 31,47% là người hiến máu lần đầu và 68,53% là người HMNL [8]. Tại Đức năm 2004 tiếp nhận được hơn bốn triệu đơn

vị máu, trong đó hơn 2/3 số lượng máu tiếp nhận là từ người HMNL [15]. Nghiên cứu tại Canada có 100% người HMTN trong đó 91% là người HMNL, chỉ có 9% là người hiến máu lần đầu [5]. Lượng HST trung bình ở nhóm đối tượng hiến máu nhắc lại trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhóm hiến máu lần đầu nhưng chưa có sự khác biệt có ý nghĩa, có thể do số lượng nghiên cứu của chúng tôi còn ít nên chưa đủ để đại diện cho cộng đồng.

Bàn luận về chỉ số huyết sắc tố của người hiến máu:

Chỉ số huyết sắc tố là chỉ số quan trọng đánh giá chất lượng máu và chế phẩm khối hồng cầu. Tuyển chọn NHM đủ tiêu chuẩn là một trong những biện pháp nâng cao chất lượng máu và chế phẩm. Lượng HST trung bình của NHM trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở cả 4 nhóm tuổi (p đều > 0,05 khi so sánh từng cặp và so sánh tổng thể cả 4 nhóm với nhau), chỉ số trung bình chung là 145,36 ± 13,94 G/L cao hơn tiêu chuẩn của NHM theo thông tư 26/BYT khoảng 20%.

Bàn luận về các chỉ tiêu chất lượng máu và chế phẩm máu

Thể tích trung bình của các đơn vị máu toàn phần 250 ml và 350 ml chúng tôi thu được đều đạt so với tiêu chuẩn vì khi thu gom máu chúng tôi đều sử dụng cân lắc tự động trong suốt quá trình lấy máu, với các đơn vị máu trong quá trình lấy máu bị máy cảnh báo (thời gian quá lâu do áp lực dòng máu yếu, vỡ ven trong quá trình lấy máu, …) mà không thu được đủ thể tích chúng tôi đều loại ra khỏi nghiên cứu và các đơn vị không đủ thể tích đó sẽ được xử lý trước khi đưa vào điều chế (hạ cấp chế phẩm, hủy,…). Chỉ số HST trung bình trong các đơn vị máu thu được của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Phạm Ngọc Dũng năm 2004 tại An Giang [9] nhưng cao hơn kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Thùy Nhung tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương năm 2010 [10] và Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy [14] cũng như kết quả nghiên cứu của Nguyễn Đức Thuận tại Vĩnh Phúc [7] có thể do đối tượng tham gia hiến máu của chúng tôi có chỉ số HST trung bình cao hơn của các tác giả, đối tượng hiến máu của chúng tôi giống như tác giả Phạm Ngọc Dũng chủ yếu là ngoài sinh viên, đối tượng hiến máu là CBCNV, lực lượng vũ trang thường có cân nặng trung bình và tỷ lệ huyết sắc tố cao hơn đối tượng HS-SV [12], đây cũng là chỉ số đánh giá để nâng cao chất lượng máu.

Chất lượng khối hồng cầu được điều chế từ đơn vị máu toàn phần 250ml và 350ml tại khoa Truyền máu BVTW QĐ 108 được trình bày ở bảng 5, 6. Khối hồng cầu tại khoa Truyền máu BVTW QĐ 108 được sản xuất từ túi 3 có dung dịch nuôi dưỡng hồng cầu SAGM. Đơn vị khối hồng cầu được sản xuất từ đơn vị máu toàn phần 250ml có kết quả thể tích trung bình đạt 169,07±10,83, huyết sắc tố đạt 47,31±6,96 g/đơn vị, hematocrite đạt 0,508±0,075 l/l. Khối hồng cầu được sản xuất từ đơn vị máu 350ml máu toàn phần có kết quả, về thể tích là 243,01±14,93 ml, huyết sắc tố là 39,5 g/đơn vị, hematocrite là 0,504±0,083 l/l, các chỉ số này đảm bảo được chất lượng so với Thông tư 26 BYT [1]. So với kết quả của Trần Hồng Thủy, Phạm Quang Vinh và cộng sự tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương thì kết quả của

chúng tôi cao hơn về chỉ số huyết sắc tố là 31,75 ± 4,15g/đơn vị 250ml [13]. Do vậy chúng tôi nhận thấy đây là nguồn máu có chất lượng cao cần được duy trì và tương lai có thể phát triển nguồn hiến máu thể tích 450 ml.

Kiểm tra chất lượng khối hồng cầu sản xuất từ đơn vị máu toàn phần có thể tích 250m và 350ml được trình bày ở bảng 5 và 6. Việc sản xuất khối hồng cầu tại khoa Truyền máu BVTW QĐ 108 được thực hiện bằng túi 3 trong dây chuyền khép kín và được bù vào một thể tích nuôi dưỡng hồng cầu bằng dung dịch SAGM nên vấn đề vô trùng được đảm bảo và thời gian bảo quản được dài ngày hơn. Trong 173 đơn vị được kiểm tra một số thông số cơ bản như thể tích, lượng huyết sắc tố trung bình, thể tích khối hồng cầu, đều đạt tiêu chuẩn Việt Nam [1]. Chất lượng khối hồng cầu của chúng tôi có thể tích, tỷ lệ huyết sắc tố đạt tiêu chuẩn cao hơn Bệnh viện Truyền máu - Huyết học thành phố Hồ Chí Minh [4], lý do chính là do nguồn máu toàn phần của Bệnh viện Truyền máu - Huyết học thành phố Hồ Chí Minh do Hội chữ thập đỏ thành phố tiếp nhận máu nên chưa thực sự đạt yêu cầu từ khâu kiểm tra huyết sắc tố người hiến máu đến kỹ thuật tiếp nhận nên ảnh hưởng đến số mẫu không đạt tiêu chuẩn cao. Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả kiểm tra chất lượng khối hồng cầu của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương [13].

V. KẾT LUẬN

Có 63/173 người hiến máu nhắc lại (chiếm tỷ lệ 36,4 %). Nồng độ huyết sắc tố trung bình của người hiến máu đạt 145,36 ± 13,94 g/L và khác nhau không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi (p>0,05). 100% đơn vị máu toàn phần đạt tiêu chuẩn về chất lượng của Việt Nam theo thông tư 26/2013/TT-BYT hướng dẫn hoạt động truyền máu. 59 đơn vị máu toàn phần 250ml (34,1%) và 114 đơn vị máu toàn phần 350ml (65,9 %) có thể tích trung bình 247,26 ± 22,11 ml và 333,93 ± 14,23 ml; có nồng độ huyết sắc tố trung bình lần lượt là 34,13 ± 4,63 g/đv và 50,27 ± 4,48 g/đv. 100% đơn vị khối hồng cầu điều chế được đạt tiêu chuẩn chất lượng Việt Nam. Thể tích trung bình, lượng huyết sắc tố trung bình và hematocrit của các khối hồng cầu 250ml và 350ml lần lượt là 169,07 ± 10,83 ml và 243,01 ± 14,93 ml; 33,63 ± 6,28 g/đv và 47,31± 6,96 g/đv; 0,508 ± 0,075 l/l và 0,504 ± 0,083 l/l.

KIẾN NGHỊ

Kết quả nghiên cứu, những so sánh và nhận xét của chúng tôi về chế phẩm khối hồng cầu sản xuất tại viện 108 mới chỉ là bước đầu với số mẫu nghiên cứu còn hạn chế. Để đánh giá toàn diện về chất lượng của những chế phẩm này còn cần cỡ mẫu lớn hơn và những đánh giá thêm về nhiều yếu tố nữa như độ pH, tình trạng nhiễm khuẩn,… và những đánh giá chất lượng trong quá trình bảo quản. Chúng tôi hy vọng sẽ có cơ hội nghiên cứu tiếp theo để có những kết luận đầy đủ hơn về chất lượng các chế phẩm của hồng cầu giúp cho việc sử dụng hợp lý và hiệu quả trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2007).** Quy chế truyền máu (thông tư 26/2013).Bộ Y Tế, Nhà xuất bản Y học.
2. **Healy K (2000).** Embedded altruism: blood collection regimes and the European Union’s

donor population, American journal of sociology 2000 105, 1633-1658.

3. **Hoàng Văn Phóng, Nguyễn Thị Thu Hiền (2012).** Đặc điểm người hiến máu tình nguyện tại Hải Phòng trong 2 năm 2010-2011. Tạp chí Y học Việt Nam, 396, 422-426.
4. **Mai Thanh Truyền, Trương kim Dung (2010).** Công tác kiểm tra chất lượng máu và sản phẩm máu tại ngân hàng máu Bệnh viện Huyết học- Truyền máu thành phố Hồ Chí Minh 2008-2009. Tạp chí Y học Việt Nam, 2, 560-566.
5. **Mindy Goldman (2007).** Blood donor selection and donation collection at Canadian blood services, Transfusion today 72, 21.
6. **Nguyễn Đức Thuận (2006).** Đánh giá tình hình người hiến máu tình nguyện của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2005. Y học thực hành, 545, 360 – 364.
7. **Nguyễn Đức Thuận (2006).** Nghiên cứu phát triển nguồn người hiến máu có chất lượng, thường xuyên và an toàn từ tỉnh Vĩnh Phúc cung cấp cho trung tâm tuyền máu khu vực Hà Nội, Luận văn thạc sỹ y học Trường Đại học Y Hà Nội.
8. **Oota M, Chaiwong K, Sangyuan U et al (2007).** Positive rate of transfusion transmitted in fections in blood donors at national blood centre, Thai red crross society, 2002 –2006, Vox sanguinis,Volume 93, November 2007,
9. **Phạm Ngọc Dũng và cs (2004).** Tình hình hiến máu tự nguyện tỉnh An Giang. Y học thực hành, 497, 166 – 168.
10. **Phạm Thị Thùy Nhung (2008).** Nghiên cứu một số đặc điểm của người cho máu tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương 2006-2008, Luận văn Thạc sỹ Y khoa, Đại học Y Hà Nội.
11. **Phạm Tuấn Dương (2010).** Quản lý chất lượng dịch vụ truyền máu suy nghĩ và hành động, Một số chuyên đề Huyết học-Truyền máu, Nhà xuất bản y học, 3, 26-36.
12. **Trần Bích Hợp (1999).** Nghiên cứu một số chỉ số sức khoẻ người cho máu, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
13. **Trần Hồng Thủy, Phạm Quang Vinh và CS (2004**). Một số thông số đánh giá chất lượng máu và chế phẩm máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2000 -200. Tạp chí y học, 497, 160-165.
14. **Trần Văn Bảo, Vũ Thùy An, Phan Thị Thanh Lộc và cs (2012**). Tình hình thu nhận và sử dụng máu tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy trong 3 năm 2009-2011. Tạp chí y học Việt Nam, 396, 530-535.
15. **Willy A, Flege J (2007).** Blood donor selection and donation collection in Germany, Transfusion today, 20-21.
16. **Zulkifli S, Osthman A.S, Mohd Ibrahim AR (2007**). An adult of exprired blood from January to December 2006 in northern transfusion centre (NTC),alor setar, Malaysia, Volume 93, Vox Sanguinis, 8-9.

ĐÁNH GIÁ TÌNH HÌNH CUNG CẤP, VẬN CHUYỂN KHỐI HỒNG CẦU CHO CÁC BỆNH VIỆN TẠI KHU VỰC HÀ NỘI NĂM 2018-2019

Hoàng Nhật Lệ, Đặng Thị Hồng Hạnh, Nguyễn Nhất Quyên, Nguyễn Thị Thu Thủy, Đinh Văn Thể, Phạm Tuấn Dương, Trần Ngọc Quế, Bạch Quốc Khánh(*)

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tình hình cung cấp, vận chuyển khối hồng cầu cho các bệnh viện khu vực Hà Nội năm 2018 - 2019.

Phương pháp nghiên cứu: Phân tích số liệu nghiên cứu thu thập trong các năm 2018-2019 thu thập trên phần mềm (Hoạt động quản lý cung cấp máu)

Kết quả: Trong 2 năm 2018-2019 số lượng khối hồng cầu cung cấp lần lượt là 335.062 và 363.823 đơn vị, trong đó ở khu vực Hà Nội, Viện đã cung cấp cho 93 bệnh viện là 227.946 và 240.257 đơn vị chiếm 68,03% và 66,04%. Tỷ lệ đáp ứng/dự trù thấp nhất vào tháng 2,3,8 (trên 80%), trong khi các tháng còn lại trong 2 năm tỷ lệ đáp ứng là 100%. Tỷ lệ vận chuyển khối hồng cầu theo kế hoạch đến các bệnh viện đạt trên 93,4%.

Kết luận: Trong 2 năm 2018-2019 tỷ lệ cung cấp khối hồng cầu tại khu vực Hà Nội có xu hướng sử dụng tăng dần và năng lực cung cấp của Viện Huyết học - Truyền máu TW đã có nhiều cải thiện, cũng như xác định những tồn tại cần khắc phục trong việc đảm bảo đáp ứng nhu cầu máu cho điều trị.

**Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Nhật Lệ
Email: hoanglevhh@gmail.com
Ngày nhận bài: 6.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 7.10.2020
Ngày duyệt bài: 16.10.2020

SUMMARY

Objective: Evaluation of the supply and transportation of red blood cells to Hanoi regional hospitals in 2018-2019.

Methord: Analysis of research database of Red blood cells supplied at NIHBT from 2018-2019 collected on software (Blood supply management activities)

Results: In the two years of 2018-2019, the number of blood supply is 335,062 and 363,823 units, respectively. In the Hanoi area, the National Institue of Hematology and Blood transfusion provided 93 hospitals, the number of red blood cells in the two years 2018-2019 provided 227,946 units and 240,257 units, accounting for 68.03% and 66.04%, respectively. The lowest rate of response / expectation is 2,3,8 over 80% in month, in the remaining 2 years it is 100%. The rate of transport of red blood cells according to the plan to the hospitals is over 93,4%.

Conclusion: In the two years of 2018-2019, the rate of supply of red blood cells in the Hanoi area tended to use slightly increased and the supply capacity of the National Institute of Hematology and Transfusion has improved, as well as identified now need to overcome in ensuring the blood demand in the treatment.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máu và chế phẩm máu là một loại thuốc đặc biệt, hiện tại chưa thể thay thế được. Theo Tổ chức Y tế thế giới, mỗi quốc gia phải đảm bảo lượng máu hàng năm tối thiểu đạt là 2% dân số.

Tại Việt Nam, những năm gần đây phong trào hiến máu nhân đạo đã phát triển mạnh, cải thiện lượng máu hàng năm cung cấp cho điều trị, tuy nhiên, vẫn chưa đáp ứng được với nhu cầu điều trị.

Viện Huyết học - Truyền máu TW là cơ sở chuyên khoa điều trị bệnh lý Huyết học đồng thời có chức năng tiếp nhận hiến máu và cung cấp máu cho 170 bệnh viện ở 27 tỉnh, trong đó ở khu vực Hà Nội có tới 93 bệnh viện sử dụng máu trong điều trị.

Để đánh giá nhu cầu máu hàng năm và mức độ đảm bảo cung cấp máu an toàn. Chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm đánh giá tình hình cung cấp máu và chế phẩm máu cho các bệnh viện khu vực Hà Nội.

Mục tiêu nghiên cứu: "Đánh giá tình hình cung cấp, vận chuyển khối hồng cầu cho các bệnh viện tại khu vực Hà Nội năm 2018-2019**".**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Các bệnh viện tại khu vực Hà Nội.
- Các đơn vị khối hồng cầu cung cấp cho các bệnh viện.
- Số lượt vận chuyển máu đến các bệnh viện.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu.
- Thu thập số liệu, phần mềm quản lý hoạt động cung cấp máu về quản lý lưu trữ, cấp phát KHC.
- Xử lý số liệu trên Excel 2010.
- Thời gian nghiên cứu: trong hai năm 2018-2019.

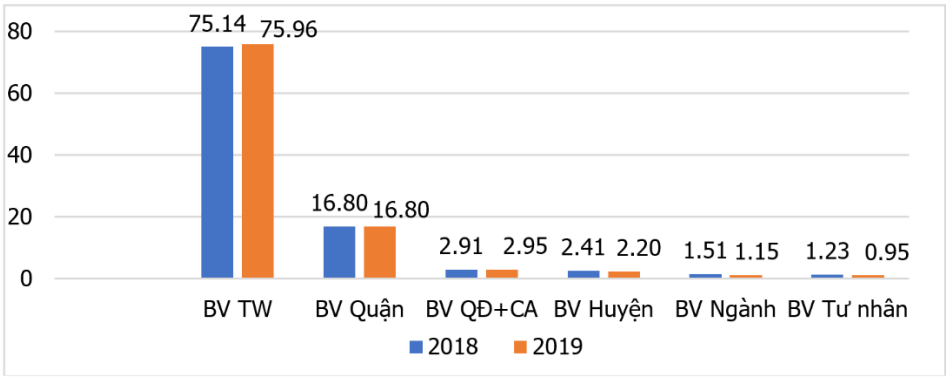
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1.Tình hình cung cấp khối hồng cầu trong 2 năm 2018-2019

Bảng 1: Tình hình cung cấp khối hồng cầu trong 2 năm 2018-2019

Các chỉ số		2018		2019	
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Số tỉnh		27		27	
Số bệnh viện được cung cấp máu		170		170	
Số bệnh viện ở khu vực Hà Nội		93	100	93	100
Số đơn vị khối hồng cầu cung cấp	Hà Nội	227.946	68,03	240.257	66,04
	Ngoài Hà Nội	107.116	31,97	123.566	33,96
Tổng số đơn vị khối hồng cầu		335.062	100	363.823	100

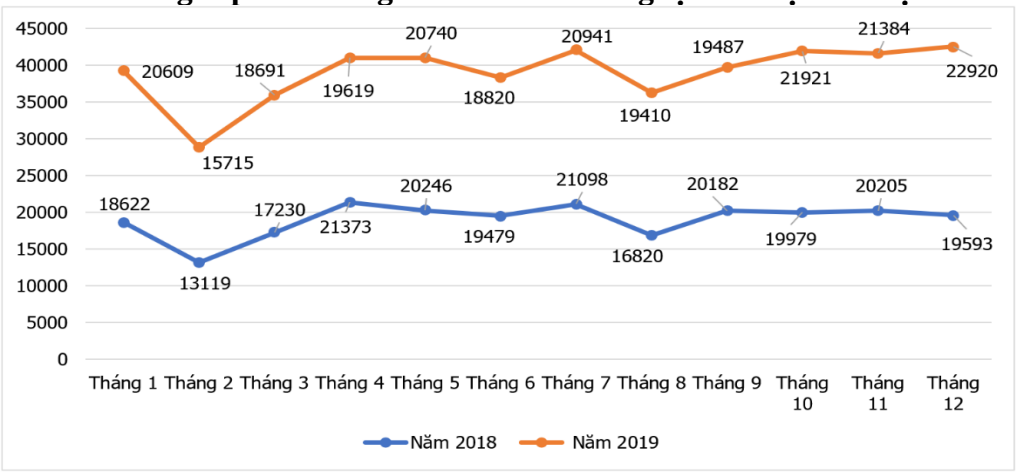
Viện Huyết học -Truyền máu TW cung cấp cho khoảng 170 bệnh viện ở 27 tỉnh, trong đó ở khu vực Hà Nội là 93 bệnh viện với số lượng máu sử dụng lần lượt trong năm 2018-2019 là 227.946 và 240.257 đơn vị.



Biểu đồ 1: Tình hình sử dụng KHC theo các loại hình bệnh viện trong 2 năm 2018- 2019

Lượng máu sử dụng tại khối các bệnh viện TW chiếm 75%, khối các bệnh viện thuộc quận nội thành không có sự thay đổi trong 2 năm 2018-2019 chiếm tỷ lệ 16,8%, riêng các khối còn lại nhu cầu sử dụng máu năm 2019 có xu hướng giảm nhẹ.

2. Tình hình cung cấp khối hồng cầu theo các tháng tại khu vực Hà Nội



Biểu đồ 2: Cung cấp khối hồng cầu theo tháng tại khu vực Hà Nội

Trong các tháng 2,3,8 trong 2 năm 2018-2019 lượng máu cung cấp thấp hơn so với các tháng còn lại trong năm.

Bảng 2: Mức độ cung cấp khối hồng cầu cho các bệnh viện

	2018		2019	
	Cung cấp toàn bộ nhu cầu	Cung cấp một phần nhu cầu	Cung cấp toàn bộ nhu cầu	Cung cấp một phần nhu cầu
Số bệnh viện	88	05	88	05
Số đơn vị KHC dự trù	220.549	16.700	230.351	17.401
Số đơn vị KHC đáp ứng	216.954	10.992	228.013	12.964
Tỷ lệ đáp ứng theo dự trù	98,4	65,82	98,67	74,5

Tại khu vực Hà Nội, Viện Huyết học - Truyền máu TW cung cấp toàn bộ nhu cầu sử dụng của 88 bệnh viện với tỷ lệ đáp ứng trong 2 năm lần lượt là 98,4% và 98,67%, trong khi cung cấp một phần nhu cầu của 5 bệnh viện còn lại với tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 65,82 % năm 2018 và 74,5% năm 2019. 5 bệnh viện được cung cấp một phần nhu cầu vì đây là các bệnh viện vẫn duy trì hoạt động tự tiếp nhận và tự cung cấp máu trong bệnh viện và chỉ nhận hỗ trợ từ Viện khi không có khả năng tự đáp ứng.

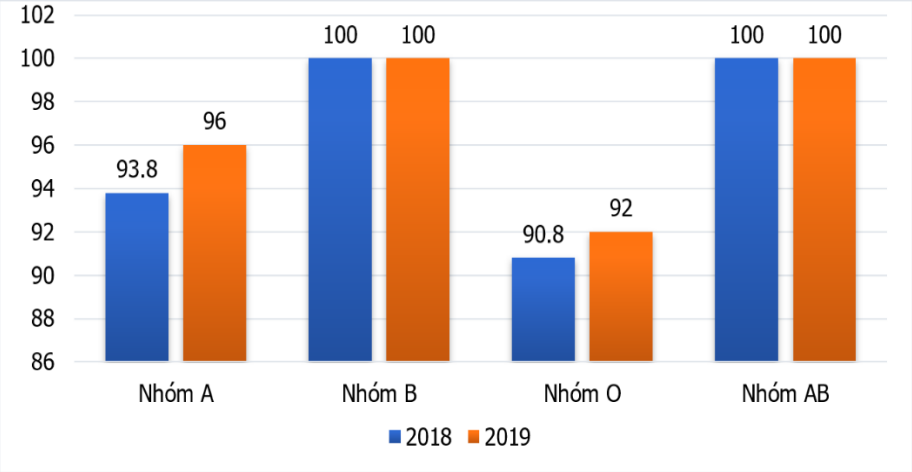
3. Tình hình vận chuyển khối hồng cầu theo kế hoạch và cấp cứu

Bảng 3: Vận chuyển theo kế hoạch và cấp cứu tại Khu vực Hà Nội

Vận chuyển	2018				2019			
	Số đơn vị KHC được vận chuyển đến bệnh viện		Số đơn vị KHC các BV đến lấy tại Viện HH-TMTW		Số đơn vị KHC được vận chuyển đến bệnh viện		Số đơn vị KHC các BV đến lấy tại Viện HH-TMTW	
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ
Theo kế hoạch	140.536	93,9	8230	5,5	149.738	93,4	9.637	6,0
Cấp cứu	862	0,6			882	0,6		
Số KHC đã cấp phát (không bao gồm sử dụng tại Viện HHTMTW)	149.628	100	149.628	100	160.257	100	160.257	100

Vận chuyển máu theo kế hoạch trong năm 2018 và 2019 lần lượt là 140.536 và 149.738 đơn vị trong khi số lượng máu vận chuyển cấp cứu lần lượt là 862 và 882 đơn vị. Như vậy không có sự khác biệt nhiều về lượng vận chuyển theo các loại hình vận chuyển máu.

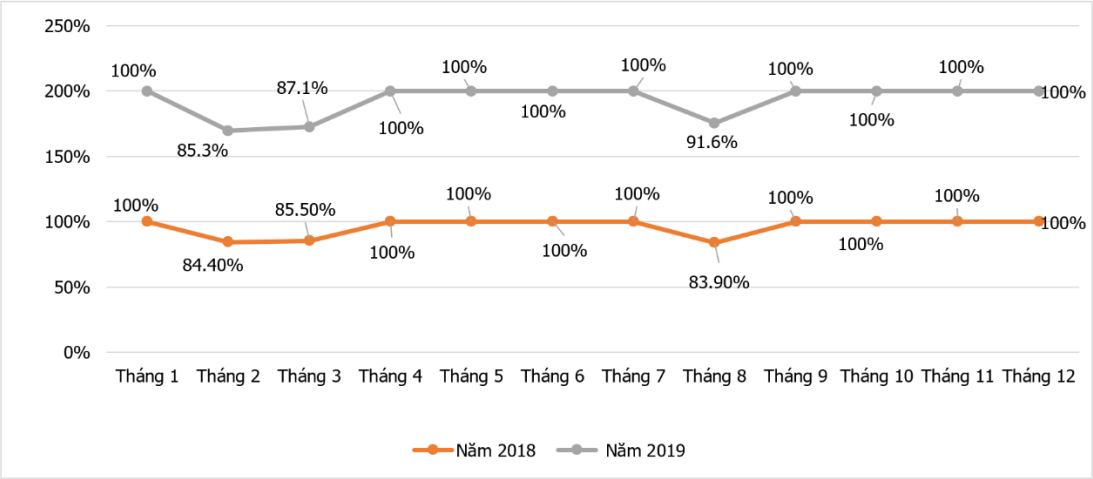
4. Tỷ lệ đáp ứng máu dự trù theo nhóm máu ABO trong 2 năm 2018-2019



Biểu đồ 3: Tỷ lệ cung cấp KHC theo nhóm máu ABO

Tỷ lệ đáp ứng/dự trù KHC nhóm máu B, AB luôn đạt 100%, trong khi đó KHC nhóm A, O lượng máu đáp ứng/dự trù chỉ đạt khoảng 90%.

5. Tỷ lệ đáp ứng máu dự trù theo các tháng trong 2 năm 2018-2019



Biểu đồ 4: Tỷ lệ đáp ứng dự trù theo thời gian trong 2 năm 2018-2019

Tỷ lệ đáp ứng/dự trù các tháng 2, 3, 8 trong 2 năm 2018-2019 chỉ đạt trên 83%. Trong khi các tháng còn lại tỷ lệ đáp ứng đạt 100%.

IV. BÀN LUẬN

1. Tình hình cung cấp khối hồng cầu trong 2 năm 2018-2019

Năm 2018-2019, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương đã cung cấp máu cho 170 bệnh viện ở 27 tỉnh với số lượng khối hồng cầu lần lượt là 335.062 đơn vị và 363.823 đơn vị. Tại khu vực Hà Nội, Viện cung cấp cho 93 bệnh viện số lượng khối hồng cầu trong 2 năm 2018-2019 là 227.946 đơn vị và 240.257 đơn vị, chiếm lần lượt 68,03% và 66,04% tổng lượng khối hồng cầu đã cung cấp. Tình hình sử dụng khối hồng cầu theo các loại hình bệnh viện trong 2 năm không có sự khác biệt nhiều, khối bệnh viện trung ương tỷ lệ sử dụng trong năm 2018 và 2019 là 75,14% và 75,96%, khối các bệnh viện thuộc quận nội thành sử dụng lượng khối hồng cầu duy trì ổn định trong 2 năm. Tuy nhiên khối các bệnh viện tuyến huyện, các bệnh viện thuộc các ngành khác và bệnh viện tư nhân có xu hướng giảm do nhu cầu bệnh nhân cần truyền máu giảm.

2. Tình hình cung cấp khối hồng cầu tại khu vực Hà Nội

Về tình hình cung cấp khối hồng cầu tại khu vực Hà Nội trong 2 năm 2018-2019, riêng các tháng 2, 3, 8 hàng năm tỷ lệ cung cấp khối hồng cầu đều không đạt 100 % so với nhu cầu của các bệnh viện. Tuy nhiên, năm 2019 tỷ lệ đáp ứng so với các tháng trong năm 2018 tăng khoảng 2%. Các tháng còn lại trong năm 2018 - 2019 có tỷ lệ cung cấp khối hồng cầu đạt 100% và không có sự khác biệt giữa 2 năm.

Trong 2 năm 2018 – 2019 Viện đã cung cấp toàn bộ lượng khối hồng cầu sử dụng ở 88 bệnh viện với tỷ lệ đáp ứng đạt 98,4% với 216.954 đơn vị năm 2018 và đáp ứng 98,67% với 228.013 đơn vị trong năm 2019. Có 5 bệnh viện được cung cấp mộ phần với tỷ lệ 65,82% tương ứng với 10.992 đơn vị trong năm 2018 và tỷ lệ 74,5% tương ứng với 12.964 đơn vị trong năm 2019.

3. Tình hình vận chuyển khối hồng cầu

Số lượng khối hồng cầu vận chuyển theo kế hoạch cho các bệnh viện tại khu vực Hà Nội không có sự khác biệt giữa 2 năm 2018-2019 lần lượt là 140.536 đơn vị chiếm tỷ lệ 93,9% và 149.738 đơn vị chiếm tỷ lệ 93,4%.

So với tỷ lệ KHC được cấp phát, so với tỷ lệ vận chuyển cáp cứu khá thấp chỉ khoảng 0,6%. Điều này là do số lượng máu vận chuyển theo kế hoạch tương đối đủ đảm bảo tồn kho an toàn tại các bệnh viện ngay khi có nhu cầu cấp cứu.

Số lượng khối hồng cầu các bệnh viện đến lấy tại Viện trong 2 năm 2018-2019 lần lượt là 8230 đơn vị chiếm tỷ lệ 5,5% và 9.637 đơn vị chiếm tỷ lệ 6%, khá thấp so với lượng máu vận chuyển trực tiếp đến các bệnh viện. Ngoài ra , một lý do còn tỷ lệ nhỏ các bệnh viện đến lấy khối hồng cầu tại Viện là do các bệnh viện này không tự làm xét nghiệm hòa hợp tại các bệnh viện này.

4. Tỷ lệ đáp ứng máu theo dự trù

Về tỷ lệ KHC đáp ứng/dự trù nhóm máu B và AB đều là 100% trong 2 năm 2018 – 2019 ở hầu hết các tháng trong năm. Riêng nhóm A tỷ lệ đáp ứng/dự trù đạt 96%, trong năm 2019 tăng hơn so với 93,8% năm 2018. Tương tự như vậy, với nhóm O năm 2018 tỷ lệ cung cấp khối hồng cầu nhóm O chỉ đạt 90, 8%, năm 2019 là 92%.

Các tháng 2,3,8 tỷ lệ đáp ứng dự trù trong năm 2018 và năm 2019 không đạt 100% so với các tháng khác trong năm là do lượng máu tiếp nhận giảm trong đợt nghỉ Tết dài, trong khi nhu cầu cần khối hồng cầu cho điều trị không giảm dẫn tới việc đáp ứng không đủ so với nhu cầu của các bệnh viện.

V. KẾT LUẬN

- Khối hồng cầu cung cấp năm 2018-2019 lần lượt là 335.062 và 363.823 đơn vị. Tại khu vực Hà Nội, lượng khối hồng cầu được cung cấp năm 2018-2019 là 227.946 và 240.257 đơn vị.

- Khối các Bệnh viện TW chiếm tỷ lệ 75% lượng máu ở tại khu vực Hà Nội.

- Tỷ lệ vận chuyển khối hồng cầu do Viện Huyết học -Truyền máu TW vận chuyển đến bệnh viện theo kế hoạch đạt 93,4%. Tỷ lệ khối hồng cầu do các bệnh viện đến lấy tại Viện trong 2 năm 2018-2019 đạt khoảng 5,5%.

- Tỷ lệ đáp ứng khối hồng cầu theo dự trù các tháng trong năm 2018-2019 là 100% (trừ tháng 2, 3 và 8).

KIẾN NGHỊ

Cần xây dựng lịch hiến máu ổn định và dàn đều trong năm nhằm đảm bảo cung cấp máu đầy đủ các tháng 2, 3, 8 hàng năm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phùng Thị Hồng Hạnh, Bùi Thị Mai An** (2018) " Tình hình sử dụng máu và chế phẩm máu tại bệnh viện Thanh Nhàn năm 2017", Tạp chí Y học Việt Nam, tập 466, trang 93-98.
2. **Lê Hoàng Oanh, Nhữ Thị Dung**(2016) " Khảo sát tình hình cung cấp máu cho các bệnh viện bảo phủ trong 6 năm (2010-2015) tại trung tâm truyền máu Chợ Rẫy", Tạp chí Y học Việt Nam, tập 446, trang 43-49.
3. **Nguyễn Thị Tuyết Trâm, Đồng Sỹ Sằng, Trần Văn Lượng, Phan Quang Hoàng Minh, Hoàng Đại Quốc, Hồ Thành (2016)** " Tình hình sử dụng chế phẩm máu tại Bệnh viện trung ương Huế trong 3 năm 2013-2015", Tạp chí Y học Việt Nam, tập 446, trang 238-244.
4. **Bùi Huy Tuấn, Nguyễn Quang Tùng, Trần Văn Sáu** (2018)," Nghiên cứu tình hình sử dụng máu và chế phẩm máu tại bệnh viện 19-8 năm 2016-2017", Tạp chí Y học Việt Nam, tập 466, trang 99-105.
5. **Phùng Thị Thanh Vân, Nguyễn Quang Tùng** (2018) "Nghiên cứu tình sử dụng chế phẩm máu ở phụ nữ mang thai tại Bệnh viện Phụ sản trung ương năm 2016-2017", Tạp chí Y học Việt Nam, tập 466, trang 121-129.

TÌNH HÌNH SỬ DỤNG MÁU, CHẾ PHẨM VÀ XÉT NGHIỆM HÒA HỢP MIỄN DỊCH TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN NĂM 2017- 2019

Phùng Thị Hồng Hạnh*, Bùi Thị Mai An**

TÓM TẮT

Bệnh viện Thanh Nhàn là bệnh viện đa khoa hạng I, trực thuộc sở Y tế Hà Nội với 780 giường bệnh chỉ tiêu, số giường thực kê có thời điểm lên tới trên 1000 giường. Bệnh viện có các chuyên khoa đầu ngành như Hồi sức tích cực, Nội khoa, Dinh dưỡng, Xét nghiệm…. Bệnh viện đã thực hiện được nhiều kỹ thuật mới trong chẩn đoán, điều trị và luôn chú trọng việc nâng cao chất lượng điều trị cho người bệnh. Việc sử dụng máu, chế phẩm cho điều trị ngày một tăng, đòi hỏi bệnh viện phải thực hiện cấp phát và sử dụng máu, chế phẩm cho người bệnh một cách an toàn, hiệu quả.

Mục tiêu: Nhận xét tình hình sử dụng máu, chế phẩm và kết quả xét nghiệm hòa hợp miễn dịch, sàng lọc kháng thể bất thường tại bệnh viện Thanh Nhàn năm 2017-2019.

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu: Đối tượng: Bệnh nhân **(**BN) vào viện điều trị tại các khoa lâm sàng, bệnh viện Thanh Nhàn từ 1/2017 đến tháng 12/2019; Bệnh nhân có chỉ định truyền máu, chế phẩm và làm xét nghiệm hòa hợp miễn dịch, sàng lọc, định danh kháng thể bất thường (KTBT); **Phương pháp nghiên cứu**: Mô tả cắt ngang, tiến cứu.

Kết quả:Tổng số đơn vị máu, chế phẩm sử dụng từ 1/2017 – 12/2019 là 43.113 đơn vị (đv), số đơn vị máu, chế phẩm sử dụng trung bình một tháng là 1197,6 đv. Máu, chế phẩm được sử dụng cho điều trị có xu hướng tăng dần theo năm. Bệnh nhân có nhóm RhD âm và sử dụng chế phẩm Rh âm là 0,1%. Tỉ lệ sử dụng máu trên mộtgiường bệnh trung bình là 18,4đv/năm. Máu nhóm O được sử dụng với tỷ lệ cao nhất (42%), sau đó đến nhóm B (32,4%) và nhóm A (22,3%), nhóm AB sử dụng ít nhất (3,3%). Chế phẩm được sử dụng nhiều nhất là khối hồng cầu (KHC) với tỷ lệ là 48,% và huyết tương (HT) là 42,7%, sử dụng KTC và tủa VIII là 5,7% và 2,6%. Tỷ lệ BN sử dụng máu và chế phẩm trên 10 đơn vị là 13,5% (KHC). Tỷ lệ BN có kết quả xét nghiệm hòa hợp ở 37^0C có sử dụng AHG dương tính là 0,4%. Tỷ lệ kháng thể bất thường dương tính là 6,1%. Tỷ lệ xuất hiện KTBT có liên quan đến số lần truyền máu và giới tính. BN càng truyền máu nhiều lần thì tỷ lệ KTBT càng cao: Nhóm BN truyền dưới 5 KHC có tỉ lệ KTBT là 4,5%, có 8,3% ở nhóm BN truyền 5 – 10 KHC và ở nhóm được truyền trên 10 KHC là 13%. BN nữ có tỉ lệ KTBT dương tính 8,4%, cao hơn BN nam 4,3%.

Kết quả định danh KTBT: Gặp nhiều nhất là kháng thể (KT) chống E là 33,3%, tiếp theo là KT chống Mi^a (29,2%), KT chống C, e là 16,7%, KT chống c là 8,3%, các loại KT chống D, Jk^a, Fy^b, Le^a, Le^b, M, S gặp với tỉ lệ 4,2%. Các KT của nhóm máu hệ Rh xuất hiện nhiều nhất với tỉ lệ 59,4%, với hệ nhóm máu MNS là 28,1%, nhóm máu Lewis gặp 6.3%, các KT của các hệ Kidd, Duffy gặp 3,1%. Bệnh nhân có 1 loại KT chiếm tỉ lệ 70,8%, có 25% BN có 2 loại KT và có 4,2% BN có 3 loại kháng thể. Gặp nhiều nhất là kiểu kết hợp KT chống C và KT chống e.

Kết luận: Từ 1/2017 – 12/2019, các khoa lâm sàng của BV Thanh Nhàn đã sử dụng tổng số 43.113đv máu, chế phẩm, trung bình 1 tháng là 1197,6 đơn vị. Sử dụng máu, chế phẩm có xu hướng gia tăng ở BV Thanh Nhàn. Chế phẩm

**Bệnh viện Thanh Nhàn*
***Đại học Phenikaa*
Chịu trách nhiệm chính: Phùng Thị Hồng Hạnh
Email: hanh.hhtm@gmail.com
Ngày nhận bài: 18/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 01/9/2020

KHC và HT được sử dụng nhiều nhất (48,9% và 42,7%); bệnh nhân có nhóm máu Rh âm sử dụng máu, chế phẩm chiếm 0,1%.Tỉ lệ BN có kết quả xét nghiệm hòa hợp ở 37^0C có sử dụng AHG dương tính là 0,4%. Tỉ lệ kháng thể bất thường dương tính là 6,1%. Tỉ lệ xuất hiện KTBT có liên quan đến số lần truyền máu, giới. Kết quả định danh KTBT: Gặp nhiều nhất là KT chống E là 33,3%, tiếp theo là KT chống Mi^a (29,2%), KT chống C, e là 16,7%, các loại KT khác chiếm tỉ lệ thấp hơn. Các KT của nhóm máu hệ Rh xuất hiện nhiều nhất. BN có 1 loại KTBT chiếm tỉ lệ cao nhất 70,8%. Gặp nhiều nhất là kiểu kết hợp KT chống C và KT chống e.

SUMMARY

STUDY OF UTILIZATION OF BLOOD AND BLOOD COMPONENTS IN THANH NHAN HOSPITAL IN 2017 -2019

ThanhNhan Hospital is first class general hospital of Hanoi Health Department with 780 given hospital beds, while the actual figure is more than 1000. There are specialized units of Hanoi Health Department such as intensive care unit, internal medicine, nutrition and dietetics… The hospital has performed many new techniques in diagnostics, medical cure and is constantly improving the quality of patient treatment. Along with the improvement of the hospital, the increasing amount of blood and blood components demands for safe and effective active supply and use of blood.

Objective: To research the utilization of blood and blood components and crossmatch in Thanh Nhan Hospital 2017-2019.

Subject and methods: To analyse the data from clinical record of patient and database of blood units supplied in Thanh Nhan Blood Transfusion Departement2017-2019. This is a prospective study.

Results: The total blood components measured in unit in 2017-2019 was 43113 blood units. On average, it was 1197.6 blood units per month.The rate ofpatients with Rh negative blood group was 0.1%. By usage, blood group O was most used with 42.0% usage rate, followed by blood group B(32.4%)and A (22.3%). The least used blood group was blood group AB with 3.3%. Also by usage, blood components usage was the highest in red blood cellwith 48.9%, followed by plasma with 42.7%; next is platelet with 5.7% and the least is Cryoprecipitatewith 2.6%.The number of patient with multiple blood transfusions was high: 13.5% for transfusion over 10 redblood units.

The rate of crossmatch between donor's red cell and patient'serum at AHG phase was 0.4%. The rate of irregular antibodies was 6.1%. The prevalence of irregular antibodies related to blood transfusion times (less than 5 times: 4.5%; from 5-10 times 8.3%; more than 10 times: 13%) and gender (female: 8.4%; male: 4.3%).

Result of irregular antibody identification: Anti-E was the highest prevalence (33.3%) then anti-Mi^a (29.2%); anti-C,e 16.7%; anti-c 8.3%; anti-D, Jk^a, Fy^b, Le^a, Le^b, M, S 4.2%. The prevalence of irregular antibody highest was 59.4% in Rh blood group, then MNS blood group 28.1%, Lewis 6.3%, Kid, Duffy 3.1%. The prevalence of patients group had 1 irregular antibody were 70.8%, 2 irregular antibodies 25%, 3 irregular antibodies 4.2%. Anti-C combined anti-e was the most common of patients group had multi irregular antibodies.

Conclusions: In 2017-2019, the clinical departments in Thanh Nhan hospital have used up 43113units of blood components. Blood components use was 1197.6 units per month on average. Most used blood components were red blood cell with 48.92% and plasma with 42.72%. The rate of patients with Rh negative blood group was 0.1%.

The rate of crossmatch between donor's red cell and patient'serum at AHG phase was 0.4%. The rate of irregular antibodies was 6.1%. The prevalence of irregular antibodies related to

blood transfusion time and gender. Result of irregular antibody identification: Anti-E was the highest prevalence (33.3%) then anti-Mi^a (29.2%); anti-C,e 16.7%. The prevalence of irregular antibody highest was 59.4% in Rh blood group, then MNS blood group 28.1%. The prevalence of patients group had 1 irregular antibody were 70.8%. Anti-C combined anti-e was the most common of patients group had multi irregular antibodies.

Keywords: Blood, blood component, transfusion, irregular antibody

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viện Thanh Nhàn là bệnh viện đa khoa hạng I, trực thuộc sở Y tế Hà Nội với 780 giường bệnh chỉ tiêu, số giường thực kê có thời điểm lên tới trên 1000 giường. Bệnh viện có các chuyên khoa đầu ngành như Hồi sức tích cực, Nội khoa, Dinh dưỡng, Xét nghiệm…. Bệnh viện đã thực hiện được nhiều kỹ thuật mới trong chẩn đoán, điều trị và luôn chú trọng việc nâng cao chất lượng điều trị cho người bệnh. Việc sử dụng máu, chế phẩm cho điều trị ngày một tăng, đòi hỏi bệnh viện phải thực hiện cấp phát và sử dụng máu, chế phẩm cho người bệnh một cách an toàn, hiệu quả. Chúng tôi tiến hành đề tài: "Tình hình sử dụng máu, chế phẩm và xét nghiệm hòa hợp miễn dịch tại bệnh viện Thanh Nhàn 2017 - 2019".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. **Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân **(**BN) vào viện điều trị tại các khoa lâm sàng, bệnh viện Thanh Nhàn từ 1/2017 đến tháng 12/2019; Bệnh nhân có chỉ định truyền máu, chế phẩm và làm xét nghiệm hòa hợp miễn dịch, sàng lọc, định danh kháng thể bất thường (KTBT);

2. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, tiến cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1 Tình hình sử dụng máu, chế phẩm

Tổng số máu, chế phẩm sử dụng từ 1/2017-12/2019 là 43.113 đơn vị. Số đơn vị máu chế phẩm được truyền trung bình 1 tháng là 1197,6 đơn vị, tháng sử dụng nhiều nhất là 1.630 đơn vị, tháng sử dụng ít nhất là 749 đơn vị. Việc cấp phát máu, chế phẩm đã đáp ứng được 99% nhu cầu sử dụng máu, chế phẩm của các khoa lâm sàng.

Bệnh nhân được truyền dưới 5 KHC chiếm 63,4%, truyền 5-10 đơn vị chiếm 23.1%, số lượng BN truyền trên 10 đơn vị chiếm 13,5%.

Lượng chế phẩm máu nhóm Rh âm chiếm 0,1% tổng số máu và chế phẩm sử dụng. Tỉ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Thuận Anh tại Viện HHTMTU với tỉ lệ 0,03% năm 2015 và 0,06% năm 2014 [1] và thấp hơn bệnh viện Phụ sản Trung ương 2016-2017 là 0,27% [2] .

Bảng 3.1: Tổng số máu và chế phẩm sử dụng

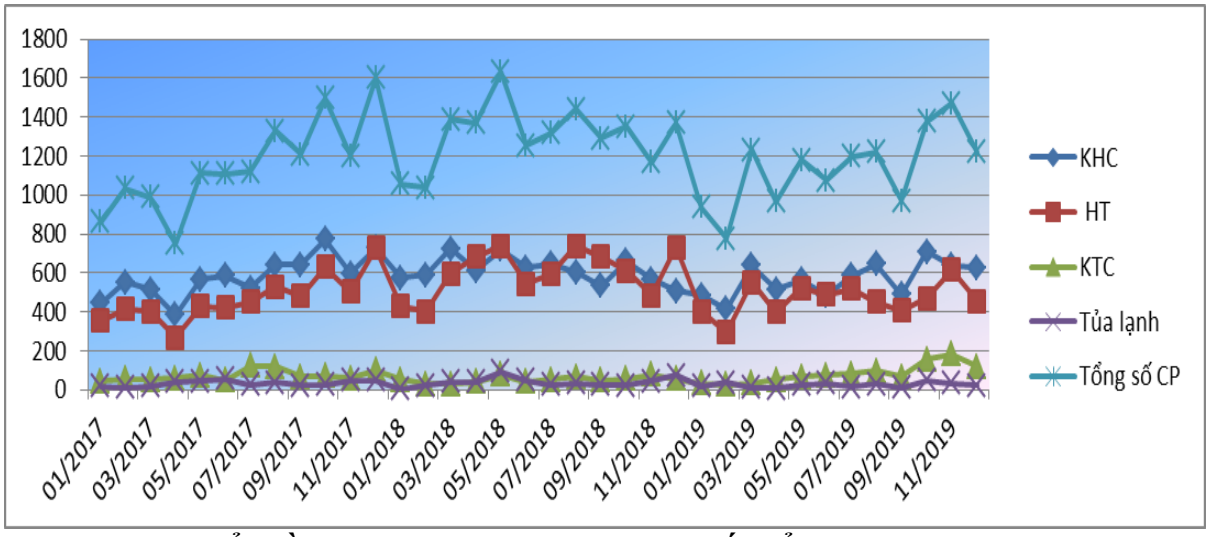
Chế phẩm	Số đơn vị	Tỉ lệ
Khối hồng cầu	21092	48,9
Huyết tương tươi và HTĐL	18417	42,7
Khối tiểu cầu	2476	5,7
Tủa VIII	1128	2,6
Tổng số	43.113	100

Chế phẩm được sử dụng nhiều nhất là KHC, chiếm 48,9%, tiếp đến là chế phẩm HT (42,7%), sử dụng KTC là 5,7%, tủa lạnh yếu tố VIII là 2,6%. Nhóm máu O được sử dụng nhiều nhất (42%), tiếp đến là nhóm B (32,4%), nhóm A là 22,3%, ít sử dụng nhất là nhóm AB: 3,3%.

Bảng 3.2. Số lượng chế phẩm sử dụng theo năm

Năm	KHC	HT	KTC	Tủa lạnh	Tổng số CP
2017	6.944	5.612	872	387	13.815
2018	7.354	7.231	624	466	15.675
2019	6.794	5.574	980	275	13.623
Tổng	**21.092**	**18.417**	**2.476**	**1.128**	**43.113**

Số lượng sử dụng tương đối lớn, năm 2018 cao hơn 2017 và 2019. Số lượng máu chế phẩm sử dụng nhiều hơn các bệnh viện cùng khu vực như bệnh viện đa khoa Hà Đông, 198, Phụ sản trung ương, sử dụng ít hơn bệnh viện Bạch Mai, viện HHTMTW [3,4,1]. Số lượng máu chế phẩm sử dụng tại bệnh viện đã tăng 4,6 lần so với 5 năm trước [5].



Biểu đồ 3.1: Tình hình sử dụng máu chế phẩm theo các tháng

Các thời điểm thiếu máu hàng năm dịp Tết Nguyên đán, hè đã được cải thiện dần.

Bảng 3.3.Tỷ lệ sử dụng máu tại khoa lâm sàng

Khoa	SLTB/ năm	Số giường KH	SLTB/giường/năm
Gây mê HS	3166,7	10	316,7
HSTC	3460,0	25	138,4
Huyết học-Ung bướu	2041,3	50	40,8
Thận - TNT	577,3	25	23,1
Cấp cứu	885,3	45	19,7

Ngoại	2530,0	200	12,7
Nội	1573,3	365	4,3
Sản	188,7	60	3,1
Chung	14371	780	18,4

Số đơn vị máu, chế phẩm trung bình/giường bệnh/năm là 18,4 đơn vị. Theo WHO, ở những nước có mô hình dịch vụ bệnh viện cần 6,7 đơn vị/giường bệnh/năm, bệnh viện Thanh Nhàn đã đạt được mức này, thấp hơn bệnh viện Bạch Mai là 21,7 đv/giường/năm.

3.2 Kết quả xét nghiệm miễn dịch trong truyền máu

Số đơn vị KHC có kết quả PUHH ở 37^0C và có sử dụng anti human globulin (AHG) với huyết thanh của BN dương tính là 0,4%. Tỉ lệ này giảm so với năm 2013 là 1,05% do đã thực hiện phản ứng hòa hợp đầy đủ và nâng cấp kỹ thuật xét nghiệm từ kỹ thuật ống nghiệm sang sử dụng kỹ thuật gelcard. Tỷ lệ này thấp hơn các nghiên cứu ở bệnh nhân truyền máu nhiều lần tại viện HHTMTW, bệnh viện Bạch Mai.

Có 607 lượt BN được làm xét nghiệm sàng lọc KTBT. Tỷ lệ xét nghiệm sàng lọc KTBT dương tính chiếm 6,1%. Các NC tại Việt Nam cho thấy tỉ lệ KTBT giảm so với thời điểm trước 2007, là thời điểm quy định làm phản ứng hòa hợp đầy đủ có sử dụng AHG. Điều này cho thấy việc triển khai xét nghiệm hòa hợp đầy đủ, sớm, chọn máu hòa hợp kháng nguyên đưa lại kết quả khả quan làm giảm tỉ lệ xuất hiện KTBT ở BN nhận máu nhiều lần.

Bảng 3.4. Tỉ lệ kháng thể bất thường dương tính theo số lần truyền KHC

Mức độ truyền KHC	Số BN	Số BN KTBT (+)	Tỉ lệ %	P
<5 đơn vị (69,2%2) 69,2	420	19	4,5	p=0.025
5-10 đơn vị (%) 21,9	133	11	8,3	
>10 đơn vị	54	7	13	
Tổng số	607	37	6,1	

Tỉ lệ KTBT tăng lên theo số lần truyền máu ở bệnh nhân truyền máu nhiều lần và giữa các nhóm bệnh nhân có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả NC của chúng tôi cũng phù hợp với các NC trong nước và quốc tế[1-6].

Bảng 3.5. Tỉ lệ KTBT dương tính theo giới tính

Giới	Số BN	Số BN KTBT (+)	Tỉ lệ %	p
Nam	346	15	4,3	0,03
Nữ	261	22	8,4	
Tổng số	**607**	**37**	**6,1**	

BN nữ có tỉ lệ KTBT cao hơn BN nam. Sự xuất hiện KTBT ở BN là do có sự cảm nhiễm của các KN nhóm máu có trên hồng cầu của người cho khi được truyền vào cơ thể BN, bên cạnh đó BN nữ còn có sự cảm nhiễm của các KN nhóm máu có trên hồng cầu của con khi mang thai trong trường hợp giữa mẹ và thai có bất đồng nhóm máu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác[1-6].

Bảng 3.6 Tỉ lệ KTBT dương tính ở BN truyền máu từ 5 lần trở lên theo giới tính

Giới	KTBT (-)		KTBT(+)		p
	n	%	n	%	
Nam	146	93	11	7	0.49
Nữ	76	90.5	8	9.5	
Tổng số	**222**	**92.1**	**19**	**7.9**	

Tỉ lệ KTBT ở BN nữ truyền máu từ 5 lần trở lên là 9,5%, cao hơn nam là 7%. Tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với p=0.49.

Bảng 3.7. Tỉ lệ các loại KTBT đã được định danh

Kháng thể	Số lượng	Tỉ lệ
KT chống E	8	33,3
KT chống Mi^a	7	29,2
KT chống e	4	16,7
KT chống C	4	16,7
KT chống c	2	8,3
KT chống D	1	4,2
KT chống Jk^a	1	4,2
KT chống Fy^b	1	4,2
KT chống Le^a	1	4,2
KT chống Le^b	1	4,2
KT chống M	1	4,2
KT chống S	1	4,2

Gặp nhiều nhất là KT chống E (33,3%), tiếp theo là KT chống Mi^a 29,2%, KT chống C, e là 16,7%, KT chống c là 8,3%, các loại KT chống D, Jk^a, Fy^b, Le^a, Le^b, M, S gặp với tỉ lệ 4,2%.

Bảng 3.8. Sự xuất hiện các KTBT theo nhóm máu

Hệ nhóm máu	Số KTBT dương tính	Tỷ lệ %
Rh (KT chống C,c, E, e, D)	19	59,4
MNS (KT chống Mi^a, M, S)	9	28,1
Lewis (KT chống Le^a, Le^b)	2	6,3
Kidd (KT chống Jk^a)	1	3,1
Duffy (KT chống Fy^b)	1	3,1
Tổng số	**32**	100

Gặp các KT của nhiều hệ nhóm máu ngoài hệ ABO. Các KT của nhóm máu hệ Rh xuất hiện nhiều nhất với tỉ lệ 59,4%. Tiếp theo là hệ nhóm máu MNS là 28,1%, đặc biệt hay gặp KT chống Mi^a. Hệ nhóm máu Lewis gặp 6,3%. Các KT của các hệ Kidd, Duffy gặp ít hơn với tỉ lệ là 3,1%. Kế quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với

kết quả nghiên cứu của một số tác giả như Bùi Thị Mai An (2012), Vũ Thị Tú Anh (2011), Hoàng Thị Thanh Nga (2014), Nguyễn Thị Điểm (2014), Nguyễn Thị Minh Thiện (2015), các tác giả này đều có nhận xét là KTBT thuộc hệ nhóm máu Rh chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó đến KTBT thuộc hệ nhóm máu MNS. Tác giả Ambuja và cộng sự (2015) tại Ấn Độ đã nghiên cứu trên 60.518 BN được sàng lọc KTBT trước truyền máu và cũng đưa ra nhận xét gặp chủ yếu là KTBT thuộc hệ nhóm máu Rh, MNS và Kell.

Có 70,8% số BN có 1 loại kháng thể; 25,0% BN có 2 loại KT; 4,2% BN có 3 loại kháng thể. Một loại KT gặp nhiều nhất là KT chống (35,3%), chống Mi^a (29.4%). Kết hợp 2 loại KT gặp nhiều nhất là kiểu kết hợp KT chống C+e (50.0%), các kết hợp khác giữa KT chống E + Fy^b, E+S hoặc KT chống c+Mi^a là 16.7%. Gặp 1 BN có kết hợp 3loại KTlà KT chống C, chống e và chống Mi^a.

V. KẾT LUẬN

1. Tình hình sử dụng máu và chế phẩm

Tổng số máu, chế phẩm sử dụng tại BV Thanh Nhàn từ năm 2017-2019 là 43.113đơn vị, với các loại chế phẩm KHC, HT, KTC, tủa lạnh yếu tố VIII, không sử dụng MTP. Lượng máu, chế phẩm sử dụng trung bình 1 tháng là 1197,6đv. Chế phẩm được sử dụng nhiều nhất là KHC (48,9%), chế phẩm HT là 42,7%, các chế phẩm ít sử dụng hơn là KTC 5,7%, tủa lạnh yếu tố VIII (2,6%). Máu nhóm O được sử dụng nhiều nhất (42%), nhóm B(32,4%), nhóm A là 22,3%, nhóm AB (3,3%). Số đv máu, chế phẩm được sử dụng trung bình/giường bệnh/năm là 18,4đv. Số đơn vị máu, chế phẩm máu nhóm Rh âm được sử dụng là 0,1%. Các loại chế phẩm thường được sử dụng ở mức dưới 5 đv/ đợt điều trị.

2. Kết quả XN hòa hợp miễn dịch

Tỷ lệ BN có kết quả xét nghiệm hòa hợp ở 37^0C có sử dụng AHG dương tính là 0,4%. Tỉ lệ KTBT dương tính là 6,1%. Tỷ lệ xuất hiện KTBT có liên quan đến số lần truyền máu và giới tính. BN càng truyền máu nhiều lần thì tỷ lệ KTBT càng cao: Nhóm BN truyền dưới 5 KHC có tỉ lệ KTBT là 4.5%, tăng lên 8.3% ở nhóm BN truyền 5 – 10 KHC và ở nhóm được truyền trên 10 KHC là 13%. BN nữ có tỉ lệ KTBT dương tính 8,4%, cao hơn BN nam 4,3%.

Kết quả định danh KTBT: Gặp nhiều nhất là KT chống E là 33,3%, tiếp theo là KT chống Mi^a (29,2%), KT chống C, e là 16,7%, KT chống c là 8,3%, các loại KT chống D, Jk^a, Fy^b, Le^a, Le^b, M, S gặp với tỉ lệ 4,2%. Các KT của nhóm máu hệ Rh xuất hiện nhiều nhất với tỉ lệ 59, 4%, nhóm máu MNS là 28,1%, nhóm máu Lewis gặp 6,3%. Các KT của các hệ Kidd, Duffy gặp 3,1%. Bệnh nhân có 1 loại KT chiếm tỉ lệ 70,8%, có 25% BN có 2 loại KT và có 4,2% BN có 3 loại kháng thể. Gặp nhiều nhất là kiểu kết hợp KT chống C và KT chống e.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đinh Thị Thuận Anh, Bùi Thị Mai An, Nguyễn Thu Huyền và CS, 2017.** Tình hình sử dụng máu, chế phẩm máu tại Viện HHTMTU 2015-2016. Y học Việt Nam, 2017. 467: p. 1186-1195.
2. **Phùng Thị Thanh Vân, Nguyễn Quang Tùng, 2017.** Nghiên cứu tình hình sủ dụng chế phẩm máu ở phụ nữ mang thai tại bệnh viện Phụ sản Trung ương 2016-2017. Y học

Việt Nam, 2017. 467: p. 121-129.

3. **Nguyễn Thị Hương Liên, 2014.** Nghiên cứu tình hình sử dụng máu và việc thực hiện các biện pháp đảm bảo an toàn truyền máu tại Bệnh viện đa khoa Hà Đông (2011-2014), Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa II. Bệnh viện Huyết học truyền máu TW.
4. **Đỗ Mạnh Tuấn, Nguyễn Văn Huyền, Ngô Trọng Công, Nguyền Thị Hồng, Phạm Quang Vinh, 2018.** NC tình hình xuất hiện KTBT ở BN truyền máu nhiều lần tại khoa Huyết học Truyền máu BV Bạch Mai. Y học Việt Nam, 2018. 466 tháng 5,(Số đặc biệt): p. 144-150.
5. **Phùng Thị Hồng Hạnh, Doãn Hữu Hoàng, 2014.** Tình hình tiếp nhận và sử dụng máu, chế phẩm tại bệnh viện Thanh Nhàn 2014, ĐTNCKH cơ sở 2014: Bệnh viện Thanh Nhàn.
6. **Politis C, H.E, Kourakli A, Mougiou A, Zervou E, Kleronomos E, Sfyridaki K, Pappa C, Tsoumari I, Lafiatis L, Kavallierou L, Parara M, Richardson C (2016),** Managing the patient with haemoglobulinopathy and multiple red cell antibodies. ISBT Science Series, 2016. 11 (Suppl): p. 54-61.
7. **Bộ Y tế(2013).**TT26/2013/TT-BYT, Hướng dẫn hoạt động truyền máu.

ĐÁNH GIÁ CÔNG TÁC TIẾP NHẬN HIẾN MÁU TÌNH NGUYỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH NĂM 2019

Trương Thị Kim Dung; Nguyễn Phương Liên*;**
Phù Chí Dũng*; Trần Thị Hân*; Huỳnh Ngọc Minh Châu*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: TPHCM có 4 cơ sở tiếp nhận hiến máu tình nguyện của người dân và cung cấp máu và các Chế phẩm máu cho các bệnh viện góp phần trong cấp cứu và điều trị bệnh cho người dân TP và các tỉnh phía Nam. Địa bàn dân cư của TP.HCM được chia thành 24 quận/huyện. Do đó để có một cái nhìn tổng quan về tình hình tiếp nhận máu của các TTTMKV tại TP.HCM trên cơ sở đó đề xuất cũng như tư vấn cho Ban chỉ đạo hiến máu tình nguyện của thành phố và Quốc gia đề ra chỉ đạo thực hiện chỉ tiêu hiến máu tình nguyện trên địa bàn TP HCM nhằm đưa phong trào hiến máu tình nguyện ngày càng phát triển.

Mục tiêu. Xác định số lượng tiếp nhận hiến máu toàn phần tại TP.HCM (BVTMHH, TTHMNĐ, TTTMCR, và Ngân hàng máu Quân đội Bv 175) năm 2019

Xác định tỷ lệ tiếp nhận máu tại các địa bàn dân cư quận/huyện của TP.HCM do các TTTMKV TP.HCM tiếp nhận.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu. Đơn vị máu hiến toàn phần tình nguyện của 4 đơn vị được thu thập tại thành phố Hồ Chí Minh từ 01/01/2019 – 31/12/2019.

Kết quả: Tổng lượng máu tiếp nhận của 4 đơn vị là 359.164 túi máu trong đó tiếp nhận thể tích loại máu hiến 350mL tại TTTMCR là 99.93%. BV.TMHH tiếp nhận loại thể tích 350mL là: 59.59% và 450mL 8.20%. TTHMNĐ loại thể tích 350mL là: 50.58% và 450mL 7.00%. Các cơ sở tiếp nhận máu tại TP.HCM là 352.552 túi máu trong đó TTHMNĐ và NHM Quân đội BV.175 tiếp nhận 100% tại Tp HCM. BVTMHH tiếp nhận 90.28% và TTTMCR tiếp nhận 10.47% là nguồn người hiến tại TP.HCM. Đa số hình thức tiếp nhận máu là tiếp nhận máu tại các điểm hiến máu lưu động chiếm 88.86%. Tất cả 24 quận/huyện đều tham gia hiến máu tình nguyện. TTHMNĐ tiếp nhận máu ở tất cả 24 quận/huyện, BVTMHH tiếp nhận ở 21 Quận, TTTMCR và NHM Quân đội chỉ tiếp nhận máu một số Quận của TP. HCM.

Kết luận: Tổng lượng máu tiếp nhận của 4 đơn vị là 359.164 túi máu trong đó tại TPHCM là 352.552 túi máu chiếm 70.33%. Tất cả người dân của 24 quận huyện đều tham gia hiến máu tình nguyện

Từ khóa: Tiếp nhận hiến máu toàn phần, Hiến máu tình nguyện TPHCM

SUMMARY

EVALUATION OF COLLECTING WHOLE BLOOD FROM VOLUNTEER DONORS AT HO CHI MINH CITY IN 2019

Background: In Ho Chi Minh City has 4 facilities to receive voluntary blood donation of people and provide blood and blood products to hospitals, to emergency and disease treatment for

**Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học*
***Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch*
Chịu trách nhiệm chính: Trương Thị Kim Dung
Email: truongthikimdungdr@gmail.com
Ngày nhận bài: 11/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 11/9/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

people in the city and Southern provinces. The population area of Ho Chi Minh City is divided into 24 districts. To have an overview of the blood reception situation of the districts in Ho Chi Minh City on the basis of which propose as well as advise the Steering Committee for voluntary blood donation. City and Country to direct the implementation of the voluntary blood donation target in Ho Chi Minh City in order to promote the development of the voluntary blood donation movement.

Objectives: Determine the number of voluntary whole blood donations in HCMC and of the districts in Ho Chi Minh City has collected by 4 facilities Blood Center in 2019

Materials and Methods: Conduct a cross-sectional study to describe.

Results: The total amount of blood received from 4 units is 359,164 blood bags, of which the volume of donated blood 350mL at the Chợ Rẫy Blood Center was 99.93%. Blood Transfusion and Hematology Hospital received 350mL volume: 59.59% and 450mL 8.20%. Red Cross of HCMC Collected 350mL volume: 50.58% and 450mL 7.00%. Blood receiving facilities donors in Ho Chi Minh City was 352,552 blood bags, of which Red Cross of HCMC and Blood Bank of Military of the 175 hospital receive 100% collection from donors in Ho Chi Minh City. Blood Transfusion and Hematology Hospital received 90.28% and the Chợ Rẫy Blood Center 10.47% as donors in Ho Chi Minh City. Most forms of blood reception are blood donation tours taken at mobile blood donation points, accounting for 88.86%. All 24 districts participate in voluntary blood donation. Red Cross of HCMC receive blood in all 24 districts. Blood Transfusion and Hematology Hospital received in 21 districts. The Chợ Rẫy Blood Center and Blood Bank of Military only receive blood in some Districts of Ho Chi Minh City.

Conclusion: The total amount of blood received from 4 units is 359,164, of which in HCMC is 352,552 blood bags, accounting for 70.33%. All residents voluntary blood donation of 24 districts in HCMC in 2019

Key word: Receiving whole blood donation, Ho Chi Minh City voluntary blood donation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay với dân số của Thành phố Hồ Chí Minh (TP. HCM) nhập cư vào thành phố tăng hàng năm, cùng với sự phát triển khoa học kỹ thuật của ngành y tế đã làm cho nhu cầu truyền máu của các bệnh viện trong thành phố ngày càng tăng cao.

Theo WHO ước tính nhu cầu hiến máu của người dân chiếm 2% dân số sẽ đáp ứng được nhu cầu máu cần thiết [10]. Tuy nhiên TP.HCM là Thành phố lớn phía Nam là tuyến cuối của điều trị bệnh nên hầu hết bệnh nhân (BN) bệnh nặng ở các bệnh viện (BV) các tỉnh đều được chuyển về TP HCM nên áp lực về nhu cầu máu tăng cao hơn.

TPHCM có nhiều cơ sở tiếp nhận hiến máu tình nguyện của người dân, trong đó có Ngân hàng máu của Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH), Trung Tâm Hiến máu Nhân đạo (TTHMNĐ) hội CTĐ TP.HCM, Ngân hàng máu Quân đội BV 175 và Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy (TTTMCR) tiếp nhận một số lượng lớn máu cung cấp cho các Bv trong Thành phố, một số tỉnh miền Đông Nam bộ, ngoài ra còn hỗ trợ những đơn vị máu hiếm hoặc những chế phẩm máu mà các bệnh viện tỉnh bạn lân cận cần sử dụng khi cấp cứu.

Phong trào hiến máu của người dân TP HCM rất cao, hàng năm các Trung tâm Truyền máu, Ngân hàng máu tại TP HCM tiếp nhận được hàng trăm nghìn đơn vị máu góp phần trong cấp cứu và điều trị cho người dân TP và các tỉnh phía Nam. Để có một cái nhìn tổng quan về tình hình Tiếp nhận máu của các TTTMKV tại TP HCM trên cơ sở đó

đề xuất cũng như tư vấn cho Ban chỉ đạo hiến máu tình nguyện thành phố và Quốc gia trong vấn đề chỉ đạo thực hiện chỉ tiêu hiến máu tình nguyện trên địa bàn TP HCM nhằm đưa phong trào hiến máu tình nguyện ngày càng phát triển, tiếp nhận đủ máu cho cấp cứu và điều trị bệnh.

Mục tiêu: *Xác định số lượng tiếp nhận hiến máu toàn phần tại TP HCM (BVTMHH, TTHMNĐ, TTTMCR, và Ngân hàng máu Quân đội Bv 175). Xác định tỷ lệ tiếp nhận máu tại các địa bàn dân cư Quận/Huyện của TPHCM do các TTTMKV TP HCM tiếp nhận.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Các đơn vị máu hiến toàn phần tình nguyện được thu thập tại thành phố Hồ Chí Minh từ 01/01/2019 – 31/12/2019.

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

Thời gian thực hiện nghiên cứu: Từ tháng 02/2020 – tháng 06/năm 2020

Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại các bệnh viện và các Trung tâm tiếp nhận hiến máu.

Phương pháp tiến hành:

- Liên hệ và đến trực tiếp các trung tâm, bệnh viện đề nghị hỗ trợ cung cấp số liệu theo tinh thần công văn đã gửi.
- Xuất dữ liệu cần thiết từ phần mềm quản lý của các trung tâm, bệnh viện
- Tính toán, thống kê số liệu thu được bằng các test thống kê cơ bản.

Phương pháp phân tích số liệu:

Số liệu sau khi thu thập sẽ được tổng hợp, phân tích bằng các test thống kê cơ bản. Các kết quả sẽ được trình bày dưới dạng bảng, biểu đồ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng số lượng máu tiếp nhận của các TTTMKV tại TP.HCM.

Tại TP.HCM với 4 cơ sở tiếp nhận máu trong đó TTHMNĐ hội CTĐ TP tiếp nhận máu toàn phần và chuyển giao cho BVTMHH là Ngân hàng máu TP. Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy thì tiếp nhận máu của 6 tỉnh miền Đông Nam Bộ và TP.HCM. NHM Quân đội chỉ cung cấp máu cho BV 175. Số lượng máu tiếp nhận năm 2019 như sau

Bảng 1. Số lượng máu toàn phần tiếp nhận tại 4 trung tâm năm 2019

Số lượng / Đơn vị	Số lượng máu tiếp nhận (Đơn vị tính = túi)	Tỷ lệ %
TTHMNĐ	178.012	49,58
BV.TMHH	62.127	17,30
TTTM CHỢ RẪY	112.270	31,26
BV. 175	6.705	1,86
TỔNG CỘNG	**359.164**	**100**

Nhận xét:

Tại TP HCM số lượng máu tiếp nhận của 4 trung tâm là 359.164đv; trong đó TTHMNĐ thuộc hội CTĐ TP là nhiều nhất chiếm tỷ lệ là 49.58 %.

Như vậy. mặc dù TTTM Chợ Rẫy tiếp nhận máu cả 6 tỉnh miền Đông Nam Bộ nhưng số lượng máu tiếp nhận chỉ chiếm 31.26%. Ngân hàng máu của BV.TMHH chiếm 17.30%. Cả

TT TTHMNĐ và Bv.TMHH tiếp nhận 66.88% gấp hơn 2 lần số lượng máu của TTTM Chợ Rẫy tiếp nhận.

Bảng 2. So với lượng máu tiếp nhận toàn quốc

	Số lượng	**Lượng máu tiếp nhận toàn Quốc[2]**	**Tỷ lệ so với toàn quốc đạt (%)**
Lượng máu tiếp nhận của 4 Trung tâm	469.805	1.408.302	33,36
TTHMNĐ	224.055	1.408.302	21,66
BV.TMHH	81.012		
TTTM CHỢ RẪY	157.145	1.408.302	11,16
BV. 175	7.594	1.408.302	5,39

Nhận xét: So với số lượng máu tiếp nhận của toàn quốc thì số lượng máu tiếp nhận tại TPHCM tiếp nhận chiếm 33,36%%. TTHMNĐ và BV.TMHH tiếp nhận chiếm 21,66% so với lượng máu tiếp nhận của toàn quốc.

Bảng 3. Đánh giá thực hiện chỉ tiêu của các Trung Tâm

	Chỉ tiêu (túi máu)	**Thực hiện (túi máu)**	**Đánh giá thực hiện (%)**
BV.TMHH	60.000	62.127	103.55
TT.HMNĐ	200.000	178.062	89.03
TỔNG CỘNG	**260.000**	**240.189**	**92.38**
TTTM CHỢ RẪY	120.000	112.270	93.56

Nhận xét: So với việc thực hiện chỉ tiêu được ban chỉ đạo VĐHM tình nguyện đưa ra thì BV.TMHH đạt và vượt kế hoạch đã đưa ra đạt 103.55%.

Bảng 4 Số lượng máu toàn phần tiếp nhận tại 4 trung tâm theo thể tích túi máu năm 2019

	TTHMNĐ		**BV.TMHH**		**CHỢ RẪY**		**BV.175**		**TỔNG CỘNG**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
250mL	75.536	42.42	20.010	32.21	83	0.07	4.512	67.29	100.141	27.88
350mL	90.071	50.58	37.021	59.59	112.187	99.93	2.163	32.26	241.442	67.22
450mL	12.455	7.00	5.096	8.20	0	0.00	30	0.45	17.581	4.90
Tổng cộng	**178.062**	**100**	**62.127**	**100**	**112.270**	**100**	**6.705**	**100**	**359.164**	**100**

Nhận xét: Tỷ lệ thể tích túi máu tiếp nhận loại thể tích 350mL và 450mL đạt 67.22% và 4.90%. Trong đó TTTM Chợ Rẫy lấy 99.93% là loại thể tích 350mL. Bệnh viện 175 chỉ lấy loại 350mL đạt 32.26%. TTHMNĐ đạt 57.58% và BV.TMHH lấy máu loại 350mL và 450mL đạt trên 67.79%

Số lượng máu tiếp nhận của các trung tâm tại thành phố

Bảng 5: Số lượng máu toàn phần tiếp nhận tại thành phố theo 24 quận, huyện

	TTHMNĐ	BV.TMHH	TTTM CHỢ RẪY	BV. 175	TỔNG CỘNG	TỶ LỆ %	DÂN SỐ	TỶ LỆ DÂN SỐ HM
HIẾN NGẪU NHIÊN	37,305	8,243	178	90	45,816	18.14	-	0
QUẬN 1	3,692	9,995	3,964	80	17,731	7.02	142,000	12.49
Q. THỦ ĐỨC	10,741	5,944	-	-	16,685	6.61	592,000	2.82
Q. BÌNH THẠNH	10,770	3,143	689	473	15,075	5.97	499,000	3.02
QUẬN 10	6,880	5,571	2,163	-	14,614	5.79	234,000	6.25
Q. BÌNH TÂN	8,508	793	1,372	-	10,673	4.23	784,000	1.36
Q. GÒ VẤP	7,798	1,595	531	1,592	11,516	4.56	676,000	1.7
QUẬN 5	5,492	4,267	650	-	10,409	4.12	159,000	6.55
QUẬN 7	7,175	3,162	-	-	10,337	4.09	360,000	2.87
Q. TÂN BÌNH	5,538	2,451	-	1,360	9,349	3.70	474,000	1.97
QUẬN 9	5,469	2,821	-	461	8,751	3.46	397,000	2.2
H. CỦ CHI	7,244	608	-	-	7,852	3.11	461,840	1.7
QUẬN 8	6,455	635	-	521	7,611	3.01	424,000	1.8
QUẬN 3	4,846	2,687	-	-	7,533	2.98	190,000	3.96
Q. TÂN PHÚ	6,501	436	474	-	7,411	2.93	485,000	1.53
Q. PHÚ NHUẬN	5,161	297	965	521	6,944	2.75	163,000	4.26
QUẬN 4	4,898	856	503	694	6,951	2.75	175,000	3.97
QUẬN 12	6,020	603	-	292	6,915	2.74	620,000	1.12
H. BÌNH CHÁNH	4,915	655	262	-	5,832	2.31	705,000	0.83
QUẬN 6	5,541	225	-	-	5,766	2.28	233,000	2.47
QUẬN 11	4,276	218	-	-	4,494	1.78	209,000	2.15
QUẬN 2	3,102	622	-	621	4,345	1.72	180,000	2.41
H. HÓC MÔN	3,851	259	-	-	4,110	1.63	542,000	0.76
H. CẦN GIỜ	3,143	-	-	-	3,143	1.24	71,000	4.43
H. NHÀ BÈ	2,741	-	-	-	2,741	1.08	206,000	1.33
TỔNG CỘNG	**178,062**	**56,086**	**11,751**	**6,705**	252,604	100.00	**8,981,840**	**2.81**

Nhận xét: Số lượng máu tiếp nhận tại TPHCM là 252.604 túi máu trong đó 24 quận /huyện 206.000 túi chiếm tỷ lệ 81.86% còn lại 45.816 túi được tiếp nhận tại chỗ khách vãng lai chiếm 18.14%.

Một số quận có số lượng máu tiếp nhận cao như Quận 1 được 17.731 túi máu chiếm 7.02%; Quận Bình Thạnh 15.075 túi máu chiếm 5.97%. Quận Thủ Đức 16.685 túi máu chiếm 6.61%. Quận 10: 14.614 túi máu. Một số Quận cũng có số lượng tiếp nhận máu hơn 10.000 túi máu như Q. Gò Vấp. Quận 7. Quận 5. Quận Bình Tân. Huyện. Nhà Bè có số lượng máu tiếp nhận thấp nhất chỉ đạt 2.741 túi máu chiếm 1.11%.

Bảng 5: Tổng số máu toàn phần tiếp nhận tại thành phố

	Số lượng máu tiếp nhận			Tỷ lệ %/ tổng số tiếp nhận
	Tổng số lượng máu tiếp nhận (Túi máu)	Số lượng máu tiếp nhận tại TP(Túi máu)	Tỷ lệ máu tiếp nhận tại TP/tổng số %	
TTHMNĐ	178.062	**178.062**	100.00	49.58
BV.TMHH	62.127	**56.086**	90.28	17.30
TTTM CHỢ RẪY	112.270	**11.751**	10.47	31.26
BV. 175	6.705	**6.705**	100.00	1.86
TỔNG CỘNG	359.164	**252.554**	70.33	100

Nhận xét: Lượng máu tiếp nhận tại TP.HCM của 4 Trung tâm là 252.554 túi máu chiếm tỷ lệ 70,33%. Trong đó TTHMNĐ và BV.175 100% tiếp nhận máu tại TP HCM. TTTM Chợ Rẫy chỉ tiếp nhận 10,47% là nguồn của TP còn lại là tiếp nhận tại 6 tỉnh miền Đông Nam Bộ. BV.TMHH tiếp nhận 90,28% là nguồn của TP.HCM.

IV. BÀN LUẬN

Năm 2019 tổng số lượng máu tiếp nhận của 4 cơ sở tiếp nhận máu hiến tình nguyện toàn phần là 359.164 túi máu. Trong 4 cơ sở tiếp nhận máu của TP.HCM thì TTHMNĐ tiếp nhận nhiều nhất chiếm tỷ lệ 49.58%; TTTM Chợ Rẫy tiếp nhận của nguồn người hiến máu của TPHCM và 6 tỉnh miền Đông Nam Bộ được 112.270 túi máu chiếm 31.26%. BV.TMHH cũng đã tiếp nhận được 62.127 túi máu chiếm 17.30%. BV.175 chỉ tiếp nhận 6.705 túi máu, do BV 175 chỉ cung cấp máu Bv.175 nên nhu cầu tiếp nhận máu không cao, ngoài ra đây là Ngân hàng máu Quân đội có qui mô nhỏ vừa nên việc tiếp nhận số lượng máu cũng tương đối ít. Do trong địa bàn TP.HCM có 2 Ngân hàng máu lớn là BV.TMHH và TTTM Chợ Rẫy nên khi có nhu cầu về máu và chế phẩm máu khẩn cấp Ngân hàng của BV.TMHH và TTTM Chợ Rẫy hỗ trợ cung cấp máu cho BV.175 sử dụng.

So với số lượng máu tiếp nhận trên toàn quốc là 1.408.302 túi máu thì 4 cơ sở của TPHCM tiếp nhận chiếm 25.50% so với lượng máu tiếp nhận của cả nước[2]. Ngân hàng máu của BV.TMHH tiếp nhận nguồn máu của TTHMNĐ tiếp nhận và của BV.TMHH trực tiếp tiến nhận số lượng cả hai tiếp nhận được 240.140 túi máu. so với cả nước chiếm 17.94%. So với chỉ tiêu tiếp nhận máu của ban chỉ đạo VĐHM tình nguyện đưa ra thì năm 2019 BV.TMHH tiếp nhận cao và vượt mức kế hoạch. Đây cũng là có sự đầu tư cho các tua tiếp nhận máu cũng như tăng cường vận động hiến máu của BV.TMHH. TT.HMNĐ tiếp nhận năm 2019 chỉ đạt 89.03%. TTTMCR đạt 93.56% so với kế hoạch mà trung tâm đã đề ra. Như vậy so với kế hoạch đề ra thì cơ sở nào có sự tăng cương VĐHM thì tiếp nhận máu đạt so với kế hoạch và chỉ tiêu đã đề ra.

Tỷ lệ túi máu được tiếp nhận theo thể tích loại 250mL, 350 mL, 450mL trong đó

TTTM Chợ Rẫy lấy 99.93% là loại thể tích 350mL, loại thể tích 450mL TTTM Chợ Rẫy không tiếp nhận. Bệnh viện 175 chỉ lấy loại thể tích 350mL đạt 32.26%, còn lại là loại thể tích 250mL là chủ yếu. TTHMNĐ đạt 57.58% và BV.TMHH lấy máu loại 350mL và 450mL đạt trên 67.79%. Việc lấy máu có thể tích lớn như loại thể tích 350mL và 450mL đã được Ban chỉ đạo vận động hiến máu Quốc gia khuyến khích các TTTM khu vực thực hiện. Tại TP.HCM lấy máu thể tích 350mL và 450mL cũng được ban chỉ đạo VĐHM tình nguyện đưa ra trong các chỉ tiêu hiến máu tình nguyện hàng năm. Cụ thể như chỉ thị của BCĐ VĐHMTNTP các năm từ 2015 đến nay chỉ tiêu tiếp nhận túi máu thể tích 350mL và 450mL là 65%. Như vậy so với chỉ tiêu của BCĐ VĐHMTN TP.HCM tiếp nhận túi máu loại 350mL và 450mL thì BV.TMHH đạt và vượt chỉ tiêu. nhưng so với TTTMCR thì vẫn thấp hơn. TTHMNĐ hội CTĐ và BV.175 vẫn chưa đạt yêu cầu. So với tỷ lệ tiếp nhận loại thể tích > 350mL và 450mL của Quốc gia là 44% [2] thì 3 cơ sở tiếp nhận máu của TP.HCM đã đạt vượt với tỷ lệ > 70%.

Tiếp nhận máu của người dân thành phố thì TTHMNĐ hội CTĐ tiếp nhận 100%. BV.TMHH tiếp nhận là 90.28%. Ngoài việc tiếp nhận máu từ các cơ sở của Tp.HCM BVTMHH còn tiếp nhận nguồn người hiến máu của một số tỉnh như Long An, hoặc một số cơ sở của các tỉnh bạn. Tuy nhiên nguồn hiến máu này được BV.TMHH tiếp nhận sau đó sàng lọc, điều chế và cung cấp cho BV Đa khoa Long An. Tại TTTMCR chỉ tiếp nhận 11.751 túi máu chiếm tỷ lệ 10.47% số lượng máu mà cơ sở này tiếp nhận là nguồn người hiến máu của TP.HCM tỷ lệ còn lại là nguồn hiến máu của 6 tỉnh miền Đông Nam bộ mà cơ sở này tiếp nhận và sau đó cung cấp máu và các CPM lại cho các Bv của các tỉnh. TTTMCR đã được Bộ Y tế quyết định là TTTMCR nằm trong BV Chợ Rẫy có chức năng và nhiệm vụ tiếp nhận và cung cấp máu cho 6 tỉnh miền Đông Nam bộ. Do đó việc TTTMCR chỉ tiếp nhận máu của TP.HCM là 10.47% là hoàn toàn hợp lý, phù hợp với chức năng và nhiệm vụ được giao của trung tâm này. BV.175 tiếp nhận máu nguồn của TP.HCM 100% với số lượng chỉ chiếm 1.86% nguồn tiếp nhận của các cơ sở tại TP.HCM với số lượng không đáng kể.

Số lượng máu tiếp nhận tại TPHCM là 252.604 túi máu trong đó 24 quận /huyện chiếm tỷ lệ 81.86% còn lại được tiếp nhận tại chỗ chiếm 18.14%. Một số quận có số lượng máu tiếp nhận cao như Quận 1 được 17.724 túi máu đạt 7.02% so với các quận/huyện khác, đồng thời quận 1 có tỷ lệ dân số hiến máu cao nhất chiếm 12.48%. Điều này có thể do số lượng các cơ quan xí nghiệp đóng trên địa bàn của Quận cao, tuy nhiên cũng do phong trào hiến máu tình nguyện cao so với các quận/huyện khác. Quận Bình Thạnh 15.165 túi máu chiếm 6.00%. Quận Thủ Đức 16.685 túi máu chiếm 6.61%. Mặc dù 2 quận này có số lượng máu hiến cao nhưng so với tỷ lệ dân số hiến máu thì không cao bằng như Quận 10 tiếp 14.614 túi máu đạt 5.79% dân số hiến máu. quận Thủ Đức và Bình Thach chiếm 2.82% và 3.04%. Một số Quận cũng có số lượng tiếp nhận máu hơn 10.000 túi máu như Q. Gò Vấp. Quận 7. Quận 5. Quận Bình Tân. Huyện Nhà Bè có số lượng máu tiếp nhận thấp nhất chỉ đạt 2.741 túi máu.

Tuy nhiên tất cả 24 Quận/Huyện đều có số lượng người tham gia hiến máu tình nguyện. Trong đó TTTMCR tiếp nhận máu chủ yếu ở các Quận 1, Quận 10 và Quận Bình Tân còn lại rải rác ở một số Quận khác, hầu như TTTMCR không tiếp nhận ở các huyện. Cũng tương tự như vậy BV.175 chỉ tiếp nhận máu ở một số Quận chủ yếu là Quận Tân Bình với số lượng 1.468 túi máu.

So với tỷ lệ dân số hiến máu thì TpHCM có tỷ lệ dân số hiến máu là 2.81%, tuy nhiên dân số tại TpHCM còn có đông dân số vãng lai như học sinh, sinh viên, công nhân, nhân viên ở các tỉnh đến sinh sống và làm việc, ngoài ra do tỷ lệ hiến máu lặp lại cũng được tính theo số lượng máu tiếp nhận của các TTTMKV của TPHCM.

TTHMNĐ tiếp nhận máu của đầy đủ 24 Quận/Huyện trên địa bàn thành phố. Điền này hợp lý do TTHMNĐ thuộc hội CTĐ TP hầu hết các BCĐ VĐHM của các Quận/Huyện làm việc theo sự chỉ đạo của UBND TP và của hội CTĐ TP, trong đó chỉ tiêu vận động hiến máu tình nguyện là một trong những nhiệm vụ mà hội CTĐ TP và CTĐ của các Quận/Huyện thực hiện. BV.TMHH cũng tiếp nhận máu hầu hết của các dân cư, cơ quan xí nghiệp đóng trên địa bàn của các Quận/Huyện, riêng huyện Cần Giờ và Nhà Bè thì BVTMHH chưa tiếp nhận máu 2 địa điểm này, có thể do vị trí địa lý xa hoặc do chưa tiếp cận được với BCĐ VĐHM của các Huyện này trong công tác vận động hiến máu cho đơn vị mình.

Hiện nay hiến máu tình nguyện tại TP HCM do ban chỉ đạo VĐHM tình nguyện của TP xác định phương hướng và chỉ tiêu được giao cho 24 Quận/Huyện của TP, nhưng chỉ tiêu cũng được giao về cho các TTTMKV trực tiếp tiếp nhận. Năm 2019 chỉ tiêu được giao cho 24 Quận/Huyện là 120.000 túi máu theo chỉ thị 05/CT-UBND ngày 23 tháng 4 năm 2019. Do đó đưa đến tình trạng, những đơn vị đã vận động đạt chỉ tiêu xong là không vận động nữa mặc dù trên địa bàn dân cư của mình quản lý vẫn còn có nhiều đơn vị chưa tham gia hiến máu nhân đạo hoặc tham gia chỉ có tính chất phong trào hoặc một cơ sở tham gia nhưng tính điểm chỉ tiêu vừa cho Quận/Huyện vừa cho đơn vị khác. Nếu tính chỉ tiêu hiến máu theo địa bàn dân cư của từng quận/huyện thì sẽ hợp lý hơn tránh chồng chéo quản lý khó cho công tác vận động và cũng để từ đó các BCĐ VĐHM cấp quận/huyệt nắm bắt được tình hình hiến máu của địa bàn mình quản lý và theo dõi sát sao hơn.

V. KẾT LUẬN

Tiếp nhận máu hiến của 4 cơ sở của TPHCM tiếp nhận một số lượng 359.164 túi máu, trong đó Thể tích loại máu hiến 350mL tiếp nhận tại TTTMCR là 99.93%. BV.TMHH tiếp nhận thể tích 350mL là: 59.59% và 450mL 8.20%. TTHMNĐ loại thể tích 350mL là: 50.58% và 450mL 7.00%. Các cơ sở tiếp nhận máu tại Tp.HCM là 352.552 túi máu trong đó TTHMNĐ và NHM Quân đội BV.175 tiếp nhận 100% tại Tp HCM. BVTMHH tiếp nhận 90.28% và TTTMCR tiếp nhận 10.47% là nguồn người hiến tại TP.HCM. Đa số hình thức tiếp nhận máu là các tua đi hiến máu lấy tại các điểm hiến máu lưu động chiếm 88.86%. Tất cả 24 quận huyện đều tham gia hiến máu tình nguyện. TTHMNĐ tiếp nhận máu ở tất cả 24 quận/huyện. BVTMHH tiếp nhận ở 21 Quận.

TTTMCR và NHM Quân đội chỉ tiếp nhận máu một số Quận của Tp HCM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2013).** thông tư 26/2013/TT-BYT về việc hướng dẫn hoạt động truyền máu.
2. **Báo cáo tiếp nhận hiến máu của** Viện Huyết học Truyền máu TW năm 2018. 2019.
3. **Phạm Văn Hậu. Phạm Thị Thu Hương (2017)** "Tình hình tiếp nhận máu tại khoa tiếp huyết BVTW Quân đội 108 năm 2015-2016" Tạp chí Y Học Tp. HCM. 21 (6): 539-543
4. **Lê Hoàng Oanh. Nhữ Thị Dung. Hang Gia Phan An (2017)** "Khảo sát kết quả tiếp nhận máu trong 6 năm 2010-2015 tại TTTMCR Tạp chí Y Học Việt Nam. 446: 552-556
5. **Nguyễn Thị Tuyết Trâm. Đồng Sĩ Sằng. Trần Văn Lượng. Phan Quang Hoàng Minh. Hoàng Đại Quốc (2017)** "Nghiên cứu tình hình tiếp nhận máu tại TTTMKV Huế trong 10 năm" Tạp chí Y Học Tp. HCM. 21(6): 525-531
6. **Đỗ Trung Phấn (2000).** An toàn truyền máu. NXB Khoa học kỹ thuật. Hà Nội.
7. **ISBT guidelines for** validation of automated systems in blood establishments. Vox Sanguinis. 2010. 98(1):1–19.
8. **WHO guideline for** GMP_Blood Establishments-2

ĐẶC ĐIỂM KHÁNG THỂ KHÁNG HỒNG CẦU Ở BỆNH NHÂN TAN MÁU TỰ MIỄN

Nguyễn Quang Tùng*, Hoàng Thị Thanh Nga*, Nguyễn Kim Dũng*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thiếu máu tan máu tự miễn là bệnh thiếu máu do đời sống hồng cầu bị rút ngắn bởi sự xuất hiện của tự kháng thể kháng hồng cầu. Việc xác định đặc điểm kháng thể kháng hồng cầu có ý nghĩa quan trọng trong việc chẩn đoán và định hướng điều trị. **Mục tiêu:** Xác định đặc điểm kháng thể kháng hồng cầu ở bệnh nhân tan máu tự miễn tại Viện Huyết học – Truyền máu TW. **Đối tượng:** 47 bệnh nhân (BN) tan máu tự miễn điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu TW từ 06/2019 đến 06/2020. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang, tiến cứu. **Kết quả:** BN nữ chiếm 83%, nam là 17% (p < 0,01). Tuổi trung bình của BN là 45,9 tuổi. Đa số BN có cả xét nghiệm Coombs trực tiếp và gián tiếp dương tính (93,6%). Mức độ ngưng kết trong xét nghiệm Coombs trực tiếp chủ yếu gặp mức độ 3+ và 2+ (61,7% và 27,7%). Kháng thể gắn trên bề mặt hồng cầu BN có bản chất là IgG và C3d chiếm tỷ lệ cao nhất (63,8%), sau đó đến kháng thể IgG đơn thuần (19,2%) và C3d đơn thuần (17,0%). Hiệu giá kháng thể trên bề mặt hồng cầu thấp, dao động từ 2 đến 32, mức hiệu giá hay gặp nhất là 4 (40,4%). Kháng thể trong huyết thanh bệnh nhân: kháng thể tự miễn: 80,9%, kháng thể tự miễn + kháng thể đồng loài: 19,1%. Bản chất kháng thể trong huyết thanh: IgG (81,8%), IgG kết hợp IgM: 15,9%, IgM: 2,3%. Kháng thể trong huyết thanh BN có hiệu giá thấp (<32), gặp nhiều nhất là mức hiệu giá 8 và 4 (36,2% và 34,0%). **Kết luận:** Nghiên cứu đặc điểm kháng thể kháng hồng cầu ở bệnh nhân thiếu máu tan máu tự miễn giúp cung cấp cơ sở cho lâm sàng điều trị BN.

**Viện Huyết học – Truyền máu TW*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quang Tùng
Email: bsquantung@gmail.com
Ngày nhận bài: 17/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 25/8/2020
Ngày duyệt bài: 30/9/2020

SUMMARY

Background: Autoimmune hemolytic anemia is anemia caused by shortened erythrocyte life by the appearance of anti-erythrocyte autoantibodies. The identification of anti-erythrocyte antibodies has important implications for diagnosis and treatment direction. **Objectives:** Identify characteristics of anti-erythrocyte autoantibodies in autoimmune hemolytic anemia patients who were treated at National Institute of Hematology and Blood Transfusion (NIHBT). **Materials:** 47 autoimmune hemolytic anemia patients who were treated at NIHBT from 06/2019 to 06/2020. **Methods**: Cross-sectional descriptive study. **Results:** Female patients account for 83%, male patients account for 17% (p <0,01). The average age of the patient was 45,9 years old. Most of patients had both direct and indirect Coombs test positive (93,6%). The level of agglutination in the direct Coombs test was mainly 3+ and 2+ (61,7% and 27,7%). The antibodies coated surface of erythrocytes were IgG combine C3d accounting for the highest proportion (63,8%), followed by IgG antibodies (19,2%) and C3d (17,0%). The antibody titre on the surface of the red blood cells after elution was low, ranging from 2 to 32, the most common titre was 4 (40,4%). Antibodies in the patient's serum: autoantibodies: 80,9%, autoantibodies combine alloantibodies: 19,1%. The antibodies in serum were IgG (81,8%) or IgG combined with IgM (15,9%) or IgM (2,3%). Antibodies in patient's

serum also had low titer (<32), the most common titer was 8 and 4 (36,2% and 34,0%).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tan máu tự miễn là bệnh thiếu máu do đời sống hồng cầu bị rút ngắn bởi sự xuất hiện của tự kháng thể kháng hồng cầu. Việc xác định đặc điểm kháng thể kháng hồng cầu có ý nghĩa quan trọng trong việc chẩn đoán nguyên nhân và định hướng điều trị. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài nhằm mục tiêu: **"**Xác định đặc điểm kháng thể kháng hồng cầu ở bệnh nhân tan máu tự miễn tại Viện Huyết học – Truyền máu TW**".**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 47 bệnh nhân tan máu tự miễn điều trị tại Viện HHTM TW từ 06/2019 đến 06/2020.
- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân mắc thêm các bệnh lý khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, tiến cứu.
- Mẫu và cách chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện. Bệnh nhân tan máu tự miễn điều trị tại Viện HHTM TW từ 06/2019 đến 06/2020 có kết quả xét nghiệm Coombs trực tiếp dương tính.
- Nội dung nghiên cứu:

+ Bước 1: Thu thập các thông tin chung của bệnh nhân: tuổi, giới, nghề nghiệp, địa dư, dân tộc, chẩn đoán, điều trị, tiền sử dùng thuốc...

+ Bước 2: Thực hiện xét nghiệm Coombs trực tiếp (DAT) và Coombs gián tiếp (IAT).

+ Bước 3: Căn cứ vào kết quả xét nghiệm DAT và IAT để thực hiện tiếp các xét nghiệm sau:

✓ DAT dương tính và IAT âm tính, thực hiện các xét nghiệm sau:

- Xác định bản chất kháng thể gắn trên bề mặt hồng cầu
- Tách kháng thể trên bề mặt hồng cầu để sàng lọc, định danh kháng thể bất thường (KTBT) và hiệu giá kháng thể.

✓ DAT dương tính và IAT dương tính, thực hiện các xét nghiệm sau:

- Đối với mẫu huyết thanh: Sàng lọc, định danh KTBT và hiệu giá kháng thể.
- Đối với mẫu hồng cầu: Xác định bản chất kháng thể gắn trên bề mặt hồng cầu; Tách kháng thể trên bề mặt hồng cầu để sàng lọc, định danh kháng thể bất thường (KTBT) và hiệu giá kháng thể.

+ Bước 4: Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Excel 2010.

2.3. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Xét nghiệm Coombs trực tiếp và Coombs gián tiếp: Kỹ thuật ngưng kết cột gel
- Xác định bản chất kháng thể gắn: Kỹ thuật ngưng kết cột gel.
- Hiệu giá kháng thể: Kỹ thuật ngưng kết cột gel.
- Xét nghiệm sàng lọc và định danh kháng thể bất thường: Kỹ thuật ngưng kết cột gel.

2.4. Sinh phẩm sử dụng trong nghiên cứu

- Gelcard AHG đa giá của hãng Tulip, Ấn Độ.
- Gelcard AHG đơn giá của hãng Tulip, Ấn Độ và Hemokinesis, Úc.
- Gelcard nước muối của hãng Tulip, Ấn Độ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu

Giới	n	Tỷ lệ (%)	p
Nam	8	17	< 0,01
Nữ	39	83	
Tổng	**47**	**100**	

Kết quả bảng 3.1 cho thấy bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 83% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân nam là 17% (p < 0,01)

Bảng 3.2. Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu

	Trung bình	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Tuổi	45,9±24,7	3	89

Kết quả bảng 3.2 cho thấy tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 45,9 tuổi, BN nhỏ nhất là 3 tuổi và BN lớn tuổi nhất là 89 tuổi.

Bảng 3.3 Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Triệu chứng lâm sàng	n	Tỷ lệ (%)	Chỉ số xét nghiệm	$\bar{X}$±SD
Thiếu máu	47	100	Hemoglobin (g/l)	68,7±17,6
Hoàng đảm	21	44,7	Bilirubin toàn phần (µmol/l)	35,7±24,4
Gan to	4	8,5	Bilirubin gián tiếp (µmol/l)	27,6±19,7
Lách to	4	8,5	LDH (UI/l)	885,3±776,9

Kết quả bảng 3.3 cho thấy về đặc điểm lâm sàng: 100% bệnh nhân có thiếu máu, trong khi đó bệnh nhân có hội chứng hoàng đảm chỉ chiếm 44,7%, bệnh nhân có gan to chiếm 8,5% và lách to chiếm 8,8%. Về xét nghiệm: Lượng hemoglobin giảm (68,7 g/l), chỉ số bilirubin toàn phần, bilirubin gián tiếp và LDH đều tăng.

3.2. Đặc điểm kháng thể kháng hồng cầu ở bệnh nhân tan máu tự miễn

Bảng 3.4. Kết quả xét nghiệm DAT và IAT ở BN tan máu tự miễn

Xét nghiệm		DAT	
		Dương tính	Âm tính
IAT	Dương tính	44 (93,6%)	0
	Âm tính	3 (6,4%)	0

Kết quả bảng 3.4 cho thấy chỉ có 6,4% bệnh nhân có kết quả xét nghiệm Coombs trực tiếp dương tính đơn thuần, trong khi đó thì hầu hết bệnh nhân có cả xét nghiệm Coombs trực tiếp và gián tiếp dương tính (93,6%).

Bảng 3.5. Mức độ ngưng kết của xét nghiệm DAT ở BN tan máu tự miễn

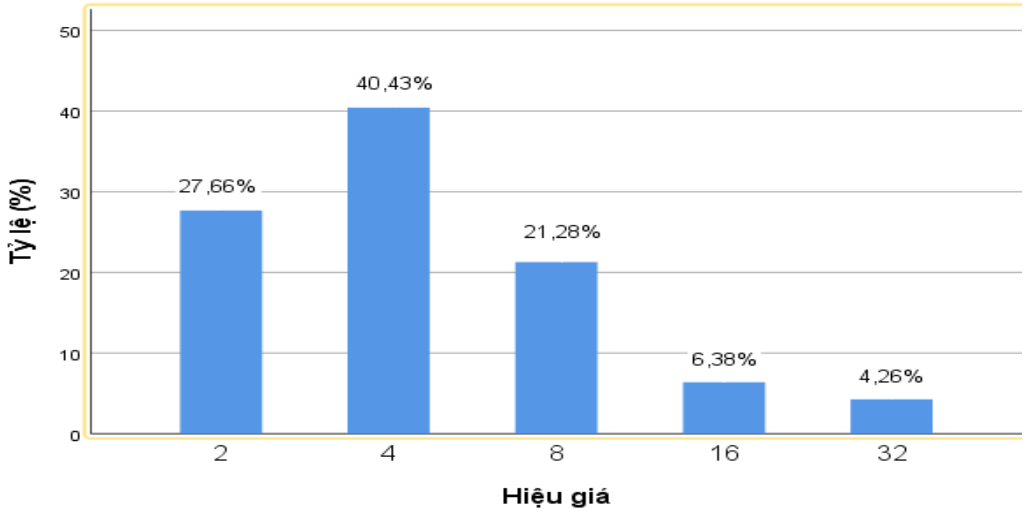
Mức độ ngưng kết	n	Tỷ lệ (%)
1+	1	2,1
2+	13	27,7
3+	29	61,7
4+	4	8,5
Tổng	**47**	**100**

Kết quả bảng 3.5 cho thấy, BN có kết quả xét nghiệm Coombs trực tiếp dương tính với mức độ 1+, 2+, 3+, 4+ lần lượt là 2,1%, 27,7%, 61,7% và 8,5%.

Bảng 3.6. Bản chất kháng thể gắn trên bề mặt hồng cầu BN

Bản chất kháng thể	n	Tỷ lệ (%)
IgG	9	19,2
C_3d	8	17,0
IgG + C_3d	30	63,8
Tổng	**47**	**100**

Kết quả bảng 3.6 cho thấy kháng thể gắn trên bề mặt hồng cầu BN có bản chất là IgG và C_3d chiếm tỷ lệ cao nhất (63,8%), sau đó đến kháng thể IgG đơn thuần (19,2%) và C_3d đơn thuần (17,0%).



Biểu đồ 3.1. Hiệu giá kháng thể gắn trên bề mặt hồng cầu BN

Biểu đồ 3.1 cho thấy kháng thể gắn trên bề mặt hồng cầu bệnh nhân có hiệu giá thấp, dao động từ 2 đến 32, mức hiệu giá hay gặp nhất là 4 (40,4%), mức hiệu giá 32 chỉ chiếm 4,26%.

Bảng 3.7. Đặc điểm kháng thể trong huyết thanh BN

Kháng thể	n	Tỷ lệ (%)
Tự miễn	38	80,9
Tự miễn + Đồng loài	9	19,1
Tổng	**47**	**100**

Bảng 3.7 cho thấy có 80,9% BN chỉ có kháng thể tự miễn đơn thuần và 19,1% BN có cả kháng thể tự miễn kết hợp với kháng thể đồng loài.

Bảng 3.8. Các loại kháng thể đồng loài gặp ở BN tan máu tự miễn

Kháng thể		n	Tỷ lệ (%)
1 kháng thể (n=5)	Anti-E	2	55,6
	Anti-Mi[a]	1	

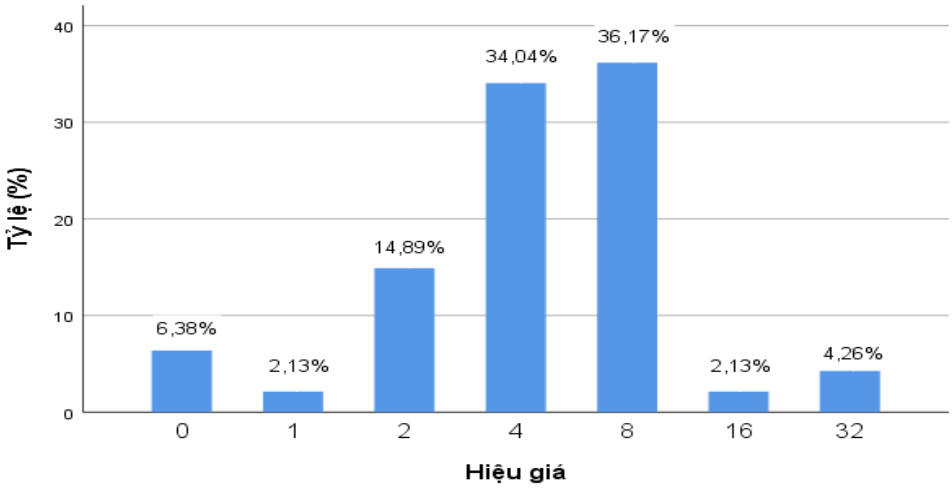
	Anti-S	1	
	Anti-Jk^b	1	
2 kháng thể (n=3)	Anti-c, anti-E	1	33,3
	Anti-C, anti-e	1	
	Anti-S, anti-Jk^b	1	
3 kháng thể (n=1)	Anti-E, anti-Mi^a, anti-Jk^b	1	11,1
	Tổng	**9**	**100**

Bảng 3.8 cho thấy BN có 1 loại kháng thể đồng loài chiếm tỷ lệ 55,6%, 2 loại kháng thể đồng loài chiếm tỷ lệ 33,3% và 3 loại kháng thể đồng loài chiếm tỷ lệ 11,1%.

Bảng 3.9. Bản chất kháng thể trong huyết thanh bệnh nhân

Kháng thể	n	Tỷ lệ (%)
IgG	36	81,8
IgM	1	2,3
IgG + IgM	7	15,9
Tổng	**44**	**100**

Bảng 3.9 cho thấy kháng thể trong huyết thanh bệnh nhân đa số là IgG (81,8%), sau đó đến IgG và IgM kết hợp (15,9%), chỉ gặp 1 BN có kháng thể IgM đơn độc (2,3%).



Biểu đồ 3.2. Hiệu giá kháng thể trong huyết thanh BN

Biểu đồ 3.2 cho thấy hiệu giá kháng thể tự miễn trong huyết thanh BN thấp, gặp nhiều nhất là mức hiệu giá 8 và 4 (36,2% và 34,0%), mức hiệu giá 32 chỉ chiếm 4,26%.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả bảng 3.1 và 3.2 cho thấy bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 83% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân nam là 17% (p < 0,01). Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 45,9 tuổi, bệnh nhân nhỏ nhất là 3 tuổi và bệnh nhân lớn tuổi nhất là 89 tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với y

văn thế giới. Bệnh thiếu máu tan máu tự miễn gặp ở nữ nhiều hơn nam, có thể gặp đủ mọi lứa tuổi nhưng phổ biến là ở bệnh nhân trên 40 tuổi [1], [2], [3].

Về đặc điểm lâm sàng: 100% bệnh nhân có thiếu máu, trong khi đó bệnh nhân có hội chứng hoàng đảm chỉ chiếm 44,7%, bệnh nhân có gan to chiếm 8,5% và lách to chiếm 8,8%. Về xét nghiệm: Lượng hemoglobin của bệnh nhân giảm (68,7 g/l), chỉ số bilirubin toàn phần, bilirubin gián tiếp và LDH đều tăng (bảng 3.3) điều này phản ánh tình trạng tan máu của bệnh nhân.

Trong số 47 bệnh nhân thiếu máu tan máu tự miễn, hầu hết bệnh nhân có cả xét nghiệm Coombs trực tiếp và gián tiếp dương tính (93,6%), chỉ có 6,4% bệnh nhân có kết quả xét nghiệm Coombs trực tiếp dương tính đơn thuần. Mức độ ngưng kết trong xét nghiệm Coombs trực tiếp chủ yếu gặp mức độ 3+ (61,7%), sau đó đến ngưng kết 2+ (27,7%), ngưng kết 4+ và 1+ gặp với tỷ lệ thấp (bảng 3.4 và 3.5).

Kết quả bảng 3.6 cho thấy kháng thể gắn trên bề mặt hồng cầu bệnh nhân có bản chất là IgG và C3d chiếm tỷ lệ cao nhất (63,8%), sau đó đến kháng thể IgG đơn thuần (19,2%) và C3d đơn thuần (17,0%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Bùi Thị Mai An (2014) [4], Lê Văn Khang (2006) [5], các tác giả này thấy rằng trong bệnh thiếu máu tan máu tự miễn thì thể IgG kết hợp với C3d chiếm đa số, sau đó mới đến kháng thể IgG đơn thuần và C3d đơn thuần. Tác giả Lê Văn Khang (2006) và S. Zeerleder (2011) cũng đưa ra nhận xét: Bệnh nhân có tự kháng thể nóng IgG không cố định bổ thể thì tiên lượng tốt hơn những bệnh nhân có tự kháng thể nóng cố định bổ thể [4], [3].

Biểu đồ 3.1 cho thấy kháng thể tự miễn gắn trên bề mặt hồng cầu bệnh nhân có hiệu giá thấp, dao động từ 2 đến 32, mức hiệu giá hay gặp nhất là 4 (40,4%), mức hiệu giá 32 chỉ chiếm 4,26%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với y văn thế giới, hầu hết bệnh nhân thiếu máu tan máu tự miễn đều có kháng thể hiệu giá thấp (<64) [1].

Bệnh nhân thiếu máu tan máu tự miễn do được truyền khối hồng cầu nên việc sinh kháng thể đồng loài là khó tránh khỏi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bên cạnh nhóm bệnh nhân chỉ có kháng thể tự miễn (80,9%) thì có 19,1% bệnh nhân có kết hợp thêm kháng thể đồng loài. Bệnh nhân có có thể có 1 hoặc 2 hoặc 3 loại kháng thể đồng loài kết hợp. Các kháng thể của hệ Rh, Kidd, MNS là các kháng thể đồng loài hay gặp ở bệnh nhân tan máu tự miễn (bảng 3.7 và bảng 3.8). Đây là vấn đề cần phải hết sức lưu ý khi truyền máu cho bệnh nhân tan máu tự miễn vì đôi khi các kháng thể tự miễn có thể che lấp sự có mặt của các kháng thể đồng loài, do vậy ở một bệnh nhân tan máu tự miễn cần xác định liệu bệnh nhân chỉ có kháng thể tự miễn hay bệnh nhân có cả kháng thể tự miễn và kháng thể đồng loài kết hợp để có thể lựa chọn đơn vị máu phù hợp truyền cho bệnh nhân [1].

Các kháng thể trong huyết thanh bệnh nhân đa số là IgG (81,8%), sau đó đến IgG và IgM kết hợp (15,9%), chỉ gặp 1 BN có kháng thể IgM đơn độc (2,3%) (bảng 3.9). Kháng thể trong huyết thanh bệnh nhân có hiệu giá thấp, gặp nhiều nhất là mức hiệu giá 8 và 4 (36,2% và 34,0%), mức hiệu giá 32 chỉ chiếm 4,26% (biểu đồ 3.2). Kết quả

nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Anne F. Eder (2011) [1].

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu và bàn luận, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Đa số bệnh nhân tan máu tự miễn có xét nghiệm Coombs trực tiếp và gián tiếp dương tính (93,6%), chỉ có 6,4% bệnh nhân có kết quả xét nghiệm Coombs trực tiếp dương tính đơn thuần. Mức độ ngưng kết trong xét nghiệm Coombs trực tiếp chủ yếu gặp mức độ 3+ và 2+ (61,7% và 27,7%).

- Kháng thể gắn trên bề mặt hồng cầu bệnh nhân chủ yếu ở dạng kết hợp IgG và C3d: 63,8%, kháng thể IgG đơn thuần và C3d đơn thuần chiếm tỷ lệ thấp hơn (19,2% và 17,0%). Kháng thể gắn trên bề mặt hồng cầu bệnh nhân có hiệu giá thấp, dao động từ 2 đến 32, mức hiệu giá hay gặp nhất là 4 (40,4%).

- Kháng thể lưu hành trong huyết thanh bệnh nhân: kháng thể tự miễn: 80,9%, kháng thể tự miễn kết hợp với kháng thể đồng loài: 19,1%. Bản chất kháng thể trong huyết thanh bệnh nhân đa số là IgG (81,8%), sau đó đến IgG và IgM kết hợp (15,9%), chỉ gặp 2,3% bệnh nhân có kháng thể IgM đơn độc. Kháng thể trong huyết thanh bệnh nhân có hiệu giá thấp, gặp nhiều nhất là mức hiệu giá 8 và 4 (36,2% và 34,0%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Anne F. Eder (2011),** Transfusion therapy in autoimmune Hemolytic Anemia, Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice 3rd Edition, AABB Press, **3**, 55-85.
2. **Marc Michel (2018),** Autoimmune Hemolytic Anemia, Hematology 7th Edition, **46**, 648-662.
3. **S. Zeerleder (2011),** Autoimmune haemolytic anaemia–a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge, The Netherland Jounal of Medicine, **69**, 177-184.
4. **Bùi Thị Mai An, Hoàng Thị Thanh Nga (2014),** Nghiên cứu xác định bản chất kháng thể ở bệnh nhân thiếu máu tan máu tự miễn, Tạp chí Y học Việt Nam, 423, 667-670.
5. **Lê Văn Khang (2006),** Các biểu hiện dị ứng – miễn dịch liên quan đến Huyết học – Truyền máu, Bài giảng Huyết học – Truyền máu sau đại học, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 220 – 235.
6. **Nguyễn Thị Minh An (2006),** Thiếu máu tan máu miễn dịch, Bài giảng Huyết học – Truyền máu sau đại học, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 198 – 208.

NGHIÊN CỨU XÁC ĐỊNH NHÓM MÁU HỆ ABO TRONG TRƯỜNG HỢP KHÔNG XÁC ĐỊNH ĐƯỢC BẰNG PHƯƠNG PHÁP THÔNG THƯỜNG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Hoàng Thị Thanh Nga*, Nguyễn Quang Tùng*, Lại Thị Phương Loan*, Phạm Tuấn Dương*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Xác định chính xác nhóm máu hệ ABO cho bệnh nhân (BN) và người cho trước khi truyền máu là yêu cầu bắt buộc phải thực hiện để đảm bảo an toàn truyền máu cho người bệnh. Tuy nhiên trong một số trường hợp (TH) việc xác định nhóm máu hệ ABO gặp khó khăn do bất đồng giữa hai phương pháp huyết thanh mẫu (HTM) và hồng cầu mẫu (HCM) và phải tìm các biện pháp giải quyết. **Mục tiêu:** Nghiên cứu xác định nhóm máu hệ ABO trong trường hợp không xác định được bằng phương pháp thông thường tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương (HHTM TW). **Đối tượng:** 115 mẫu bệnh phẩm của BN và người hiến máu (NHM) có kết quả xét nghiệm không phù hợp giữa phương pháp HTM và HCM gặp tại Viện HHTM TW từ tháng 01/2018 – 06/2020. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang, tiến cứu. **Kết quả:** Nhóm máu hệ ABO khó xác định gặp ở cả đối tượng BN (68,7%) và NHM (31,3%); gặp cả ở nam và nữ; tuổi trung bình của BN là 43,4 tuổi, tuổi trung bình của NHM là 29,9 tuổi. Các nguyên nhân hay gặp gây nên tình trạng nhóm máu hệ ABO khó xác định: Kháng nguyên (KN) yếu: 38,3%, kháng thể bất thường (KTBT): 25,2%, kháng thể (KT) yếu: 20,1%. Các biện pháp xử lý: Do KN yếu: ủ hồng cầu và huyết thanh đơn giá ở nhiệt độ phòng 30 phút: giải quyết được 71,2% các TH, sử dụng huyết thanh đa giá kết hợp với ủ ở nhiệt độ phòng 30 phút: giải quyết được 28,8% các TH còn lại. Do KT yếu: ủ huyết thanh và hồng cầu mẫu ở nhiệt độ phòng: giải quyết được 21,7% các TH, ủ ở nhiệt độ 2-8^{o}C: giải quyết được 78,3%. Do KTBT: các loại KTBT thường gây tình trạng nhóm máu hệ ABO khó xác định là anti-M (54,1%) và anti-I (24,3%). Sử dụng hồng cầu mang KN tương ứng để hấp phụ KTBT giúp giải quyết 100% các TH. Do KT tự miễn: Xử lý hồng cầu bằng kỹ thuật tách KT bằng nhiệt và xử lý huyết thanh bằng kỹ thuật hấp phụ KT: giải quyết 100% các TH. Do tăng protein máu: Rửa hồng cầu và pha loãng huyết thanh bằng dung dịch nước muối sinh lý: giải quyết được 100% các TH. **Kết luận:** Phân tích nguyên nhân và nghiên cứu các biện pháp giải quyết các trường hợp nhóm máu hệ ABO khó xác định giúp kết luận chính xác nhóm máu hệ ABO cho BN và NHM.

SUMMARY

Background: Typing ABO blood group exactly for patient and donor before transfusion is mandatory requirement to ensure safe transfusion. However, in some cases, typing ABO blood group is difficult due to discrepancy between forward and reverse method and must resolve the problem. **Objectives:** Study of typing ABO discrepancy at National Institute of Hematology and Blood Transfusion (NIHBT). **Materials:** 115 samples of patients and donors which had discrepancy between forward and reverse method at NIHBT from 01/2018 to

**Viện Huyết học – Truyền máu TW*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Thanh Nga
Email: hoangngahthnm@gmail.com
Ngày nhận bài: 17/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 25/8/2020
Ngày duyệt bài: 30/9/2020

06/2020. **Methods:** Cross-sectional descriptive study. **Results:** ABO discrepancy was met in both patients (68,7%) and donors (31,3%); It is also found in both men and women; The average age of the patients and donors were 43,4 and 29,9 years old, respectively. Common causes of ABO discrepancy were weak antigens (38,3%), irregular antibodies (25,2%), weak antibodies (20,1%). Solutions: Due to weak antigens: incubation of erythrocytes and monoclonal antibody at room temperature for 30 minutes helped solve 71,2% of cases, incubation of erythrocytes and polyclonal antibody at room temperature for 30 minutes helped to solve 28,8% of the remaining cases. Due to weak antibodies: incubate serum and red blood cells at room temperature helped to solve 21,7% of cases, incubate serum and red blood cells at 2-8^{o}C helped to solve 78,3% of the remaining cases. Due to irregular antibodies: the types of irregular antibodies often cause ABO discrepancy were anti-M (54,1%) and anti-I (24,3%). Using red blood cells carrying corresponding antigens to adsorb antibodies helped to solve 100% of cases. Due to autoimmune antibodies: Using elution and adsorption technique helped to solve 100% of the cases. Due to hyperproteinemia: Rinsing red blood cells and diluting serum with normal saline helped to solve 100% of cases. **Conclusions:** Analyzing the causes and studying measures to solve ABO discrepancy helps to type ABO blood group exactly for patients and donors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nguyên tắc định nhóm máu hệ ABO là phải thực hiện đồng thời 2 phương pháp HTM và HCM. Bình thường hai phương pháp này cho kết quả tương đồng. Các trường hợp định nhóm máu hệ ABO mà có sự bất đồng giữa hai phương pháp HTM và HCM gọi là trường hợp nhóm máu hệ ABO khó xác định và phải tìm các biện pháp để giải quyết để đảm bảo an toàn truyền máu cho người bệnh. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài nhằm mục tiêu: *"Nghiên cứu các biện pháp xác định nhóm máu hệ ABO trong trường hợp không xác định được bằng phương pháp thông thường tại Viện HHTM TW".*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

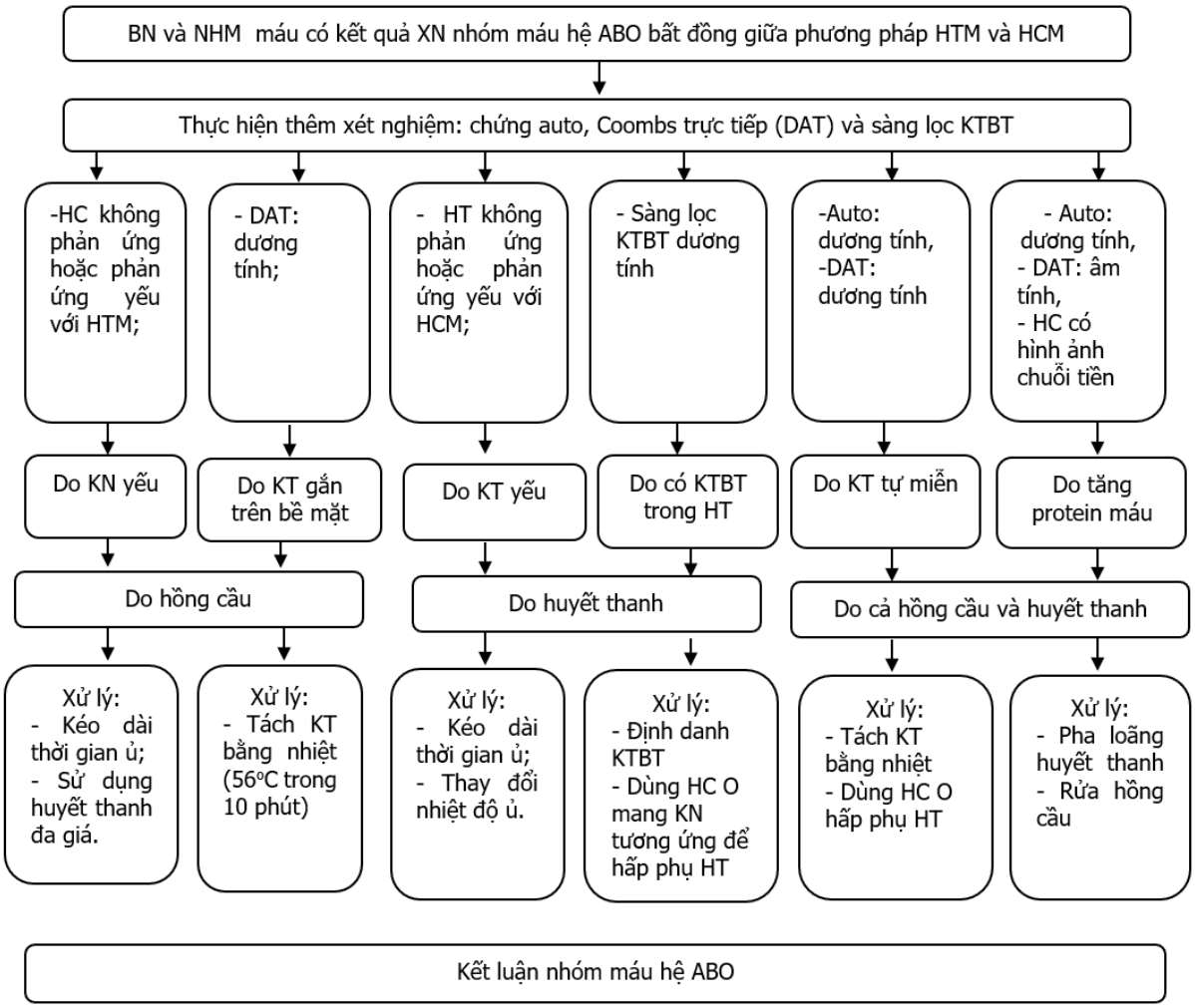
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu:

115 mẫu bệnh phẩm có kết quả xét nghiệm không phù hợp giữa phương pháp HTM và HCM khi xác định nhóm máu hệ ABO của BN và người hiến máu (NHM) gặp tại Viện HHTM TW từ tháng 01/2018 – 06/2020, trong đó:

- Mẫu của bệnh nhân: 36 mẫu.
- Mẫu của người hiến máu: 79 mẫu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, tiến cứu.
- Mẫu và cách chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện. Tất cả các mẫu bệnh phẩm có kết quả xét nghiệm không phù hợp giữa phương pháp HTM và HCM khi xác định nhóm máu hệ ABO của BN và NHM được lấy vào nghiên cứu.
- Nội dung nghiên cứu:



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu theo mục tiêu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu

Đối tượng	Nam		Nữ		Chung	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Bệnh nhân	15	41,7	21	58,3	36	31,3
Người hiến máu	53	67,1	26	32,9	79	68,7
Chung	68	59,1	47	40,9	115	100

Kết quả bảng 3.1 cho thấy BN chiếm tỷ lệ 31,3%, người hiến máu chiếm tỷ lệ 68,7%. Ở đối tượng BN, nam chiếm tỷ lệ 41,7% thấp hơn nữ là 58,3% trong khi đó ở đối tượng NHM, nam chiếm tỷ lệ 67,1% cao hơn nữ là 32,9%.

Bảng 3.2. Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu

Đối tượng	Trung bình	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Bệnh nhân	43,4±20,3	4	86
Người hiến máu	29,9±9,4	19	60
Chung	34,2±15,1	4	86

Kết quả bảng 3.2 cho thấy tuổi trung bình của BN là 43,4, nhỏ nhất là 4 tuổi và lớn nhất là 86 tuổi; tuổi trung bình của NHM là 29,9, nhỏ nhất là 19 tuổi và lớn nhất là 60 tuổi.

3.2. Kết quả xử lý các trường hợp nhóm máu hệ ABO khó xác định

Bảng 3.3. Phân bố các trường nhóm máu hệ ABO khó xác định theo nguyên nhân

Nguyên nhân	n	Tỷ lệ (%)
Kháng nguyên yếu	44	38,3
KTBT trong huyết thanh	29	25,2
Kháng thể yếu	23	20,1
Kháng nguyên yếu và có KTBT trong huyết thanh	8	6,9
Kháng thể tự miễn	8	6,9
Tăng protein máu	3	2,6
Tổng	**115**	**100**

Kết quả bảng 3.3 cho thấy nhóm máu hệ ABO khó xác định do kháng nguyên yếu chiếm tỷ lệ cao nhất (38,3%), sau đó đến nguyên nhân do KTBT trong huyết thanh (25,2%) và kháng thể yếu (20,1%), các nguyên nhân khác chiếm tỷ lệ thấp hơn.

Bảng 3.4. Phân bố nhóm máu hệ ABO theo kết quả sau khi xử lý

Nhóm máu	n	Tỷ lệ (%)
A	51	44,3
B	45	39,1
AB	12	10,5
O	7	6,1
Tổng	**115**	**100**

Kết quả bảng 3.4 cho thấy trong các trường hợp nhóm máu hệ ABO khó xác định, nhóm A chiếm tỷ lệ cao nhất (44,3%), sau đó đến nhóm máu B (39,1%), nhóm AB là 10,5% và thấp nhất là nhóm O (6,1%).

Bảng 3.5. Kết quả xử lý các TH nhóm máu hệ ABO khó xác định do KN yếu (bao gồm các trường hợp chỉ có KN yếu và các trường hợp KN yếu kết hợp với KTBT)

Biện pháp xử lý	n	Tỷ lệ (%)
Ủ hồng cầu + huyết thanh đơn giá ở nhiệt độ phòng 30 phút	37	71,2
Ủ hồng cầu + huyết thanh đa giá ở nhiệt độ phòng 30 phút	15	28,8
Tổng	52	100

Đối với các trường hợp kháng nguyên yếu, việc ủ hồng cầu và huyết thanh đơn giá ở nhiệt độ phòng 30 phút giúp giải quyết được 71,2% các trường hợp, 28,8% các trường hợp còn lại phải sử dụng thêm huyết thanh đa giá kết hợp với việc ủ ở nhiệt độ phòng 30 phút (bảng 3.5).

Bảng 3.6. Kết quả xử lý các TH nhóm máu hệ ABO khó xác định do KT yếu

Biện pháp xử lý	n	Tỷ lệ (%)
Ủ huyết thanh + hồng cầu mẫu ở nhiệt độ phòng 30 phút	5	21,7
Ủ huyết thanh + hồng cầu mẫu ở nhiệt độ 2-8^{o}C trong 30 phút	18	78,3
Tổng	23	100

Đối với các trường hợp kháng thể yếu, ủ huyết thanh và hồng cầu mẫu ở nhiệt độ phòng chỉ giải quyết được 21,7% các trường hợp, còn đa số là ủ huyết thanh và hồng cầu mẫu ở nhiệt độ 2-8^{o}C (78,3%) (bảng 3.6).

Bảng 3.7. Kết quả xử lý các TH nhóm máu hệ ABO khó xác định do KTBT (bao gồm các trường hợp chỉ có KTBT và các trường hợp KN yếu kết hợp với KTBT)

Hấp phụ HT bằng hồng cầu O mang KN tương ứng với KTBT	**n**	**Tỷ lệ (%)**
1 lần	34	91,9
2 lần	3	8,1
Tổng	37	100

Kết quả bảng 3.7 cho thấy đối với các trường hợp nhóm máu hệ ABO khó xác định do KTBT, việc hấp phụ KTBT 1 lần bằng hồng cầu O mang KN tương ứng đã giúp giải quyết được 91,9% các TH, chỉ phải hấp phụ 2 lần đối với 8,1% số TH.

Bảng 3.8. Các KTBT trong huyết thanh BN/ NHM gây tình trạng nhóm máu hệ ABO khó xác định

Tên KTBT	**n**	**Tỷ lệ (%)**
Anti-M	20	54,1
Anti-I	9	24,3
Anti-E	2	5,4
Anti-PP1PK	2	5,4
Anti-Le^{a}	1	2,7
Anti-Rh17	1	2,7
Anti-S	1	2,7
Anti-M + anti-E	1	2,7
Tổng	**37**	**100**

Kết quả bảng 3.8 cho thấy trong 37 trường hợp có KTBT gây khó khăn trong việc xác định nhóm máu hệ ABO thì anti-M chiếm tỷ lệ cao nhất (54,1%), sau đó đến anti-I (24,3%), các KTBT khác chiếm tỷ lệ thấp, gặp 1 trường hợp có 2 loại KTBT là anti-M kết hợp với anti-E.

Bảng 3.9. Kết quả xử lý các TH nhóm máu hệ ABO khó xác định do KT tự miễn

Biện pháp xử lý	**n**	**Tỷ lệ (%)**
Chỉ xử lý hồng cầu	1	12,5
Xử lý hồng cầu + huyết thanh	7	87,5
Tổng	**8**	**100**

Kết quả bảng 3.9 cho thấy, trong 8 TH nhóm máu hệ ABO khó xác định do kháng thể tự miễn, có 7 BN phải tiến hành xử lý cả hồng cầu và huyết thanh, chỉ có 1 trường hợp phải xử lý hồng cầu mà không cần phải xử lý huyết thanh.

Bảng 3.10. Kết quả các TH nhóm máu hệ ABO khó xác định do kháng thể tự miễn

Xử lý hồng cầu				**Xử lý huyết thanh**		
Tách KT bằng nhiệt	DAT	n	Tỷ lệ (%)	Hấp phụ huyết thanh bằng hồng cầu O	n	Tỷ lệ (%)
Tách 2 lần	2+	3	37,5	Hấp phụ 1 lần	1	14,3
Tách 3 lần	3+	3	37,5	Hấp phụ 2 lần	2	28,6
	4+	1	12,5	Hấp phụ 3 lần	3	42,9
Tách 4 lần	4+	1	12,5	Hấp phụ 4 lần	1	14,3
Tổng		**8**	**100**	**Tổng**	**7**	**100**

Kết quả bảng 3.10 cho thấy có 3 BN có kết quả DAT 2+ phải tách KT 2 lần, 3 BN có DAT 3+ phải tách KT 3 lần , 1 BN có DAT 4+ phải tách KT 1 lần và 1 BN có DAT 4+ phải tách KT 4 lần. Trong 7 TH phải hấp phụ kháng thể tự miễn bằng hồng cầu O thì có 3 TH phải hấp phụ 3 lần, 2 TH phải hấp phụ 2 lần, 1 TH phải hấp phụ 1 lần và 1 TH phải hấp phụ 4 lần.

Bảng 3.11. Kết quả xử lý các TH nhóm máu hệ ABO khó xác định do tăng protein máu

Biện pháp xử lý	**n**	**Tỷ lệ (%)**
Rửa HC 1 lần + Pha loãng HT tỷ lệ 1:1	3	100
Tổng	**3**	**100**

Kết quả bảng 3.11 cho thấy cả 3 TH nhóm máu hệ ABO khó xác định do tăng protein máu thì chỉ cần rửa hồng cầu 1 lần và pha loãng huyết thanh bằng dung dịch nước muối sinh lý với tỷ lệ 1:1 là giúp xác định được nhóm máu hệ ABO.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm máu hệ ABO khó xác định gặp ở cả đối tượng BN và NHM, trong đó NHM gặp với tỷ lệ 68,7% cao hơn BN là 31,3% (bảng 3.1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả R N Makroo và cộng sự (2019) tại Ấn Độ. Điều này cho thấy nhóm máu hệ ABO khó xác định không chỉ do tình trạng bệnh lý của BN gây ra mà có thể gặp cả ở những người khỏe mạnh [4].

Nhóm máu hệ ABO khó xác định gặp ở cả nam và nữ (59,1% và 41,9%). Về tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu, tuổi trung bình của BN là 43,4 tuổi, nhỏ nhất là 4 tuổi và lớn nhất là 86 tuổi; tuổi trung bình của NHM là 29,9, nhỏ nhất là 19 tuổi và lớn nhất là 60 tuổi (bảng 3.1, 3.2). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả R N Makroo (2019) tại Ấn Độ, tuổi trung bình gặp ở bệnh nhân là 48,4 tuổi và người hiến máu là 29,2 tuổi [4].

Có nhiều nguyên nhân gây nên tình trạng nhóm máu hệ ABO khó xác định, kết quả bảng 3.3 cho thấy nguyên nhân do KN yếu chiếm tỷ lệ cao nhất (38,3%), sau đó đến nguyên nhân do KTBT trong huyết thanh

(25,2%) và KT yếu (20,1%), các nguyên nhân khác chiếm tỷ lệ thấp hơn (bảng 3.3). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới [1], [5]. Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng gặp 8 TH có kết hợp cả KN yếu và KTBT trong huyết thanh. Như vậy nhóm máu hệ ABO khó xác định có thể do một hoặc phối hợp nhiều nguyên nhân gây nên tình trạng bất đồng giữa 2 phương pháp huyết thanh mẫu và hồng cầu mẫu.

Trong các trường hợp nhóm máu hệ ABO khó xác định, nhóm máu A chiếm tỷ lệ cao nhất (44,3%), sau đó đến nhóm B (39,1%), nhóm AB (10,5%) và thấp nhất là nhóm O (6,1%) (bảng 3.4). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có khác biệt so với nghiên cứu của tác giả Trần Văn Bảo (2012), các trường hợp nhóm máu khó hệ ABO gặp tại Bệnh viện Chợ Rẫy chủ yếu là nhóm B (44,55%) sau đó đến nhóm O (26,73%), nhóm A (21,78%) và gặp ít nhất là nhóm AB (6,93%) [6].

Để giải quyết các trường hợp nhóm máu hệ ABO khó xác định do KN yếu, việc kéo dài thời gian ủ ở nhiệt độ phòng (30 phút) giúp giải quyết được 71,2% các TH, 28,8% các TH còn lại phải sử dụng thêm huyết thanh đa giá kết hợp thêm với việc ủ ở nhiệt độ phòng 30 phút (bảng 3.5). Việc kéo dài thời gian ủ giúp KN-KT tăng khả năng tiếp xúc và cho phản ứng ngưng kết tốt hơn, trong khi đó huyết thanh đa giá không bị ảnh hưởng bởi các thay đổi nhỏ của KN, do vậy các đột biến dẫn đến KN yếu vẫn có thể phát hiện được bằng huyết thanh đa giá mà huyết thanh đơn giá không làm được điều này. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của các tác giả nước ngoài nhưng có sự khác biệt so với 3 nghiên cứu trong nước của các tác giả Trần Văn Bảo (2012) tại Bệnh viện Chợ Rẫy [6], Lâm Trần Hòa Chương (2014) tại Bệnh viện Truyền máu – Huyết học thành phố Hồ Chí Minh [7] và tác giả Lê Anh Thư (2008) tại Bệnh viện Bạch Mai [8], trong 3 nghiên cứu này các tác giả không gặp và không đề cập đến việc xử lý các TH nhóm máu hệ ABO khó xác định do KN yếu, trong khi đây là nguyên nhân rất thường gặp tại Viện HHTM TW.

Để giải quyết các trường hợp kháng thể yếu, ủ ở nhiệt độ phòng chỉ giải quyết được 21,7% các trường hợp, còn đa số là ủ ở nhiệt độ 2-8^{o}C (78,3%) (bảng 3.6). Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của các tác giả khác [1], [7].

Đối với các trường hợp nhóm máu hệ ABO khó xác định do KTBT, các loại KTBT hay gặp là anti-M (54,1%), anti-I (24,3%), anti-E (5,4%), anti-PP1PK (5,4%), các KTBT khác chiếm tỷ lệ thấp hơn, gặp 1 TH có 2 loại KTBT là anti-M kết hợp với anti-E (bảng 3.8). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của nhiều tác giả nước ngoài [1], [4], [5]. Anti-M và anti-I là 2 KT phổ biến gây khó khăn trong việc định nhóm máu bằng phương pháp hồng cầu mẫu. Điều này có thể giải thích đây là 2 KT thường có bản chất là IgM, thích hợp hoạt động ở điều kiện nhiệt độ phòng, môi trường muối. Việc sử dụng hồng cầu mang KN tương ứng để hấp phụ KTBT mang lại kết quả tốt: hấp phụ KTBT 1 lần đã giúp giải quyết được 91,9% các TH, chỉ phải hấp phụ 2 lần đối với 8,1% số TH còn lại (bảng 3.7). Khác với nghiên cứu của các tác giả trong nước, trong nghiên cứu này chúng tôi xác

định chính xác KTBT trong huyết thanh BN bằng xét nghiệm định danh KTBT, sau đó dùng hồng cầu O mang KN tương ứng để hấp phụ KTBT nên hiệu quả hấp phụ tốt hơn, đa số các TH chúng tôi chỉ hấp phụ 1 lần là đã thành công, còn các tác giả khác sử dụng hồng cầu pool nên đa số phải hấp phụ 2-3 lần mới thành công, điều này gây kéo dài thời gian và tốn sinh phẩm [6], [7], [8].

Đối với các 8 TH nhóm máu khó hệ ABO do KT tự miễn gây ra thì có 7 TH phải xử lý cả hồng cầu và huyết thanh, chỉ có 1 TH chỉ phải xử lý hồng cầu mà không cần phải xử lý huyết thanh (bảng 3.9). Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng hồng cầu O để hấp phụ huyết thanh BN, hồng cầu O sẽ hấp phụ KT tự miễn mà không làm mất đi kháng thể chống A/ chống B do vậy không làm ảnh hưởng đến phương pháp HCM, đa số các TH chúng tôi phải hấp phụ từ 2-3 lần (71,5%), chỉ có 1 TH hấp phụ 1 lần và 1 TH phải hấp phụ 4 lần (bảng 3.10). Để xử lý kháng thể gắn trên bề mặt hồng cầu BN gây khó khăn khi định nhóm máu bằng phương pháp HTM, chúng tôi sử dụng kỹ thuật tách kháng thể bằng nhiệt (56^{o}C trong vòng 10 phút) theo hướng dẫn của các tài liệu nước ngoài [1], phương pháp này tỏ ra khá hiệu quả khi chúng tôi chỉ cần tách KT tối đa 4 lần là thành công, số lần tách KT có liên quan đến kết quả DAT của BN, mức độ ngưng kết của DAT càng mạnh thì số lần tách KT càng nhiều. So sánh với nghiên cứu của các tác giả trong nước, các tác giả đều sử dụng phương pháp tách KT trên bề mặt hồng cầu bằng cách rửa hồng cầu ở 37^{o}C và việc rửa hồng cầu phải thực hiện rất nhiều lần mới có thể tách được kháng thể, thậm chí có TH phải rửa đến hơn 9 lần mới thành công [6], [7], [8].

Đối với 3 TH nhóm máu hệ ABO khó xác định do tăng protein máu thì chỉ cần rửa hồng cầu và pha loãng huyết thanh bằng dung dịch nước muối sinh lý là giúp xác định được nhóm máu hệ ABO. Điều này hoàn toàn phù hợp với hướng dẫn của y văn thế giới [1], đây cũng là nguyên nhân dễ giải quyết nhất trong các nguyên nhân gây nên tình trạng nhóm máu hệ ABO khó xác định.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu và bàn luận, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Nhóm máu hệ ABO khó xác định gặp ở cả đối tượng BN và NHM (NHM: 68,7%, BN: 31,3%); gặp cả ở giới nam và nữ; tuổi trung bình của BN là 43,4 tuổi, tuổi trung bình của NHM là 29,9 tuổi.
- Các nguyên nhân hay gặp gây nên tình trạng nhóm máu hệ ABO khó xác định: KN yếu: 38,3%, KTBT trong huyết thanh: 25,2%, KT yếu: 20,1%.
- Các biện pháp xử lý:

+ Do KN yếu: ủ hồng cầu và huyết thanh đơn giá ở nhiệt độ phòng 30 phút: giải quyết được 71,2% các TH, sử dụng huyết thanh đa giá kết hợp với ủ ở nhiệt độ phòng 30 phút: giải quyết được 28,8% các TH còn lại.

+ Do KT yếu: ủ huyết thanh và hồng cầu mẫu ở nhiệt độ phòng chỉ giải quyết được 21,7% các TH, đa số là ủ ở nhiệt độ 2-8^{o}C (78,3%)

+ Do KTBT: các loại KTBT thường gây tình trạng nhóm máu hệ ABO khó xác định là anti-M (54,1%) và anti-I (24,3%). Sử dụng hồng cầu mang KN tương ứng để hấp phụ KTBT giúp giải quyết 100% các TH.

+ Do KT tự miễn: Xử lý hồng cầu bằng kỹ thuật tách KT bằng nhiệt và xử lý huyết thanh bằng kỹ thuật hấp phụ KT bằng hồng cầu O giúp giải quyết được 100% các TH.

+ Do tăng protein máu: Rửa hồng cầu và pha loãng huyết thanh bằng dung dịch nước muối sinh lý giúp giải quyết được 100% các TH.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Denise M. Harmening (1999),** Modern Blood Banking and Transfusion Practices 4th Edition.
2. **G.M.Meny (2017),** Recognizing and resolving ABO discrepancies, immunohematology, Volume 33, Number 2.
3. **Paul D.Mintz (2011),** Transfusion Therapy: Clinical principles and practice 3rd Edition.
4. **R N Makroo, B Kakkar, S Agrawal, M Chowdhry, B Prakash, P Karna (2019),** Retrospective Analysis of Forward and Reverse ABO Typing Discrepancies Among Patients and Blood Donors in a Tertiary Care Hospital, Transfus Med, **29(2)**,103-109
5. **Hayedeh Javadzadeh Shahshahani, Azam Hayati (2020),** Blood Group Discrepancies at a Regional Blood Center, Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, **14(1)**, 38–44.
6. **Trần Văn Bảo, Lê Hoàng Oanh, Trần Bồi Duy, Phan Thị Thanh Lộc, Trần Thị Mỹ Duyên (2012),** Khảo sát những trường hợp khó xác định nhóm máu hệ ABO tại Bệnh viện Chợ Rẫy, Y học Việt Nam, **396**, 309-313.
7. **Lâm Trần Hòa Chương, Lê Phương Duyên, Lê Thị Tâm, Phan Nguyễn Thanh Vân (2014),** Xác định nhóm máu hệ ABO trong các trường hợp không phù hợp giữa phương pháp trực tiếp và phương pháp gián tiếp tại bệnh viện Truyền máu – Huyết học, Y học Việt Nam, **423**, 32-37.
8. **Lê Anh Thư, Đỗ Mạnh Tuấn, Nguyễn Thị Hồng, Phạm Quang Vinh, Đỗ Đình Đĩnh (2008**), Những trường hợp khó định nhóm máu hệ ABO gặp tại bệnh viện Bạch Mai trong 2 năm 2006-2007 và một số biện pháp xử trí, Y học Việt Nam, **344**, 725-730.

NGHIÊN CỨU TỶ LỆ KHÁNG NGUYÊN VÀ KIỂU HÌNH CỦA MỘT SỐ NHÓM MÁU HỒNG CẦU NGOÀI HỆ ABO Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Hoàng Thị Thanh Nga*, Bùi Thị Mai An*
Bạch Quốc Khánh*, Nguyễn Thị Thu Hà*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Truyền máu là một trong những phương pháp điều trị chính cho bệnh nhân (BN) thalassemia. Tuy nhiên truyền máu nhiều lần là nguyên nhân sinh ra kháng thể bất thường (KTBT) dẫn đến truyền máu không hiệu lực. Xác định kháng nguyên (KN) và kiểu hình (KH) một số hệ nhóm máu hồng cầu ngoài hệ ABO và Rh(D) để thực hiện truyền máu hòa hợp những KN này giúp giảm tỷ lệ sinh KTBT ở BN. **Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của một số nhóm máu hồng cầu ở bệnh nhân thalassemia tại viện Huyết học – Truyền máu TW. **Đối tượng:** 240 BN thalassemia được xác định 21 KN của 8 hệ nhóm máu hồng cầu bao gồm hệ Rh (D, C, c, E, e), Kell (K, k), MNS (M, N, S, s, Mi^a), Kidd (Jk^a, Jk^b), Lutheran (Lu^a, Lu^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), Lewis (Le^a, Le^b), P1PK(P_1). **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Bằng phương pháp huyết thanh học, chúng tôi đã xác định được tỷ lệ 5 KN và 8 KH của hệ Rh; 2 KN và 1 KH của hệ Kell; 2 KN và 4 KH của hệ Lewis; 2 KN và 3 KH của hệ Kidd; 2 KN và 1 KH của hệ Lutheran; 1 KN của hệ P_1; 2 KN và 2 KH của hệ Duffy; 5 KN và 8 KH của hệ MNS ở BN thalassemia. **Kết luận:** Nghiên cứu xác định tỷ lệ KN và KH của một số nhóm máu hồng cầu ở BN thalassemia giúp chọn những đơn vị máu phù hợp KN hồng cầu để thực hiện truyền máu hòa hợp KN hồng cầu cho BN cũng như ước tính tỷ lệ sinh KTBT và khả năng lựa chọn đơn vị máu hòa hợp cho bệnh nhân.

**Viện Huyết học – Truyền máu TW*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Thanh Nga
Email: hoangngahthnm@gmail.com
Ngày nhận bài: 20/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/9/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

SUMMARY

Background: Blood transfusion is one of the main treatment methods for thalassemia patients. However, multiple blood transfusions cause irregular antibodies leading to transfusion reactions and ineffective blood transfusion. Determination of antigens and phenotypes of some blood groups except ABO and Rh(D) blood groups to transfuse phenotype blood units helps to reduce the rate of patients' irregular antibodies. **Objectives:** Determination of antigens and phenotypes rate of some blood groups in thalassemia patients at National Institute of Hematology and Blood Transfusion (NIHBT)". **Materials:** 240 thalassemia patients were typed 21 antigens of 8 blood group systems including Rh (D, C, c, E, e), Kell (K, k), MNS (M, N, S, s, Mi^a), Kidd (Jk^a, Jk^b), Lutheran (Lu^a, Lu^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), Lewis (Le^a, Le^b), P1PK (P_1). **Methods:** Cross-sectional descriptive study. **Results:** By using serologic methods (using antibodies against specific antigens on the red cells), we have determined the rate of 5 antigens and 8 phenotypes of Rh system; 2 antigens and 1 phenotype of Kell system; 2 antigens and 4 phenotypes of Lewis system; 2 antigens and 3 phenotypes of Kidd system; 2 antigens and 1 phenotype of Lutheran system; 1 antigen of P1PK system; 2 antigens and 2 phenotypes of Duffy system; 5 antigens and 8 phenotypes of the

MNS system in thalassemia patients at NIHBT. **Conclusions:** Study to determine the antigens and phenotypes rate of some blood groups in thalassemia patients helps to select matched phenotype blood units to transfuse for the patient as well as estimation of the rate of irregular antibodies and the ability to select phenotypes matched blood units.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Truyền máu là phương pháp điều trị chính cho BN thalassemia. Tuy nhiên truyền máu nhiều lần là nguyên nhân sinh ra KTBT dẫn đến phản ứng truyền máu và truyền máu không hiệu lực. Xác định KN một số hệ nhóm máu hồng cầu ngoài hệ ABO và Rh (D) để thực hiện truyền máu hòa hợp những KN này giúp truyền máu có hiệu lực và giảm tỷ lệ sinh KTBT ở BN. Dựa vào tính sinh miễn dịch của các KN nhóm máu [1] cũng như mô hình KTBT gặp tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương [2], chúng tôi lựa chọn xác định KN một số hệ nhóm máu có ý nghĩa lâm sàng cho BN thalassemia để từ đó thực hiện truyền máu hòa hợp những KN này cho BN. Việc tính tỷ lệ KN và kiểu hình của các hệ nhóm máu ở BN thalassemia có ý nghĩa quan trọng trong việc dự đoán khả năng sinh KTBT cũng như khả năng cung cấp đơn vị máu hòa hợp KN nhóm máu ngoài hệ ABO cho BN. Mục tiêu đề tài: *"Xác định tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ Rh (D, C, c, E, e), Kell (K, k), MNS (M, N, S, s, Mi^a), Kidd (Jk^a, Jk^b), Lutheran (Lu^a, Lu^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), Lewis (Le^a, Le^b), P1PK(P_1) ở bệnh nhân thalassemia tại viện Huyết học – Truyền máu TW".*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu:

240 BN thalassemia được xác định 21 KN và kiểu hình của 8 hệ nhóm máu hồng cầu bao gồm hệ Rh (D, C, c, E, e), Kell (K, k), MNS (M, N, S, s, Mi^a), Kidd (Jk^a, Jk^b), Lutheran (Lu^a, Lu^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), Lewis (Le^a, Le^b), P1PK(P_1).

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân thalassemia không có tiền sử truyền máu
- Bệnh nhân thalassemia đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.4. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân không thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.
- Bệnh nhân thalassemia có nghiệm pháp Coombs trực tiếp dương tính;

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.
- Mẫu và cách chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện. Tất cả những bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân được lấy vào nghiên cứu.
- Nội dung nghiên cứu:

✓ Bước 1: Thu thập các thông tin về đặc điểm tuổi, giới, thể bệnh… của đối tượng nghiên cứu.

✓ Bước 2: Lấy 2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA của bệnh nhân.

✓ Bước 3: Xác định 21 kháng nguyên một số hệ nhóm máu hồng cầu bao gồm: Hệ Rh(D, C, c, E, e), hệ Kell (K, k), hệ Lewis(Le^a, Le^b), hệ Kidd(Jk^a, Jk^b), hệ Lutheran(Lu^a, Lu^b), hệ MNS(M, N, S, s, Mi^a), hệ Duffy(Fy^a, Fy^b), hệ P1PK(P_1) bằng phương pháp huyết thanh học (tức là sử dụng các kháng thể chống lại các kháng nguyên tương ứng trên bề mặt hồng cầu).

✓ Bước 4: Xác định kiểu hình của một số hệ nhóm máu: Dựa vào sự có mặt hoặc không có mặt của kháng nguyên trên bề mặt

hồng cầu để xác định kiểu hình nhóm máu của bệnh nhân.

Ví dụ: Trên bề mặt hồng cầu của bệnh nhân không có kháng nguyên Le^a nhưng có mặt kháng nguyên Le^b thì kiểu hình hệ Lewis của bệnh nhân là Le(a-b+).

✓ Bước 5: Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

- Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu: Xét nghiệm xác định một số kháng nguyên nhóm máu ngoài hệ ABO: kỹ thuật ngưng kết cột gel.

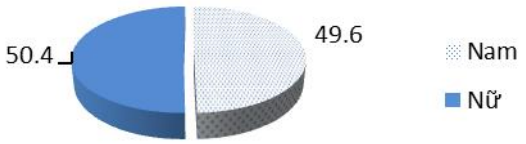
- Hóa chất, sinh phẩm sử dụng trong nghiên cứu:

✓ Kháng huyết thanh của hãng CE Immundianostika GmbH, Đức và Sanquin, Hà Lan.

✓ Gelcard của hãng Tulip, Ấn Độ và Sanquin, Hà Lan

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu

Kết quả biểu đồ 3.1 cho thấy trong tổng số 240 BN thalassemia, BN nam chiếm tỷ lệ 49,6% tương đương với BN nữ là 50,4% (p > 0,05).

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi theo thể bệnh của đối tượng nghiên cứu

Thể bệnh	n	Tuổi trung bình ($\bar{X}$±SD)	p
α thalassemia	37	17,5 ± 16,3	< 0,05
β thalassemia	70	11,8 ± 11,5	
β thalassemia/ HbE	133	14,4 ± 12,5	
Chung	240	14,1 ± 12,9	

Kết quả bảng 3.1 cho thấy tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 14,1 tuổi, nhóm BN α thalassemia có tuổi trung bình cao nhất là 17,5 tuổi, sau đó đến nhóm BN β thalassemia/ HbE với tuổi trung bình là 14,4 tuổi và thấp nhất là nhóm BN β thalassemia với tuổi trung bình là 11,8 tuổi. Sự khác biệt về độ tuổi trung bình giữa các nhóm BN α thalassemia, β thalassemia và β thalassemia/ HbE là có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

3.1.2. Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của một số hệ nhóm máu hồng cầu gặp ở bệnh nhân thalassemia

Bảng 3.2. Tỷ lệ một số kháng nguyên của hệ nhóm máu Rh (n=240)

Kháng nguyên	Số mẫu phát hiện	Tỷ lệ (%)
D	240	100
C	230	95,8
c	88	36,7
E	71	29,6
e	233	97,1

Tỷ lệ kháng nguyên D, C, c, E, e ở bệnh nhân thalassemia lần lượt là 100%, 95,8%, 36,7%, 29,6% và 97,1% (bảng 3.2).

Bảng 3.3. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu Rh (n=240)

Kiểu hình		**n**	**Tỷ lệ (%)**
R_1R_1	D+C+c-E-e+	143	59,6
R_1R_2	D+C+c+E+e+	52	21,7
R_1r	D+C+c+E-e+	25	10,4
R_1R_z	D+C+c-E+e+	9	3,8
R_2R_2	D+C-c+E+e-	6	2,5
R_2r	D+C-c+E+e+	3	1,3
R_0R_0	D+C-c+E-e+	1	0,4
R_2R_z	D+C+c+E+e-	1	0,4
Tổng		**240**	**100**

Kết quả bảng 3.3 cho thấy, BN có kiểu hình R_1R_1 chiếm tỷ lệ cao nhất (59,6%), sau đó đến kiểu hình R_1R_2 (21,7%) và R_1r (10,4%), các kiểu hình khác chiếm tỷ lệ thấp.

Bảng 3.4. Tỷ lệ một số kháng nguyên và kiểu hình của hệ nhóm máu Kell (n=240)

KN/ KH		**Số mẫu phát hiện**	**Tỷ lệ (%)**
Kháng nguyên	K	0	0
	k	240	100
Kiểu hình	K-k+	240	100

Kết quả bảng 3.4 cho thấy cả 240 BN đều có kháng nguyên k trên bề mặt hồng cầu chiếm tỷ lệ 100%, không gặp bệnh nhân nào có kháng nguyên K,100% BN có kiểu hình K-k+ mà không gặp bất kỳ kiểu hình nào khác của hệ Kell.

Bảng 3.5. Tỷ lệ một số kháng nguyên và kiểu hình của hệ nhóm máu Lewis(n=240)

KN/ KH		**Số mẫu phát hiện**	**Tỷ lệ (%)**
Kháng nguyên	Le^a	96	40
	Le^b	118	49,2
Kiểu hình	Le(a-b+)	83	34,6
	Le(a-b-)	61	25,4
	Le(a+b-)	61	25,4
	Le(a+b+)	35	14,6

Kết quả bảng 3.5 cho thấy ở BN thalassemia kháng nguyên Le^a chiếm tỷ lệ 40%, kháng nguyên Le^b chiếm tỷ lệ 49,2%. Kiểu hình thường gặp của hệ nhóm máu Lewis ở BN thalassemia là Le(a-b+) chiếm tỷ lệ 34,6%, sau đó đến kiểu hình Le(a-b-) và Le(a+b-) cùng chiếm tỷ lệ 25,4% và ít gặp nhất là kiểu hình Le(a+b+) (14,6%).

Bảng 3.6. Tỷ lệ một số kháng nguyên và kiểu hình của hệ nhóm máu Kidd (n=240)

KN/ KH		Số mẫu phát hiện	Tỷ lệ (%)
Kháng nguyên	Jk^a	164	68,3
	Jk^b	217	90,4
Kiểu hình	Jk(a+b+)	141	58,8
	Jk(a-b+)	76	31,7
	Jk(a+b-)	23	9,6
	Jk(a-b-)	0	0,0

Kết quả bảng 3.6 cho thấy tỷ lệ kháng nguyên Jk^a và Jk^b ở BN thalassemia lần lượt là 68,3% và 90,4%. Kiểu hình của hệ nhóm máu Kidd hay gặp nhất ở BN thalassemia là Jk(a+b+) (58,8%), sau đó đến kiểu hình Jk(a-b+) (31,7%), thấp nhất là kiểu hình Jk(a+b-) (9,6%), không gặp bệnh nhân nào có kiểu hình Jk(a-b-).

Bảng 3.7. Tỷ lệ một số KN và kiểu hình của hệ nhóm máu Lutheran (n=240)

KN/ KH		Số mẫu phát hiện	Tỷ lệ (%)
Kháng nguyên	Lu^a	0	0
	Lu^b	240	100
Kiểu hình	Lu(a-b+)	240	100

Kết quả bảng 3.7 cho thấy 100% BN có kháng nguyên Lu^b trên bề mặt hồng cầu, không gặp BN nào có kháng nguyên Lu^a,100% BN có kiểu hình Lu (a-b+) mà không gặp bất kỳ kiểu hình nào khác của hệ Lutheran.

Bảng 3.8. Tỷ lệ kháng nguyên P_1 của hệ nhóm máu P1PK (n=240)

Kháng nguyên	Số mẫu phát hiện	Tỷ lệ (%)
P_1	97	40,4

Kết quả bảng 3.8 cho thấy trong tổng số 240 bệnh nhân thalassemia, có 97 bệnh nhân có kháng nguyên P_1 dương tính, chiếm tỷ lệ 40,4%.

Bảng 3.9. Tỷ lệ một số kháng nguyên và kiểu hình của hệ nhóm máu Duffy

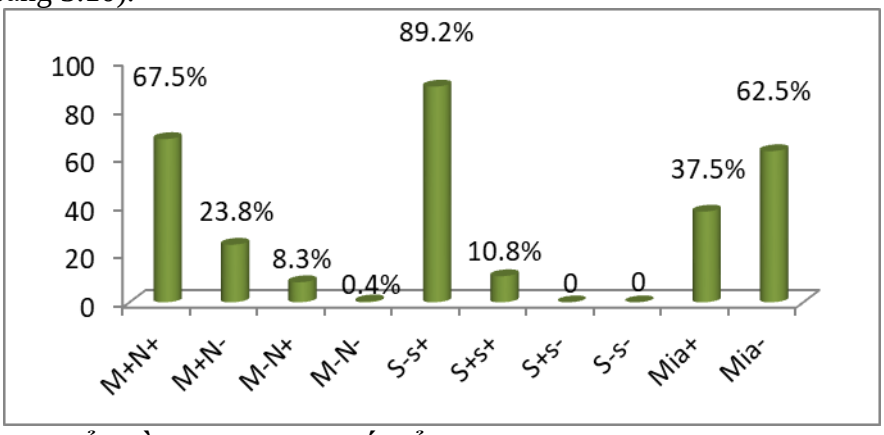
KN/ KH		Số mẫu phát hiện	Tỷ lệ (%)
Kháng nguyên	Fy^a	240	100
	Fy^b	34	14,2
Kiểu hình	Fy(a+b-)	206	85,8
	Fy(a+b+)	34	14,2
	Fy(a-b-)	0	0
	Fy(a-b+)	0	0

Kết quả bảng 3.9 cho thấy 100% BN thalassemia có kháng nguyên Fy^a trên bề mặt hồng cầu, kháng nguyên Fy^b chỉ chiếm tỷ lệ 14,2%. Kiểu hình thường gặp ở BN thalassemia là Fy(a+b-) (85,8%), sau đó là KH Fy(a+b+) (14,2%), không gặp BN nào có kiểu hình Fy(a-b-) và Fy(a-b+) (bảng 3.9).

Bảng 3.10. Tỷ lệ một số kháng nguyên của hệ nhóm máu MNS

Kháng nguyên	Số mẫu phát hiện	Tỷ lệ (%)
M	219	91,3
N	182	75,8
S	26	10,8
s	240	100
Mi^a	90	37,5

Tỷ lệ kháng nguyên M, N, s ở bệnh nhân thalassemia gặp với tỷ lệ khá cao, lần lượt là 91,3%, 75,8% và 100%, trong khi đó kháng nguyên S và Mi^a gặp với tỷ lệ thấp hơn (10,8% và 37,5%) (bảng 3.10).



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu MNS

Kết quả biểu đồ 3.2 cho thấy M+N+ và S-s+, Mi^a- là 3 KH hay gặp nhất của hệ MNS với tỷ lệ là 67,5%, 89,2% và 62,5%, sau đó là các KH Mi^a+ (37,5%), M+N- (23,8%), S+s+ (10,8%), M-N+ (8,3%) và M-N- (0,4%), không gặp BN nào có KH S+s- và S-s-.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Trong tổng số 240 BN thalassemia được xác định một số KN hồng cầu thì BN nam chiếm tỷ lệ là 49,6%, BN nữ chiếm tỷ lệ là 50,4% (biểu đồ 3.1). Điều này có thể giải thích bệnh thalassemia là bệnh di truyền liên quan đến nhiễm sắc thể thường, không liên quan đến giới tính, do đó tỷ lệ nam, nữ bị bệnh là tương đương nhau. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác [3], [4].

Kết quả bảng 3.1 cho thấy tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 14,1 tuổi, nhóm BN α thalassemia có tuổi trung bình cao nhất là 17,5 tuổi, sau đó đến nhóm BN β thalassemia/ HbE với tuổi trung bình là 14,4 tuổi và thấp nhất là nhóm BN β thalassemia với tuổi trung bình là 11,8 tuổi.

4.2. Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của một số hệ nhóm máu hồng cầu gặp ở bệnh nhân thalassemia

Kết quả bảng 3.2 và 3.3 cho thấy: Tỷ lệ KN D, C, c, E, e ở BN thalassemia lần lượt là 100%, 95,8%, 36,7%, 29,6% và 97,1%. Kiểu hình R_1R_1 chiếm tỷ lệ cao nhất (59,6%), sau đó đến KH R_1R_2 (21,7%) và R_1r (10,4%), các KH khác chiếm tỷ lệ thấp

hơn, hai KH gặp với tỷ lệ thấp là R_0R_0 (0,4%) và R_2R_z (0,4%). Tỷ lệ KN và KH của hệ Rh ở BN thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế trên người hiến máu [5]. Điều này tạo điều kiện thuận lợi cho việc chọn những đơn vị máu phù hợp hoàn toàn 5 KN của hệ Rh cho BN thalassemia từ ngân hàng người hiến máu dự bị đã được xây dựng từ nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế [5].

Về tỷ lệ KN và KH của hệ nhóm máu Kell ở BN thalassemia, kết quả bảng 3.4 cho thấy tỷ lệ KN k là 100%, không gặp BN nào có KN K, 100% BN thalassemia có kiểu hình K-k+ mà không gặp bất kỳ KH nào khác của hệ Kell. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với BN thalassemia ở các nước khác, ở Ấn Độ tỷ lệ KN K ở BN thalassemia là 5,77%, ở người hiến máu là 9,16% [6], trong khi đó ở Mỹ tỷ lệ KN K ở BN thalassemia người Mỹ da đen là 2% trong khi đó tỷ lệ KN K ở người hiến máu da trắng là 9% [7]. So sánh với nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế trên đối tượng người hiến máu, kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp, tác giả Trần Ngọc Quế cũng không gặp một trường hợp người hiến máu nào có kháng nguyên K [5].

Kết quả bảng 3.5 cho thấy tỷ lệ KN Le^a và Le^b lần lượt là 40%, 49,2%, KH thường gặp của hệ nhóm máu Lewis ở BN thalassemia là Le(a-b+) (34,6%), sau đó đến KH Le(a-b-) và Le(a+b-) (25,4%) và ít gặp nhất là KH Le(a+b+) (14,6%). Tỷ lệ KN và KH của hệ Lewis ở BN thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như BN thalassemia Châu Á khác [8] nhưng có sự khác biệt so với quần thể người hiến máu [5]. Ở quần thể người hiến máu tỷ lệ KN Le^a chỉ chiếm 26,2%, trong khi đó KN Le^b lại chiếm tỷ lệ cao là 85,1%, KH Le(a-b-) và Le(a+b-) chỉ chiếm tỷ lệ 12,9% và 2,1%. Điều này gây khó khăn trong việc lựa chọn những đơn vị máu phù hợp KN của hệ Lewis cho BN.

Kết quả bảng 3.6 cho thấy tỷ lệ KN Jk^a và Jk^b ở BN thalassemia lần lượt là 68,3% và 90,4%. KH của hệ Kidd hay gặp nhất ở BN thalassemia là Jk(a+b+) (58,8%), sau đó đến KH Jk(a-b+) (31,7%), thấp nhất là kiểu hình Jk(a+b-) (9,6%), không gặp BN nào có KH Jk(a-b-). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của tác giả Sylvia T. Singer (2000) trên đối tượng BN thalassemia phụ thuộc truyền máu người Châu Á [8] nhưng có sự khác biệt với nghiên cứu của tác giả Karina Yazdanbakhsh (2012) trên đối tượng BN thalassemia người Mỹ gốc Phi [7], điều này được giải thích do đặc trưng của từng chủng tộc, từng quốc gia.

Kết quả bảng 3.7 cho thấy 100% BN có KN Lu^b trên bề mặt hồng cầu, không gặp BN nào có KN Lu^a,100% BN có kiểu hình Lu (a-b+) mà không gặp bất kỳ kiểu hình nào khác của hệ Lutheran. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế trên đối tượng người hiến máu [5]. Như vậy việc lựa chọn đơn vị máu phù hợp KN Lu^a và Lu^b cho BN thalassemia là điều hết sức thuận lợi.

Kết quả bảng 3.8 cho thấy tỷ lệ BN có KN P_1 là 40,4%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của tác giả Sylvia T. Singer (2000) trên đối tượng BN thalassemia Châu Á [8] nhưng có sự khác biệt với nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc

Quế (2013) trên đối tượng người hiến máu, trong nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế tỷ lệ KN P_1 chỉ chiếm 20%, trong khi kháng nguyên P_1 âm tính chiếm tới 80% trong tổng số gần 2.000 người hiến máu dự bị [5]. Đây là điều kiện hết sức thuận lợi để lựa chọn những đơn vị máu phù hợp kháng nguyên P_1 cho BN thalassemia.

Về tỷ lệ KN và KH của hệ nhóm máu Duffy ở BN thalassemia, kết quả bảng 3.9 cho thấy 100% BN có KN Fy^a trên bề mặt hồng cầu, trong khi đó BN mang KN Fy^b chỉ chiếm tỷ lệ 14,2%. KH Fy(a+b-) là KH thường gặp ở BN thalassemia, KH này chiếm tới 85,8%, KH Fy(a+b+) chỉ chiếm tỷ lệ 14,2% và không gặp BN nào có KH Fy(a-b-) và Fy(a-b+). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế (2013) với tỷ lệ KN Fy^a và Fy^b lần lượt là 99% và 14,8%, KH Fy(a+b-) chiếm tới 84,9%, trong khi đó KH Fy(a+b+) chỉ chiếm 14,8% [5]. Với kết quả nghiên cứu này tạo điều kiện thuận lợi cho việc chọn những đơn vị máu phù hợp KN của hệ Duffy cho BN thalassemia trong tương lai.

Kết quả bảng 3.10 cho thấy tỷ lệ kháng nguyên M, N, s ở BN thalassemia gặp với tỷ lệ khá cao, lần lượt là 91,3%, 75,8% và 100%, trong khi đó kháng nguyên S và Mi^a gặp với tỷ lệ thấp hơn (10,8% và 37,5%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Sylvia T. Singer trên BN thalassemia người Châu Á với tỷ lệ kháng nguyên M, N, S, s lần lượt là 75%, 53,8%, 20% và 100% [8] nhưng có sự khác biệt với nghiên cứu của tác giả Karina Yazdanbakhsh trên đối tượng BN thalassemia người Mỹ gốc Phi với tỷ lệ KN S lên tới 31% và KN s chỉ chiếm 93% [7].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy kiểu hình M+N+, S-s+ và Mi^a- là ba KH hay gặp nhất của hệ MNS với tỷ lệ là 67,5% và 89,2% và 62,5%, sau đó là các kiểu hình Mi^a+ (37,5%), M+N- (23,8%), S+s+ (10,8%), M-N+ (8,3%) và M-N- (0,4%), không gặp BN nào có kiểu hình S+s- và S-s- (biểu đồ 3.2). So sánh với nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế [5] trên đối tượng người hiến máu để dự đoán khả năng cung cấp đơn vị máu hòa hợp KN của hệ MNS cho bệnh nhân cho thấy mặc dù kiểu hình M+N+ hoặc S+s+ hoặc Mi^a+ ở BN thalassemia chiếm tỷ lệ cao nhưng không đáng ngại vì có thể truyền được tất cả các kiểu hình khác của hệ MNS. Các kiểu hình còn lại của hệ MNS ở BN thalassemia bao gồm M+N-, M-N+, M-N-, S-s+, Mi^a- đều có khả năng đáp ứng được máu hòa hợp do các KH này ở người hiến máu đều chiếm tỷ lệ cao hơn.

V. KẾT LUẬN

Bằng phương pháp huyết thanh học, chúng tôi đã xác định được tỷ lệ 5 KN và 8 KH của hệ Rh; 2 KN và 1 KH của hệ Kell; 2 KN và 4 KH của hệ Lewis; 2 KN và 3 KH của hệ Kidd; 2 KN và 1 KH của hệ Lutheran; 1 KN của hệ P_1; 2 KN và 2 KH của hệ Duffy; 5 KN và 8 KH của hệ MNS ở BN thalassemia, cụ thể như sau:

- Hệ Rh: Tỷ lệ KN D, C, c, E, e ở BN thalassemia lần lượt là 100%, 95,8%, 36,7%, 29,6% và 97,1%. Kiểu hình R_1R_1 chiếm tỷ lệ cao nhất (59,6%), sau đó đến kiểu hình R_1R_2 (21,7%) và R_1r (10,4%), các KH khác chiếm tỷ lệ thấp.

- Hệ Kell: Tỷ lệ KN K: 0%, KN k: 100%, 100% BN có kiểu hình K-k+.

- Hệ Lewis: Tỷ lệ KN Le^a: 40%, KN Le^b: 49,2%. Kiểu hình thường gặp của hệ nhóm máu Lewis là Le(a-b+) (34,6%), sau đó đến kiểu hình Le(a-b-) và Le(a+b-) cùng chiếm tỷ lệ 25,4% và ít gặp nhất là kiểu hình Le(a+b+) (14,6%).

- Hệ Kidd: Tỷ lệ KN Jk^a và Jk^b lần lượt là 68,3% và 90,4%. KH của hệ nhóm máu Kidd hay gặp nhất ở BN thalassemia là Jk(a+b+) (58,8%), sau đó đến KH Jk(a-b+) (31,7%), thấp nhất là KH Jk(a+b-) (9,6%).

- Hệ Lutheran: Tỷ lệ KN Lu^a: 0%, KN Lu^b: 100%, 100% BN có kiểu hình Lu(a-b+), không gặp bất kỳ kiểu hình nào khác của hệ Lutheran.

- Hệ P1PK: Tỷ lệ KN P_1: 40,4%.

- Hệ Duffy: 100% BN có KN Fy^a trên bề mặt hồng cầu, KN Fy^b chiếm tỷ lệ 14,2%. KH thường gặp của hệ Duffy là Fy(a+b-) (85,8%), sau đó là KH Fy(a+b+) (14,2%).

- Hệ MNS: Tỷ lệ KN M, N, S, s, Mi^a lần lượt là 91,3%, 75,8%, 10,8%, 100% và 37,5%. KH M+N+ và S-s+, Mi^a- là 3 KH hay gặp nhất của hệ MNS với tỷ lệ là 67,5%, 89,2% và 62,5%, sau đó là các KH Mi^a+ (37,5%), M+N- (23,8%), S+s+ (10,8%), M-N+ (8,3%) và M-N- (0,4%), không gặp BN nào có KH S+s- và S-s-.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Giblett ER. (1961)**. A critique of the theoretical hazard of inter vs. intra-racial transfusion.,. Transfusion, **14**, 233-238.
2. **Vũ Đức Bình (2017)**. Nghiên cứu phát hiện kháng thể bất thường bằng bộ panel hồng cầu của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương để đảm bảo truyền máu có hiệu quả, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. **Phạm Thị Thu Khuyên (2012).** Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh nhân thalassemia gặp tại Viện Huyết học - Truyền máu TW năm 2012, Đại học Y Hà Nội.
4. **Vũ Hải Toàn (2013).** Nghiên cứu đặc điểm một số xét nghiệm đông cầm máu ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học - Truyền máu TW, Đại học Y Hà Nội.
5. **Trần Ngọc Quế (2013).** Nghiên cứu xây dựng ngân hàng máu hiếm tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. **Salwa Hindawi, Maha Badawi, Refaat Elfayoumi, et al. (2020).** The value of transfusion of phenotyped blood units for thalassemia and sickle cell anemia patients at an academic center. Transfusion, **60**, 15-21.
7. **Karina Yazdanbakhsh, Russell E. Ware, France Noizat - Pirenne (2012).** Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factor and transfusion management. Blood, **120**,
8. **Sylvia T. Singer, Vivian Wu, Robert Mignacca, et al. (2000)**. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion - dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. Blood, **96**,

KHÁNG THỂ BẤT THƯỜNG Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA

Ngô Mạnh Quân*, Nguyễn Thị Thu Hà*,
Hoàng Thị Thanh Nga*, Bạch Quốc Khánh*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Truyền máu được coi là một trong những biện pháp điều trị thiết yếu cho bệnh nhân thalassemia. Dựa vào nhu cầu và tần suất truyền máu, thalassemia được chia làm 2 thể: thể phụ thuộc vào truyền máu (TDT-Transfusion Depended Thalassemia) và không phụ thuộc vào truyền máu (NTDT-Non-Transfusion Depended) [1].

Bệnh nhân thalassemia phụ thuộc vào truyền máu thường phải truyền máu định kỳ, suốt đời. Trong nhóm bệnh nhân phải truyền máu nhiều lần, bệnh nhân thalassemia có nguy cơ và khả năng cao nhất bị các tai biến, phản ứng không mong muốn do truyền máu, trong đó có việc hình thành, phát triển và ảnh hưởng của kháng thể kháng hồng cầu (kháng thể bất thường - KTBT).[2]

II. KHÁNG THỂ VÀ KHÁNG THỂ BẤT THƯỜNG

Nhóm máu hồng cầu được quyết định dựa trên sự có mặt hay không có mặt của các kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu và kháng thể tương ứng trong huyết thanh. Hệ thống kháng nguyên nhóm máu có mặt cùng với sự sinh ra và biệt hóa của hồng cầu, một cách tự nhiên, có tính di truyền, rất phong phú và quyết định nhóm máu của mỗi người.

Cho tới nay, Hiệp hội truyền máu quốc tế (ISBT) công nhận sự tồn tại của 36 hệ nhóm máu khác nhau với 341 kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu. Tỷ lệ, tần suất xuất hiện kháng nguyên là khác nhau giữa các chủng tộc người và các cá thể [3]. Những nhóm máu phổ biến, hay được nhắc tới và gây nhiều trong truyền máu gồm: hệ nhóm máu ABO với các kháng nguyên A, B; hệ nhóm máu Rh với các kháng nguyên như D, C, c, E, e; hệ nhóm máu MNS với kháng nguyên M, N, S, Mi^a...

Việc hình thành kháng thể nhóm máu cũng có những đặc điểm riêng, tùy từng kháng nguyên và hệ nhóm máu. Về bản chất, kháng thể nhóm máu là các globulin miễn dịch (Immuno globulin), thuộc các type như IgM, IgG, IgA… Có những nhóm máu, kháng thể được hình thành một cách tự nhiên như kháng thể của hệ nhóm máu ABO (kháng thể chống A, chống B); có những nhóm máu thì kháng thể chỉ được hình thành khi cơ thể tiếp xúc với các kháng nguyên mà cơ thể không có. Ví dụ người có nhóm Rh(D) âm, hồng cầu không có kháng nguyên D, cơ thể chỉ xuất hiện kháng thể chống D khi được mẫn cảm với kháng nguyên D thông qua truyền máu hoặc bất đồng nhóm máu mẹ con [4].

Vậy tại sao người bệnh được truyền máu có nguy cơ hình thành kháng thể bất thường?

**Viện Huyết học – Truyền máu TW*
Chịu trách nhiệm chính: Ngô Mạnh Quân
Email: bsquan@live.com
Ngày nhận bài: 15/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 15/9/2020
Ngày duyệt bài: 19/10/2020

Hầu hết các nước trên thế giới đều quy định, khi truyền máu cần lựa chọn đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên - kháng thể nhóm máu, ít nhất là của hệ ABO và Rh(D). Tuy nhiên, tần suất kháng nguyên các nhóm máu là khác nhau giữa các cá thể, vì thế mỗi lần truyền máu, bệnh nhân đều có nguy cơ tiếp xúc với các kháng nguyên nhóm máu ngoài hệ ABO, Rh(D) mà mình không có. Từ đó hệ thống miễn dịch sẽ được kích thích và sinh ra kháng thể chống lại các kháng nguyên tương ứng đã từng tiếp xúc, gọi là kháng thể bất thường (irregular antibody). Định nghĩa chung nhất về KTBT đó là kháng thể của các hệ nhóm máu ngoài hệ ABO, các kháng thể này không có trong huyết thanh của người bình thường, chúng chỉ sinh ra sau khi đã được mẫn cảm bởi các kháng nguyên tương ứng [5].

Như chúng ta đã biết, tần suất có mặt của các kháng nguyên hồng cầu ở từng chủng tộc là khác nhau. Như ở người da trắng, tỷ lệ người không mang kháng nguyên D là khá cao (15%); trong khi ở người da vàng, tỷ lệ này là rất thấp (khoảng 0,04%), do đó nhóm máu Rh(D) âm được coi là nhóm máu hiếm. Ở nhóm máu Kell với 2 kháng nguyên chính là K và k, người Châu Âu 9% mang kháng nguyên K, 99,8% mang kháng nguyên k, trong khi đó ở Việt Nam, chưa gặp trường hợp nào mang K trên bề mặt hồng cầu và có tới 100% người dân có kháng nguyên k [6]. Chính vì vậy kháng thể chống K rất thường gặp ở người Châu Âu nhưng không gặp ở người Việt Nam.

Ở nước ta, theo Bùi Thị Mai An (2006) tần suất kháng nguyên E, c của hệ Rh ở nhóm người hiến máu tình nguyện là 30,4 % và 41,6%, còn kháng nguyên e, C là trên 90%. Tần suất kháng nguyên Mi^a của hệ MNS là 10,4% [7]. Như vậy, tỷ lệ khá cao bệnh nhân không có một hay nhiều kháng nguyên nói trên; và tỷ lệ khá cao đơn vị máu mang các kháng nguyên trên Với những bệnh nhân không có kháng nguyên này, khi được nhận máu có kháng nguyên tương ứng, cơ thể bệnh nhân sẽ hình thành các kháng thể chống lại các kháng nguyên mà mình không có.

Hầu hết là kháng thể miễn dịch, bản chất là IgG, cũng có thể là IgM. Kháng thể đã sinh ra có thể tồn tại suốt đời, có thể giảm đi nếu không tiếp tục bị kích thích miễn dịch. Hiệu giá có thể phụ thuộc liều kháng nguyên truyền vào, như kháng thể kháng Jk^a, Jk^b, Fy^a, Fy^b. Mỗi bệnh nhân có thể có một hoặc nhiều KTBT cùng tồn tại.

Tuy nhiên, việc sinh KTBT còn tùy thuộc vào khả năng kích thích sinh miễn dịch của từng loại kháng nguyên, từng loại nhóm máu. Ví dụ, khả năng hình thành kháng thể chống D của hệ Rh là mạnh nhất (50%), sau đó đến kháng nguyên K của hệ Kell (5%); tiếp theo là các kháng nguyên: c: 2,05%, E: 1,69%, e: 0,56%, C: 0,11% của hệ Rh. Bên cạnh đó, còn phụ thuộc vào mức độ đáp ứng miễn dịch của từng cá thể. [4].

Có KTBT có ý nghĩa lâm sàng và có KTBT không có ý nghĩa lâm sàng. Kháng thể có ý nghĩa lâm sàng khi có thể gây giảm đời sống hồng cầu của người cho khi truyền vào cơ thể người bệnh; đồng thời bệnh nhân có biểu hiện của phản ứng tan máu [8].

Hậu quả của KTBT

KTBT khi đã hình thành, gây lên các phản ứng của cơ thể với máu truyền vào. Tùy từng

loại kháng nguyên, tùy bản chất, hiệu giá của từng loại kháng thể, mà mức độ phản ứng do truyền máu khác nhau:

Có thể là phản ứng tan máu cấp (như khi truyền nhầm nhóm máu hệ ABO): khi bệnh nhân đã có đáp ứng miễn dịch, có sẵn các kháng thể chống lại kháng nguyên truyền vào, như anti-D, anti-K, anti-Jk^a, anti-Mi^a… Kháng thể thường có bản chất là IgM hoặc IgG. Bệnh nhân có những biểu hiện rất nguy kịch và trầm trọng: huyết sắc tố giảm, trụy mạch, hạ huyết áp, suy thận cấp…

Có thể là phản ứng tan máu muộn, tan máu ngoài lòng mạch, kháng thể thường có bản chất IgG, xuất hiện sau truyền máu một đến vài tuần, bệnh nhân có những biểu hiện như: sốt, vàng da, nước tiểu sẫm màu... [5].

Trên thực tế, phản ứng tan máu có thể xảy ra đồng thời theo cả hai cơ chế trên. Tại thời điểm trước khi truyền máu, các kháng thể này có hiệu giá thấp, dưới mức có thể phát hiện được, khi được truyền máu sẽ tiếp tục kích thích miễn dịch thứ phát, sinh thêm kháng thể làm phản ứng nặng nề hơn. Nhất là truyền khối hồng cầu có các kháng nguyên phụ thuộc liều như Jk^a, Jk^b, Fy^a, Fy^b, S và s. Trong thực hành truyền máu cần lưu ý những trường hợp bệnh nhân được truyền máu nhiều lần trong quá trình điều trị.

Với những bệnh nhân có nhiều KTBT, rất khó tìm được đơn vị máu phù hợp, đặc biệt với những bệnh nhân cần can thiệp thủ thuật như cắt lách, phẫu thuật, cấp cứu cần máu thì càng khó khăn hơn trong quá trình chọn máu và có thể gây nguy hiểm tính mạng người bệnh.

Biểu hiện của phản ứng truyền máu do KTBT

Thường xuất hiện ở bệnh nhân đã được truyền máu nhiều lần. Cá biệt có bệnh nhân xuất hiện phản ứng ngay từ lần truyền máu đầu tiên.

Lâm sàng: Không cải thiện tình trạng thiếu máu sau khi truyền, thậm chí có thể xanh hơn, da vàng, củng mạc mắt vàng, nước tiểu vàng hơn trước khi truyền. Bên cạnh đó có thể có biểu hiện sốt, rét run sau truyền máu (từ ngay sau truyền máu đến sau một vài tuần) [6].

Xét nghiệm: biểu hiện của tan máu: Huyết sắc tố không tăng hoặc giảm, billirubin toàn phần tăng, billirubin gián tiếp tăng, LDH tăng, Coombs gián tiếp dương tính, sàng lọc kháng thể bất thường dương tính.

III. SỰ HÌNH THÀNH VÀ PHÁT TRIỂN CỦA KHÁNG THỂ BẤT THƯỜNG Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA

Bệnh nhân thalassemia phụ thuộc vào truyền máu, trung bình cần 02 đơn vị/tháng; tuổi bắt đầu truyền máu có thể từ rất sớm (dưới 2 tuổi), có thể muộn hơn. Với tần suất truyền máu như vậy, bệnh nhân luôn có nguy cơ tiếp xúc với kháng nguyên nhóm máu mà mình không có. Do đó, nguy cơ hình thành kháng thể bất thường là khó tránh khỏi, mặc dù hầu hết các nước đã áp dụng các biện pháp như sàng lọc KTBT, định danh KTBT và truyền máu hòa hợp nhiều nhóm máu (tùy điều kiện của từng nước).

KTBT xuất hiện ở bệnh nhân thalassemia với tần suất nào?

Massimo Franchini và cộng sự (2019) khảo cứu từ 41 công trình nghiên cứu về kháng thể hồng cầu ở 9.256 bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu ở nhiều

quốc gia và châu lục cho thấy, tỷ lệ có KTBT trung bình là 11,4% (95% CI: 9,3-13,9%). Tỷ lệ này khác nhau giữa các nghiên cứu, các nước và các dân tộc (tuy nhiên không có nghiên cứu từ Việt Nam được đưa vào, do không cập nhật trong các cơ sở dữ liệu quốc tế), dao động tùy từng nghiên cứu, từ 2,9% đến 37% [9]. Chúng tôi không nêu lại kết quả từng nghiên cứu cụ thể đã được tổng hợp trong nghiên cứu tổng quan hệ thống này.

Ở nước ta, thời gian gần đây, nhiều công trình nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ xuất hiện KTBT ở bệnh nhân thalassemia được truyền máu nhiều lần khá cao.

Bùi Thị Mai An (2012) khảo sát kết quả sàng lọc và định danh kháng thể bất thường ở bệnh nhân bệnh máu tại Viện Huyết học-Truyền máu trung ương từ 2009 đến 2011, tỷ lệ KTBT ở bệnh nhân thalassemia là 17% [10]; Nguyễn Thế Tùng nghiên cứu ở bệnh nhân Thalassemie truyền máu nhiều lần tại bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên năm 2011 cho tỷ lệ là 30,3% [11]. Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự nghiên cứu đặc điểm kháng thể bất thường ở bệnh nhân thalassemia có truyền máu tại Viện Huyết học- Truyền máu Trung ương (2011 -2013) cho kết quả, 10,6% bệnh nhân có KTBT [12], trong khảo sát của Hoàng Thị Thanh Nga (2014) là 9,7% [13].

KTBT phát triển như thế nào?

Những bệnh nhân thalassemia được truyền máu thường xuyên có nguy cơ tiếp xúc với nhiều loại kháng nguyên, thuộc nhiều hệ nhóm máu. Chính vì thế, một bệnh nhân có thể tồn tại một hoặc đồng thời nhiều loại KTBT.

Nghiên cứu của Massimo và cộng sự (2019) cho thấy, tỷ lệ KTBT thuộc hệ Rh là 52,4%, hệ Kell là 25,6%; kháng thể của hai hệ nhóm máu này chiếm tới trên 75% số trường hợp [9].

Các nghiên cứu trong nước của Bùi Thị Mai An, Hoàng Thị Thanh Nga đều cho thấy KTBT thuộc hệ nhóm máu Rh chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó đến KTBT thuộc hệ nhóm máu MNS [10], [13].

Theo Vũ Đức Bình, ở bệnh nhân thalassemia có một loại KTBT thì gặp nhiều nhất là kháng thể chống E, chống Mi^a ở những bệnh nhân tồn tại hai loại KTBT thì kiểu phối hợp kháng thể chống E và chống c gặp với tỷ lệ cao nhất; những bệnh nhân tồn tại 3 loại KTBT thì kiểu phối hợp hay gặp nhất là kháng thể chống E, chống c và chống Mi^a. Kháng thể chống E gặp hầu hết ở cả nhóm BN xuất hiện một loại và nhóm BN xuất hiện nhiều loại KTBT [2]. Nghiên cứu này gặp một bệnh nhân có mặt đồng thời sáu loại KTBT: chống c, chống E, chống Mi^a, chống Fy^b, chống S và chống Jk^b.

Khi nghiên cứu về KTBT ở các nhóm bệnh nhân được nhận máu nhiều lần, KTBT được phát hiện ở bệnh nhân thalassemia là những kháng thể thuộc sáu hệ nhóm máu: Rh, MNS, Kidd, Duffy, P1Pk và Lewis, nhiều hơn so với nhóm bệnh nhân lơ xê mi cấp và rối loạn sinh tủy [2].

Các yếu tố liên quan tới việc hình thành và phát triển của KTBT ở bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu

Giới của bệnh nhân: bệnh nhân thalassemia nữ có nguy cơ hình thành KTBT cao hơn ở nam, do có thêm nguy cơ tiếp xúc kháng nguyên qua việc mang thai, sinh đẻ. Hoàng Thị Thanh Nga và cộng sự (2014)

nghiên cứu trên 341 BN thalassemia nữ và đã đưa ra nhận xét: tỷ lệ KTBT gặp ở nhóm BN thalassemia đã từng chửa, đẻ cao hơn hẳn so với nhóm BN trẻ chưa từng chửa, đẻ với thứ tự là 20,2% và 8,1% (p<0,05) [14].

Tuổi bệnh nhân: nhiều tác giả cho rằng, BN được truyền máu từ 2-3 tuổi có nguy cơ hình thành KTBT thấp hơn ở nhóm khác, có thể do hệ thống miễn dịch chưa hoàn thiện, giúp giảm các đáp ứng miễn dịch với kháng nguyên truyền vào [9].

Chủng tộc, dân tộc của bệnh nhân: Nhiều tác giả cho rằng, sự khác nhau về chủng tộc/dân tộc của bệnh nhân với người hiến máu sẽ tăng nguy cơ hình thành KTBT. Nhóm tác giả ở Mĩ nhận thấy, 20,8% số bệnh nhân thalassemia gốc Á ở Philadenphia có KTBT, trong khi đó chỉ 5% người hiến máu ở khu vực này là người gốc Á, do đó nguy cơ hình thành KTBT là rất cao.

Số đơn vị máu truyền, khoảng cách truyền: số đơn vị máu truyền vào càng nhiều, khoảng thời gian giữa các lần truyền đủ để kích thích sinh kháng thể thì nguy cơ hình thành KTBT càng cao. Theo Keyuri (2019) nghiên cứu trên 138 bệnh nhân bệnh hồng cầu hình liềm và thalassemia cho thấy, hầu hết bệnh nhân xuất hiện KTBT là sau khi truyền 10 đơn vị khối hồng cầu. Trong đó, có những bệnh nhân hình thành KTBT ngay sau khi truyền 1 đơn vị máu. Theo Vũ Đức Bình (2015), nhóm truyền máu trên 10 lần có tỷ lệ KTBT cao nhất, rồi đến nhóm có số lần truyền máu từ 5 -10 lần và thấp nhất ở nhóm BN có số lần truyền máu từ 1-4 lần [2].

Thể bệnh và kiểu đột biến: Nhiều nghiên cứu cho thấy, bệnh nhân thalassemia thể trung gian/trung bình thì tỷ lệ hình thành KTBT cao hơn ở nhóm bệnh nhân nặng. Điều này là do bệnh nhân thể nặng mặc dù truyền máu nhiều hơn nhưng truyền máu sớm trước 2 tuổi nên nguy cơ sinh KTBT thấp hơn [9]. Theo dõi truyền máu ở 264 bệnh nhi thalassemia, Chang-Lin Wu (2015) nhận thấy, KTBT thường xuất hiện ở bệnh nhân có đột biến CD41/42, CD71/72, IVS-II-654, -28. Tác giả cũng khuyến cáo cần tiếp tục khảo sát để tìm hiểu thêm về mối liên quan này [15].

Cắt lách: Singer và cộng sự nhận thấy, những bệnh nhân đã cắt lách có tỷ lệ hình thành KTBT cao hơn so với những bệnh nhân chưa cắt lách (36% so với 12,8%). Tác giả cho rằng sau khi cắt lách, khả năng sinh kháng thể chống lại các kháng nguyên nhóm máu ngoại lai tăng lên, mặc dù cơ chế này chưa được sự đồng thuận cao. Một số tác giả đã nghiên cứu nhưng không tìm thấy sự tương quan giữa cắt lách và tỷ lệ sinh KTBT [9].

IV.BIỆN PHÁP GIẢM TÁC ĐỘNG CỦA KHÁNG THỂ BẤT THƯỜNG TỚI HIỆU QUẢ TRUYỀN MÁU Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA

Biện pháp quan trọng hàng đầu để ngăn chặn sự xuất hiện và phát triển tăng thêm về số lượng, hiệu giá của KTBT ở bệnh nhân đó là truyền máu hòa hợp kháng nguyên nhóm máu ngoài hệ ABO (truyền máu hòa hợp phenotype), chọn máu dựa trên kháng nguyên các nhóm máu trên bề mặt hồng cầu của bệnh nhân. Nhưng chọn bao nhiêu nhóm máu là vừa và quản lý bệnh nhân như thế nào cho tốt?

Theo Massimo và cộng sự, nếu chọn máu hòa hợp các kháng nguyên của 2 hệ nhóm

máu Rh và Kell có thể giúp giảm nguy cơ hình thành KTBT ở bệnh nhân thalassemia tới 80% [9].

Bùi Thị Mai An và nhiều tác giả trong nước cho rằng, nếu thực hiện truyền máu hòa hợp kháng nguyên các hệ nhóm máu ABO, Rh (D, C, c, E, e), MNS (Mi^a) có thể giảm nguy cơ sinh KTBT ở bệnh nhân bệnh máu tới 86,8%; nếu hòa hợp kháng nguyên hệ Kidd, Duffy, P1Pk và Lewis thì có thể giảm nguy cơ sinh KTBT trên 90%. Đây chính là một biện pháp hữu hiệu để bảo đảm an toàn truyền máu về mặt miễn dịch, hạn chế tối đa được tai biến tan máu [6],[13].

Ở nước ta, theo Thông tư 26/2013/TT-BYT hướng dẫn hoạt động truyền máu, quy định rõ quy trình truyền máu lâm sàng: định nhóm hồng cầu cho hệ ABO, Rh(D), phản ứng hòa hợp ở 3 điều kiện: nhiệt độ phòng, nhiệt độ 37^0C và kháng globulin người. Thông tư cũng quy định việc sàng lọc KTBT cho những bệnh nhân đã có tiền sử truyền máu, bệnh nhân là phụ nữ có tiền sử chửa, đẻ, sảy thai nhiều lần. Nếu trong quá trình điều trị, người bệnh cần truyền máu nhiều lần, nhiều ngày phải làm lại xét nghiệm này định kỳ, không quá 7 ngày một lần [16]. Nếu sàng lọc KTBT dương tính sẽ phải định danh KTBT để chọn máu phù hợp. Tuy nhiên, những kỹ thuật này chưa được triển khai đồng bộ ở các cơ sở y tế, nên nguy cơ xuất hiện KTBT và tai biến truyền máu về miễn dịch vẫn còn rất cao.

Theo chúng tôi cần thực hiện chiến lược truyền máu hiệu quả cho bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu, cơ bản như sau:

Với các cơ sở điều trị

a. Thực hiện đúng quy trình truyền máu lâm sàng và các hướng dẫn của Bộ Y tế tại Thông tư 26/2013/TT- BYT như đã trình bày ở trên.

b. Với bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu, tiến hành xác định nhóm máu hồng cầu ngoài hệ ABO với 6 hệ nhóm máu và kháng nguyên: Rh (D, C, c, E, e), MNS (M, N, S, s, Mi^a), Kidd (Jk^a, Jk^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), P1Pk (P1) và Lewis (Le^a, Le^b), tốt nhất là xác định trước khi truyền máu lần đầu. Trên cơ sở đó, chọn máu và truyền máu hòa hợp các kháng nguyên nhóm máu của bệnh nhân [6].

c. Cập nhật và áp dụng kỹ thuật định nhóm máu

Việc định nhóm kháng nguyên hồng cầu có thể bằng kỹ thuật ngưng kết, nhưng tốt nhất là được thực hiện bằng kỹ thuật sinh học phân tử. Bởi sự đa dạng của kiểu gen nhóm máu có thể gây kết quả dương tính giả khi định nhóm [17]. Kỹ thuật này hiện đã được áp dụng hiệu quả ở nhiều nước trên thế giới [9].

d. Cố gắng duy trì truyền máu cho bệnh nhân từ ít người cho máu: ở những bệnh nhân mới bắt đầu truyền máu, nhất là ở những khu vực chưa có điều kiện định nhóm kháng nguyên ngoài hệ ABO (nêu trên) cho bệnh nhân và/hoặc lựa chọn máu phenotype, nên duy trì nhóm người hiến máu hòa hợp nhóm máu ABO, Rh(D) với từng bệnh nhân bằng cách: quản lý người hiến máu, thành lập các câu lạc bộ hiến máu cho bệnh nhân thalassemia…

e. Thực hiện quản lý thông tin về bệnh nhân thalassemia có KTBT. Cần lưu ý rằng, tình trạng có hay có bao nhiêu KTBT, hiệu

giá của từng loại có thể thay đổi và cần được quản lý tốt.

f. Giáo dục, nâng cao nhận thức cho bệnh nhân để họ biết, tự quản lý và theo dõi hiệu quả của truyền máu. Khuyến khích họ hợp tác với cơ sở điều trị, cơ sở truyền máu trong việc kêu gọi, động viên và duy trì nguồn người hiến máu.

Với các cơ sở truyền máu và cung cấp máu

Phối hợp chặt chẽ với các bệnh viện, cơ sở có điều trị bệnh nhân thalassemia tại địa phương nhằm xác định nhu cầu và kế hoạch sử dụng máu cho những bệnh nhân này. Áp dụng nhiều biện pháp nhằm đảm bảo được nguồn máu cho bệnh nhân khi cần truyền máu hòa hợp nhiều nhóm máu:

a. Xây dựng và duy trì nguồn người hiến máu tại chỗ; có thể tham khảo các các mô hình như: câu lạc bộ nhóm máu hiếm/hiến máu phenotype (được xác định nhiều nhóm máu ngoài hệ ABO), câu lạc bộ hiến máu dự bị, câu lạc bộ hiến máu cho bệnh nhân thalassemia.

b. Phối hợp, trao đổi giữa các cơ sở truyền máu để có thể điều tiết, chuyển những đơn vị máu đã xác định kháng nguyên ngoài hệ ABO để phục vụ cho nhu cầu điều trị tại địa phương.

c. Cơ sở truyền máu có đủ điều kiện có thể thực hiện dự trữ đông lạnh khối hồng cầu đã được xác định các nhóm kháng nguyên phổ biến để sử dụng khi cần.

V. KẾT LUẬN

Ở bệnh nhân thalassemia phụ thuộc vào truyền máu, do phải truyền máu thường xuyên, nguy cơ hình thành KTBT là khó tránh khỏi. Với những tiến bộ trong hiểu biết, kỹ thuật cũng như điều kiện huy động và duy trì người hiến máu, các cơ sở điều trị và cơ sở truyền máu có thể và có đủ điều kiện để thực hiện truyền máu hòa hợp nhiều nhóm máu cho bệnh nhân, kiểm soát được KTBT, giảm tai biến truyền máu, nâng cao chất lượng điều trị và chất lượng sống cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Eleftheriou A Cappellini M.D, Piga A, Porter J, Taher A (2008).** Guidelines for clinical management of thalassemia. Thalassemia International Federation,, 2 nd Edition revised, 20-34.
2. **Bùi Thị Mai An Vũ Đức Bình, Nguyễn Anh Trí (2012).** Nghiên cứu tỷ lệ kháng thể bất thường ở bệnh nhân bệnh máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (2009-2012). Tạp chí Y học Việt Nam, 409, 48-51.
3. **International Society of Blood Transfusion (2020).** Blood Group Terminology. Tải tại: https://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology,
4. **Goubran H (2009).** Blood group serology. ISBT Science Series, 4, 1-5.
5. **Phạm Quang Vinh (2013).** Hệ thống nhóm máu và ứng dụng trong truyền máu. Huyết học – Truyền máu cơ bản, 36-51.
6. **Nguyễn Anh Trí Bùi Thị Mai An (2016).** Một số tai biến không mong muốn liên quan đến truyền máu và các biện pháp dự phòng. Một số chuyên đề Huyết học – Truyền máu, Nhà xuất bản Y học, tập VI, 71 - 82.
7. **Nguyễn Anh Trí Bùi Thị Mai An, Hoàng Thị Thanh Nga, Hoàng Nhật Lệ, Trần Ngọc Quế (2010).** Nghiên cứu kháng nguyên nhóm máu ngoài hệ ABO của người hiến máu để xây dựng Panel hồng cầu, ngân hàng người hiến máu có nhóm máu hiếm tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. Tạp chí Y học Việt Nam, 373, 404-8.

8. **Garratty G (2012)**. What is a clinically significant antibody. ISBT Science Series (2012), 7, 54-57.
9. **Massimo Franchini, Gian Luca Forn, Giuseppe Marano, et al. (2019).** Red blood cell alloimmunisation in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review. Blood Transfusion, 2019 Jan;17(1), 4-15.
10. **Bùi Thị Mai An and Vũ Thị Tú Anh (2012).** Nghiên cứu kết quả sàng lọc và định danh kháng thể bất thường ở bệnh nhân bệnh máu tại Viện Huyết học- Truyền máu trung ương (2009 -2011). Y học Việt Nam, tháng 8, số đặc biệt /2012, 369, 484- 488.
11. **Trần Tiến Thịnh Nguyễn Thế Tùng, Nguyễn Kiều Giang và CS (2012).** Nghiên cứu phát hiện kháng thể bất thường ở bệnh nhân Thalassemie truyền máu nhiều lần tại bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên năm 2011. Y học Việt Nam, tháng 8, số đặc biệt /2012, 369, 365-369.
12. **Nguyễn Thị Thu Hà, Bùi Thị Mai An, Hoàng Thị Thanh Nga, et al. (2014).** Nghiên cứu đặc điểm kháng thể bất thường ở bệnh nhân thalassemia có truyền máu tại Viện Huyết học- Truyền máu Trung ương (2011 - 2013). Y học Việt Nam, tháng 10, số đặc biệt /2014, 423, 748- 753.
13. **Vũ Đức Bình Hoàng Thị Thanh Nga, Bùi Thị Mai An, Nguyễn Anh Trí (2014).** Nghiên cứu kết quả sàng lọc và định danh kháng thể bất thường ở bệnh nhân thalassemia tại ViệnHuyết học- Truyền máu trung ương (2009 -2014). Y học Việt Nam,, tháng 10, số đặc biệt /2014, 423, 671- 676.
14. **Mark E. Brecher and and associate editors (2005)**. Blood Groups. AABB Technical Manual 15th edition, 289 – 360.
15. **Chang-Lin Wu, Xiao-Hua Wang, ian-An He, et al. (2015).** RH Factor and Clinical Transfusion Effectiveness for β-Thalassemia Children with Long-Term Blood Transfusion.
16. **Thông tư số 26/2013/TT-BYT Bộ Y tế,** Bộ Y tế về "Hướng dẫn hoạt động truyền máu". (2013). Thông tư số 26/2013/TT-BYT, Bộ Y tế về "Hướng dẫn hoạt động truyền máu". .
17. **Chao-Peng Shao, Cheng-Jiang Zhao, Chang-Lin Wua, et al. (2018).** Rh-Matched Transfusion through Molecular Typing for Beta-Thalassemia Patients Is Required and Feasible in Chinese, Transfusion Medicine Hemotherapy, 252-257.

TRUYỀN THÔNG TÍCH CỰC ĐỂ HUY ĐỘNG NGUỒN NGƯỜI HIẾN MÁU AN TOÀN TRONG DỊCH COVID-19 Ở VIỆT NAM

Ngô Mạnh Quân, Lê Thanh Hằng, Triệu Thị Biển, Trần Ngọc Quế, Phạm Tuấn Dương, Bạch Quốc Khánh(*)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đại dịch COVID-19 bùng phát từ cuối năm 2019 đã chấn động toàn thế giới, ảnh hưởng đến 213 quốc gia/vùng lãnh thổ, khiến mọi lĩnh vực, mọi tổ chức, mọi cá nhân đều bị ảnh hưởng. Ở nước ta, dịch COVID-19 diễn biến phức tạp cùng với giãn cách xã hội đã khiến việc tiếp nhận máu trở nên khó khăn, dẫn đến tình hình khan hiếm máu trở nên trầm trọng tại hầu hết các địa phương.

Thách thức đặt ra cho các cơ sở y tế nước ta là làm sao vừa chống dịch an toàn vừa phải đảm bảo đủ nguồn người hiến máu an toàn trong và sau mùa dịch. Để làm được điều này, công tác truyền thông, huy động người hiến máu đã đóng vai trò quan trọng.

II. ẢNH HƯỞNG CỦA DỊCH COVID-19 ĐẾN CÔNG TÁC TIẾP NHẬN VÀ CUNG CẤP MÁU

Đại dịch COVID-19 đã ảnh hưởng tới dịch vụ truyền máu toàn thế giới, kể cả những nước có nền kinh tế cũng như phong trào hiến máu tình nguyện và dịch vụ truyền máu phát triển tốt.

Tại tỉnh Chiết Giang (Trung Quốc), đại dịch COVID-19 bùng phát đã khiến lượng máu tiếp nhận giảm 1/3 so với cùng kỳ năm ngoái; từ 15.609 đơn vị máu ở thời điểm diễn ra Lễ hội mùa xuân 2019, giảm còn 5.253 đơn vị máu vào 2 tuần Lễ hội năm nay [1]. Nhiều người dân tại đây đều lo ngại về khả năng lây nhiễm COVID-19 khi tham gia hiến máu.

Nghiên cứu ở Bệnh viện Abdullah (Bisha, Ả rập Xê út) từ 1/9/2019 đến 1/5/2020 (4 tháng trước và 4 tháng sau khi dịch bùng phát) cho kết quả lượng máu tiếp nhận giảm 39,5% và nhu cầu máu giảm 21,7% [2]. Lượng máu tiếp nhận được trong 4 tháng trước khi dịch xảy ra là 1.350 đơn vị, trong khi 4 tháng sau chỉ tiếp nhận được 869 đơn vị máu. Nhu cầu máu cho điều trị 4 tháng sau cũng giảm so với trước khi có dịch (từ 1.360 xuống còn 1.009 đơn vị máu).

Một cơ sở truyền máu ở phía Bắc của Ấn Độ đã tiếp nhận được 5.020 đơn vị máu trong 6 tháng (19/10/2019 – 20/3/2020), nhưng 88% lượng máu tiếp nhận được ở giai đoạn trước khi bùng phát dịch ở Ấn Độ. Khối hồng cầu đã cấp phát trong giai đoạn này là 4.164 đơn vị, chỉ đáp ứng khoảng 50% nhu cầu sử dụng (8.245 đơn vị). Máu nhóm B và AB đối mặt với tình trạng cận hạn sử dụng; thời gian lưu trữ trong kho của khối hồng cầu nhóm B, AB, O, A lần lượt là 29, 27, 15 và 14 ngày [3].

Tình trạng tương tự cũng xảy ra tại Mỹ, Hàn Quốc, Ý… Ngay đầu tháng 02/2020, Hội Chữ thập đỏ Hàn Quốc đã cho biết số lượng máu tiếp nhận giảm 20.000 đơn vị so với cùng kỳ năm ngoái do 145 tổ chức đã hủy kế hoạch vận động nhân viên tham gia

(*)Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương
Chịu trách nhiệm chính: Ngô Mạnh Quân
Email: bsquan@live.com
Ngày nhận bài: 15/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 15/9/2020
Ngày duyệt bài: 19/10/2020

hiến máu [4]. Đại diện Hội Trăng lưỡi liềm đỏ Thổ Nhĩ Kỳ cho biết mỗi ngày họ cung cấp 9.000 đơn vị máu tới 1.500 bệnh viện và nhu cầu này không hề giảm khi dịch bùng phát, trong khi số người hiến máu đã giảm từ 9.000 mỗi ngày xuống thấp hơn 2.000 người [5]. Còn tại Mỹ, vào tháng 3 vừa qua, 2.700 buổi hiến máu tương đương 86.000 đơn vị máu cũng bị hủy bỏ [6].

Ở nước ta, ngay sau Tết Nguyên đán, các cơ sở truyền máu phải đối mặt với tình trạng "dịch trùng dịch" - kỳ nghỉ Tết kéo dài, dịch khởi phát trong nước và WHO công bố COVID-19 là đại dịch toàn cầu, dẫn đến hàng trăm lịch hiến máu bị hủy hoặc trì hoãn trên toàn quốc. Thống kê từ 17 Trung tâm truyền máu ở nước ta (cung cấp trên 85% tổng lượng máu toàn quốc) vào đầu tháng 02/2020 cho thấy trong và sau Tết, lượng máu dự trữ tại khắp các bệnh viện đều giảm mạnh, do nhu cầu sử dụng máu tăng cao trong khi có rất ít người hiến máu.

Ngay sau khi bắt đầu giai đoạn 2 của cuộc chiến chống dịch với khởi phát là xuất hiện bệnh nhân thứ 17 – ca mắc đầu tiên tại Hà Nội vào tối 6/3, nhiều đơn vị có kế hoạch tổ chức hiến máu trong tháng 3 đều thông báo đề nghị hoãn lịch. Thống kê sơ bộ từ 7/3 đến 12/3, Viện Huyết học – Truyền máu TW tiếp nhận thông tin hoãn 70 lịch hiến máu tương đương khoảng 12.000 đơn vị máu. Cả tháng 3, Viện chỉ tiếp nhận được 16.000 đơn vị máu, trong khi con số này ở các năm là 32.000 – 36.000 đơn vị máu.

Đồng thời, đầu tháng 4, Viện đã đối mặt với nghịch lý như tại Ấn Độ; dù khan hiếm máu diễn ra trầm trọng nhưng Viện vẫn phải thông báo tạm ngừng tiếp nhận máu nhóm B và AB ở người hiến máu nhắc lại.

Nhu cầu máu cũng thay đổi rõ rệt khi Chính phủ áp dụng các biện pháp giãn cách xã hội. Từ ngày 30/01 đến 6/3, dù đang trong tình trạng thiếu máu nhưng Viện đã cung cấp 34.714 đơn vị khối hồng cầu cho các cơ sở y tế khu vực phía Bắc; trong khi con số này ở giai đoạn 6/3 đến 7/4 (thực hiện Chỉ thị 15, Chỉ thị 16 của Chính phủ) chỉ là 22.774 đơn vị khối hồng cầu.

Vào cuối tháng 7 và 2 tuần đầu tháng 8, sau khi xuất hiện các ca lây nhiễm trong cộng đồng tại Đà Nẵng và nhiều địa phương, tình hình khan hiếm máu cũng quay trở lại ở nước ta.

III. CÔNG TÁC TRUYỀN THÔNG, HUY ĐỘNG NGƯỜI HIẾN MÁU Ở MỘT SỐ NƯỚC TRÊN THẾ GIỚI

Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ đã tuyên bố "sẽ làm mọi thứ có thể để kêu gọi thêm người hiến máu". Họ kêu gọi các bang, các nhà lãnh đạo địa phương kêu gọi người dân hiến máu khi đưa ra các hướng dẫn về giãn cách xã hội; đồng thời xem xét rút ngắn thời gian trì hoãn hiến máu đối với một số trường hợp [6].

Trung tâm Máu quốc gia Ý ra thông báo để người dân có thể yên tâm đi hiến máu trong thời gian phong tỏa. Trung tâm Máu cũng đề nghị người khỏe mạnh hãy đăng ký và đặt lịch trước khi đến hiến máu để họ kiểm soát tình hình tốt hơn, đồng thời Trung tâm cũng tổ chức nhiều hơn các điểm hiến máu lưu động để thuận tiện cho người dân [7].

Tại Iran, cùng với các biện pháp như: đề nghị Bộ Y tế khuyến khích các bệnh viện trì hoãn các ca mổ phiên, bố trí lại khu vực tiếp nhận máu và tăng cường vệ sinh các bề mặt, kéo dài thời gian làm việc trong tuần và tiếp nhận máu cả cuối tuần, Tổ chức Truyền máu Iran cũng thiết lập hệ thống đăng ký online trên website cho người hiến máu, đăng tải

các clip ngắn về các biện pháp đảm bảo an toàn cho người hiến máu, sử dụng mạng xã hội để chia sẻ thông tin về nhu cầu máu, đồng thời gửi SMS mời hiến máu cho những người không sử dụng mạng xã hội [8].

Pakistan đã sử dụng ứng dụng WhatsApp (có trên 2 tỉ người sử dụng trên thế giới) như một công cụ hữu hiệu để gửi tin nhắn và video nhằm kêu gọi người hiến máu trong khủng hoảng COVID-19 [9]. Vào tuần cuối tháng 3/2020, ngân hàng máu đã gửi đi 3 tin nhắn truyền cảm hứng và 4 video tới 1.248 người hiến máu trong độ tuổi từ 18 đến 33. Kết quả cho thấy tiềm năng rất lớn của ứng dụng để truyền thông về hiến máu ở những người trẻ: 31,65% người nhận được tin nhắn của ngân hàng máu qua WhatsApp đã đi hiến máu và 48,11% trong số họ đã từng hiến máu ít nhất một lần vào năm trước.

Điều này cũng phù hợp khi các chuyên gia cho rằng nên tập trung phát triển các kênh nội dung số để thúc đẩy các hoạt động truyền thông, marketing ở thời điểm dịch này. Kể từ khi dịch bùng phát ở Úc, các bản tin, dịch vụ trực tuyến, ti vi, mạng xã hội, các ứng dụng nhắn tin đều gia tăng người sử dụng [10].

Một số thống kê thú vị ở Úc về nhu cầu sử dụng báo chí – truyền thông trong đại dịch COVID-19 bao gồm: xem tin tức thời sự trên truyền hình (tăng 56%), xem truyền hình Netflix (tăng 43%), xem các chương trình truyền hình nói chung (tăng 40%), sử dụng mạng xã hội facebook (tăng 38%), xem video trên youtube (tăng 37%), dùng các ứng dụng nhắn tin (tăng 30%), dùng ứng dụng nhiều hơn (tăng 23%), nghe phát thanh số (tăng 18%), đọc báo giấy (tăng 12%)… [10]

IV. NHỮNG BIỆN PHÁP TRUYỀN THÔNG HUY ĐỘNG NGƯỜI HIẾN MÁU ĐÃ THỰC HIỆN Ở NƯỚC TA TRONG DỊCH COVID-19

1. Xác định đối tượng truyền thông

Các nhóm đối tượng mà Viện hướng đến bao gồm: người hiến máu, đặc biệt là người đã hiến máu nhiều lần; các phóng viên báo chí; các nhà lãnh đạo, nhà quản lý các đơn vị có thể tổ chức hiến máu; người bệnh nhận máu; nhân viên y tế các Trung tâm Truyền máu, các bệnh viện sử dụng máu.

Trên cơ sở đó, Viện đã biên soạn, lên ý tưởng nội dung phong phú, phù hợp với từng đối tượng. Viện vừa kết hợp đưa thông tin, số liệu tiếp nhận và cung cấp máu, vừa kết hợp kể chuyện tấm gương người hiến máu, người được nhận máu (telling story, doing story) từ đó cộng đồng dễ dàng chuyển đổi hành vi và sẵn sàng hiến máu; đồng thời thu hút sự quan tâm của các nhà lãnh đạo, các phóng viên vào cuộc, tích cực truyền thông về hiến máu.

2. Lựa chọn thông điệp và thời điểm phát thông điệp phù hợp với từng giai đoạn diễn biến của dịch

❖ Giai đoạn 1 (30/1 đến 5/3): Thông điệp ở giai đoạn này tập trung vào nhu cầu máu sau Tết, tình trạng khan hiếm máu sau Tết (02/02), lựa chọn khẩu hiệu "Phòng chống nCoV – Đừng quên đi hiến máu", kêu gọi hiến máu nhóm A và nhóm O (10 – 20/02), kêu gọi hiến tiểu cầu…

❖ Giai đoạn 2 (6/3 – 6/4): Thông điệp ở giai đoạn này nhấn mạnh vào sự an toàn - thông điệp 3A: An toàn cho 3 nhóm đối tượng (người hiến máu, người nhận máu, nhân viên y tế). Thông điệp được sử dụng là "Hiến máu an toàn – Đừng ngại COVID".

- Giai đoạn này cũng tập trung khai thác nhiều hơn câu chuyện của chính bản thân người bệnh kêu gọi hiến máu. Trong đó, lời kêu gọi của bệnh nhân ung thư máu đang mang bầu đã khiến gần 200 người đến hiến

máu ngay lập tức; câu chuyện bệnh nhân đó mổ đẻ tại Viện được chia sẻ vào đúng vào Ngày Quốc tế Hạnh phúc 20/3, đã thu hút sự quan tâm của hàng chục kênh truyền hình và các báo điện tử, báo in.

- Ngày 01/4/2020: Viện đã đăng tải, phổ biến, phát hành thông tin báo chí về Thư kêu gọi hiến máu của Tổng bí thư, Chủ tịch nước ngay khi Chính phủ ra Chỉ thị 15, 16 và Tổng bí thư kêu gọi Toàn dân chống dịch. Gửi bộ tài truyền thông - media kit (thông tin báo chí, hình quay phỏng vấn Viện trưởng) cho các cơ quan báo chí ngay khi có bệnh nhân mắc COVID-19 số 237 được phát hiện tại Viện.

❖ Giai đoạn 3 (7/4 – 29/4): Tiếp tục khai thác tuyến bài, phỏng vấn nhân vật về hiến máu an toàn mùa dịch. Phản ánh tinh thần hưởng ứng của các bộ, ngành, cơ quan, đơn vị, lực lượng công an nhân Ngày Toàn dân hiến máu 7/4 và sau lời kêu gọi của nhiều đồng chí lãnh đạo: Tổng bí thư – Chủ tịch nước, Bộ trưởng Bộ Công an, Chủ tịch Ủy ban TW Mặt trận Tổ quốc Việt Nam, Tổng Liên đoàn Lao động Việt Nam, TW Hội Liên hiệp Thanh niên Việt Nam…

❖ Giai đoạn 4 (25/7 – 15/8): Thông điệp truyền thông giai đoạn này hướng đến: các biện pháp đảm bảo an toàn cho người hiến máu, nhu cầu sử dụng máu của bệnh viện địa phương, hướng đến đối tượng là người hiến máu tại từng địa phương…

3. Cung cấp và kiểm soát chặt chẽ thông tin

Cách thức cung cấp sẽ giúp thông tin về huy động máu trong dịch COVID-19 được đến với các nhóm công chúng một cách chính xác, kịp thời, rõ ràng và nhất quán.

Trong truyền thông phòng, chống dịch COVID-19, quan điểm của Chính phủ và Bộ Y tế là: **công khai, minh bạch, không giấu dịch**. Do đó, trong công tác truyền thông, huy động nguồn người hiến máu an toàn, Viện cũng xác định cần phải đảm bảo tính **kịp thời, tin cậy, nhất quán** của thông tin.

Một số biện pháp đã được Viện thực hiện bao gồm:

- Tuân theo nguyên tắc "truyền thông nguy cơ": tổ chức gặp mặt phóng viên kịp thời (ngay sau Tết khi nhu cầu máu tăng cao và số lượng máu tiếp nhận rất thấp, thời điểm diễn ra Lễ hội Xuân hồng – thay đổi về phương án tổ chức phù hợp với tình hình dịch, khi Bộ Y tế tổ chức hiến máu, khi có bệnh nhân 237 được phát hiện ở Viện); bố trí chuyên gia/ Lãnh đạo Viện trả lời phỏng vấn…
- Biên soạn và cung cấp thông tin báo chí, số liệu về tình hình tiếp nhận và sử dụng máu (cả của Viện và cập nhật ở nhiều địa phương) theo từng giai đoạn, thậm chí từng ngày trong một giai đoạn theo diễn biến thực tế và bám sát nhu cầu tin tức của các phóng viên và cơ quan báo chí; đảm bảo yêu cầu thông tin thường xuyên và liên tục.
- Thông tin được gửi qua email hoặc tin nhắn hoặc nhóm nội bộ "Táo Y tế" cho phóng viên; phản hồi kịp thời yêu cầu thông tin, số liệu của phóng viên.
- Các số liệu được tổng hợp, phân tích đảm bảo không sai lệch, phù hợp với thông điệp và được tập hợp từ nhiều cơ sở truyền máu để tăng tính thuyết phục và hiệu quả của thông tin đưa ra.
- Thông tin được tập hợp thành media kit và cung cấp cho phóng viên gồm: số liệu, thông tin báo chí, ảnh, file ghi âm phỏng vấn, file ghi hình phỏng vấn…
- Sẵn sàng "làm thay" phóng viên trong điều kiện các đài truyền hình và cơ quan báo chí đều hạn chế sản xuất, hạn chế tác nghiệp trong điều kiện dịch bệnh: quay phỏng vấn

Lãnh đạo Viện về nhu cầu máu, về các thông tin liên quan đến bệnh nhân 237, về các biện pháp đảm bảo hiến máu an toàn mùa dịch; quay phỏng vấn chuyên gia dạng "hỏi nhanh – đáp gọn" các kiến thức về hiến máu, hiến tiểu cầu…

- Cung cấp thông tin tới từng người hiến máu: qua SMS, tổng đài chăm sóc người hiến máu, email marketing (mời hiến tiểu cầu, mời hiến máu nhóm A – O, mời hiến máu và khẳng định Viện an toàn khi xuất hiện bệnh nhân 237 tại Viện…)

- Theo dõi báo chí, kịp thời phản ánh những thông tin chưa chính xác (nếu có); túc trực thường xuyên để trả lời liên tục những phản hồi của người hiến máu qua các kênh của Viện.

4. Truyền thông toàn diện trên nhiều kênh

Chiến dịch truyền thông huy động máu trong dịch COVID-19 đã được tổ chức thực hiện trên các kênh truyền thông đa dạng: truyền hình, phát thanh, báo in, báo điện tử, mạng xã hội…; trong đó tập trung vào một số điểm như:

- Phát huy vai trò của kênh truyền thông chính thống và xác định giữ vai trò chủ đạo khi kêu gọi, huy động hiến máu. Ưu tiên lựa chọn nội dung hấp dẫn, thời điểm phát tin cấp thiết trên kênh VTV1 – Đài Truyền hình Việt Nam. Hình thức thể hiện đa dạng: thực hiện phóng sự trực tiếp, hỏi – đáp với chuyên gia về hiến máu, chạy chữ ở bản tin, điểm tin sự kiện tuần, phóng sự "Việt Nam thức giấc".

- Khai thác và tranh thủ hợp lý, hiệu quả sự hỗ trợ của các kênh đại chúng, các cơ quan truyền thông, các phóng viên; thực hiện và phát sóng/đăng tải nhiều sản phẩm, tần suất liên tục… Tổng số đã có hơn 200 tin, bài, phóng sự, tư vấn, tọa đàm được thực hiện, phát sóng, đăng tải. Các kênh tiêu biểu như: Thời sự VTV1, VTV3, VTV6, VTC14, Truyền hình Thông tấn, báo Zing, Vnexpress, các kênh của VOV…

Phóng viên của Trung tâm Tin tức VTV24 đã có mặt ngay sau khi Viện phát thông tin kêu gọi hiến máu chỉ trong vòng chưa đầy 2 tiếng để thực hiện phóng sự vào cuối tuần.

Có thời điểm như ngay sau Tết hay ngày 6/4, tin thiếu máu đã được cập nhật liên tục trên sóng VTV1 ở 10 khung giờ trong cùng một ngày – hầu hết đều ở khung giờ vàng của những chương trình có lượng khán giả xem cao: Chào buổi sáng, Bản tin Y tế 24h, Thời sự 12h trưa, Việt Nam hôm nay, Thời sự VTV 19h…

Các báo điện tử như Vnexpress, Zing.vn, Vtv.vn, Dân trí… cũng được lựa chọn để ưu tiên gửi thông tin đăng tải. Đây đều là các báo điện tử có lượt truy cập cao, trong top 15 trang điện tử có lượt truy cập lớn nhất ở Việt Nam (theo thống kê của Alexa) [11].

- Tận dụng lợi thế của mạng xã hội để đăng tải thông tin, câu chuyện, nhân vật lên mạng xã hội nhằm tạo hiệu ứng nhanh chóng, lan tỏa đến nhiều đối tượng.

Chú trọng đến nội dung và chất lượng hình ảnh và video đăng tải trên facebook: thiết kế hình ảnh ấn tượng, kích thước hình ảnh đăng tải phù hợp với mức độ ưu tiên hiển thị, sản xuất các video hướng dẫn quy trình và biện pháp đảm bảo an toàn cho người hiến máu, phát các video trực tiếp khi có người nổi tiếng đến hiến máu.

Điều này cũng phù hợp với xu thế mà COVID-19 đã tác động đến hành vi của người Việt Nam. Khảo sát được Nielsen Việt Nam hợp tác với Infocus Mekong Mobile Panel thực hiện vào ngày 21/02/2020 ở 500 người tại Hà Nội, TP. Hồ Chí Minh và Đà

Nẵng cho kết quả 40% người được hỏi nói rằng họ đã dành nhiều thời gian hơn để xem ti vi và 35% sử dụng thời gian để xem các nội dung trực tuyến [11].

- Phát huy vai trò của các kênh nội bộ (website vienhuyethoc.vn, fanpage facebook.com/vienhuyethoc) để mỗi nhân viên của Viện cũng là "kênh truyền thông", phát đi thông điệp vận động hiến máu.

Giao diện mới của website Viện với việc tối ưu hóa hiển thị trên thiết bị di động đã được đưa vào sử dụng từ đầu tháng 1/2020, nên đã phát huy vai trò kênh thông tin chính thống phát thông tin của Viện trong việc huy động máu; phù hợp với thói quen sử dụng Internet của người Việt Nam chủ yếu là trên thiết bị di động (gần 66 triệu người) [11].

Chỉ sau một tuần kêu gọi hiến máu ngay sau Tết (02 – 08/02): Fanpage Viện đã có những chỉ số tăng vượt bậc so với tuần trước đó: lượt xem trang tăng 576%, lượt thích trang tăng 1.060%, lượt tiếp cận các bài viết là 733.000 (tăng 513%), lượt tương tác bài viết là 211.000 (tăng 771%).

Nhờ việc xuất hiện với tần suất liên tục, mức độ tương tác cao, độ phủ rộng khắp trên tất cả các kênh (cả chính thống và mạng xã hội) từ khi bắt đầu kêu gọi hiến máu đầu mùa dịch nên ngày 18/02, fanpage của Viện đồng thời cán mốc 100.000 lượt thích và đạt được huy hiệu xanh của Facebook, tăng mức độ uy tín của trang facebook Viện.

- Một kênh truyền thông rất hiệu quả chính là người hiến máu, thể hiện **"dấu ấn truyền thống toàn dân"** như trong cuộc chiến chống dịch của nước ta nói chung. Ý thức của người dân về hiến máu được nâng lên rất cao, đặc biệt trong giai đoạn phòng chống dịch điều này một phần xuất phát từ bản chất truyền thống, văn hóa, tinh thần đoàn kết, sẵn sàng tương trợ của người Việt Nam mỗi khi được kêu gọi. Ngay khi được kêu gọi, họ đã sẵn sàng đến hiến máu (có ngày tiếp nhận gần 2.000 người đến Viện hiến máu), họ vừa kể chuyện chính lần hiến máu của mình, lại kêu gọi người khác cùng hiến máu, đồng cảm với người bệnh cần máu, chia sẻ thông tin hữu ích, bác bỏ thông tin không chính xác. Chính họ bằng câu chuyện của bản thân đã trở thành đại sứ lan tỏa hành động nhân ái, đã kêu gọi được lòng yêu nước thông qua tinh thần với Tổ quốc và với đồng bào mình trong cơn hoạn nạn; tình yêu nước ở giai đoạn này được thể hiện bằng 2 nhiệm vụ quan trọng: chống dịch và hiến máu.

5. Sự đồng hành của những người có ảnh hưởng

Trong các chiến dịch truyền thông, KOLs hay Influencers có tầm ảnh hưởng nhất định bởi độ phủ, khả năng thay đổi ý kiến người khác và sự liên quan đến thương hiệu. Họ có thể là những nghệ sĩ, diễn viên nổi tiếng, có lượng fan (người hâm mộ) nhất định, có tiếng nói trong lĩnh vực nhất định, có tầm ảnh hưởng trên mạng xã hội và luôn được sự quan tâm của báo giới…

Năm 2020 và dịch COVID-19 chứng kiến sự tham gia đông nhất của các ca sĩ, nghệ sĩ, diễn viên đồng hành và trực tiếp tham gia hiến máu. Có thể kể đến người gương mặt điển hình như: ca sĩ Tuấn Hưng, diễn viên Đan Lê, hoa hậu Ngọc Hân, MC Phan Anh, NSND Lan Hương, NSƯT Tố Nga, NSƯT Đức Khuê, diễn viên Thu Quỳnh và nhiều nghệ sĩ của Nhà hát Tuổi trẻ, Nhà hát Kịch Hà Nội…

Hình ảnh của họ trực tiếp hiến máu và chia sẻ thông điệp nhân văn về hiến máu trong mùa dịch đã tạo sức lan tỏa, kêu gọi cộng đồng cùng hiến máu và là tư liệu cho các kênh truyền thông (truyền hình, báo,

mạng xã hội…)

6. Tận dụng cơ hội thuận lợi để tổ chức hoạt động truyền thông

❖ Thư kêu gọi hiến máu của Tổng Bí thư, Chủ tịch nước

- Việc trình xin thư đã được Viện phối hợp với Ban Chỉ đạo quốc gia Vận động hiến máu tình nguyện chuẩn bị từ sớm cho Ngày Toàn dân hiến máu 7/4, thể hiện sự chuẩn bị chu đáo về các phương án truyền thông.

- Thời điểm phát hành Thư của Tổng Bí thư là rất kịp thời: khi lượng máu giảm nghiêm trọng, Chính phủ ban hành Chỉ thị 16 về cách ly xã hội, lại ngay sau khi Tổng Bí thư có thư kêu gọi Toàn dân chống dịch. Vì thế, thư hiệu triệu đã có sức lay động, hô hào, tác động đến nhiều đồng chí lãnh đạo, các bộ, ngành, đoàn thể, các cơ quan và toàn xã hội. Nếu như chống dịch là cuộc chiến của cả dân tộc thì hiến máu cũng trở thành trách nhiệm của từng cơ quan và mỗi cá nhân.

- Truyền thông huy động hiến máu sẽ không thể thành công nếu thiếu sự quan tâm, chỉ đạo, hưởng ứng, vào cuộc của nhiều đơn vị. Mà nhân tố quan trọng nhất chính là **sự vào cuộc** của các lãnh đạo cao cấp của cả hệ thống chính trị, nhờ đó tạo "chất men" tốt cho hoạt động truyền thông về hiến máu khắp tháng 4 trên nhiều kênh: Bộ trưởng Bộ Công an có thư kêu gọi lực lượng công an nhân dân hiến máu; Chủ tịch Ủy ban TW Mặt trận Tổ quốc Việt Nam, Phó Thủ tướng Vũ Đức Đam, Tổng Liên đoàn Lao động VN cũng như nhiều cơ quan trung ương đã kêu gọi, hưởng ứng cuộc vận động toàn dân hiến máu…

Như vậy, nếu như truyền thông đóng vai trò tuyên truyền vận động người dân (dân vận) thì vận động chính quyền (quan vận) quan tâm, chỉ đạo, vào cuộc thông qua các mệnh lệnh hành chính và hành động cụ thể đã tạo nên sức mạnh tổng hợp giúp cho các cơ sở truyền máu có thể huy động được lượng máu lớn trong thời gian ngắn khi chuẩn bị sẵn sàng mọi điều kiện đảm bảo an toàn cho hoạt động hiến máu.

❖ Tăng cường hợp tác để đảm bảo thông điệp nhất quán

Viện đã chủ động đề xuất để Ban Chỉ đạo quốc gia Vận động hiến máu tình nguyện và các đơn vị như Tổng Liên đoàn Lao động Việt Nam ban hành văn bản, công văn kêu gọi hiến máu ở nhiều thời điểm khác nhau.

Với sự tham gia tích cực của các cấp, các ngành; Viện cũng phối hợp với các đơn vị tổ chức hiến máu để biên soạn thông tin báo chí, cung cấp thông tin chính xác về tình hình tiếp nhận và cung cấp máu, về các hoạt động hiến máu hưởng ứng, về các biện pháp đảm bảo an toàn hiến máu mùa dịch…

Trong đó, với vai trò chỉ đạo, định hướng truyền thông y tế của Vụ Truyền thông – Thi đua khen thưởng (Bộ Y tế), Viện đã đề xuất Bộ Y tế hỗ trợ Viện và các cơ sở truyền máu trên cả nước nói chung trong công tác phát hành thông tin, phát ngôn, cung cấp thông tin cho báo chí ở một số thời điểm kêu gọi hiến máu. Đặc biệt, sự kết hợp này sẽ tận dụng được vị thế và uy tín của Vụ Truyền thông đang làm rất tốt trong các chiến dịch truyền thông phòng chống COVID-19.

Khảo sát của Nielsen Việt Nam cho thấy người dân nước ta liên tục theo dõi các tin tức cập nhật về dịch bệnh này nhiều lần mỗi ngày (65%) với top 3 nguồn thông tin là truyền thông mạng xã hội (82%), tin nhắn từ Bộ Y tế (79%) và tin tức trên ti vi (78%) [11].

Chính vì vậy, Viện đã kết hợp các hoạt động truyền thông về phòng chống dịch nói chung và huy động, kêu gọi hiến máu nói

riêng… Hai ca khúc về cuộc chiến chống COVID-19 của nước ta được truyền thông quốc tế đánh giá cao là "Ghen Cô Vy" và "Việt Nam ơi – Đánh bay COVID" cũng được nhân viên của Viện dàn dựng, sáng tạo đưa vào các hình ảnh, thông điệp về hiến máu.

Bên cạnh đó, hầu hết các cơ sở truyền máu đều chủ động, tích cực phát thông điệp cùng lúc ở nhiều nơi đã giúp thông tin về hiến máu được lan tỏa, tạo độ phủ tốt.

7. Sử dụng các nguồn lực khác để huy động hiến máu

❖ **Tin nhắn SMS**

Tin nhắn thương hiệu (sử dụng brandname VIENHHTMTW) không phải là cách làm mới nhưng đã được phát huy tác dụng trong các chiến dịch huy động người hiến máu vào thời điểm dịch COVID-19.

Trong tháng 3, 7, và 8/2020, các chiến dịch của Viện đã gửi 22.741 SMS mời hiến máu đến người hiến máu đủ điều kiện hiến máu nhắc lại tại 91 điểm hiến máu (cả Hà Nội và ngoại tỉnh). Riêng tháng 3, chỉ mời người hiến máu nhắc lại nhóm O và A qua SMS.

Tỷ lệ người hiến máu nhận SMS và đến hiến máu tháng 3 đạt 8,95%, tháng 7 đạt 19,1% và tháng 8 đạt 17,8%. Thời điểm tháng 3, chỉ có 7/43 điểm hiến máu đã gửi SMS có trên 30% người nhận được SMS đến hiến máu nhắc lại thì tháng 8, con số này là 13/42 điểm.

❖ **Gọi điện mời người hiến máu (tele recruitment)**

Từ tổng đài chăm sóc khách hàng (số 0976990066), các chiến dịch gọi điện được thực hiện vào các tháng 2, 3, 4 và cao điểm là tháng 8/2020.

Trong tháng 8, nhiều chiến dịch gọi điện rất hiệu quả như: xã Phú Sơn - Ba Vì (gọi 156 cuộc, tỷ lệ đồng ý đến hiến máu đạt 82,8%, kết quả tiếp nhận máu đạt 192 đơn vị so với dự kiến chỉ tiêu là 100 đơn vị), huyện Mê Linh (gọi 74 cuộc, tỷ lệ đồng ý đến hiến máu đạt 88,1%, kết quả tiếp nhận máu đạt 162/100), xã Sơn Đà – Ba Vì (gọi 88 cuộc, tỷ lệ đồng ý đến HM đạt 71,5%, kết quả tiếp nhận máu đạt 100/80), tỉnh Bắc Giang (gọi 354 cuộc, tỷ lệ đồng ý đến HM đạt 57,4%, kết quả tiếp nhận máu đạt 316/200), mời những người đã từng hiến máu tại Viện (gọi 1.417 cuộc, tỷ lệ đồng ý đến hiến máu đạt 56,2%).

❖ **Gửi mail mời hiến máu**

Chiến dịch gửi email mời hiến máu khẩn cấp cũng đã được Viện gửi tới 1.051 người hiến máu. Một số nội dung thông điệp được bổ sung, đưa vào email bao gồm: điểm hiến máu tại Viện an toàn (sau khi phát hiện bệnh nhân 237), nhắc nhở người hiến máu tăng cường thực hiện các biện pháp phòng dịch khi đến hiến máu, thông tin về các biện pháp phòng dịch, phân luồng, kiểm soát thân nhiệt... đang được triển khai.

❖ **Ứng dụng di động "Hiến máu"**

Với việc đưa vào sử dụng ứng dụng di động "Hiến máu" từ cuối năm 2019 và tăng cường quảng bá, giới thiệu, phổ biến tới người hiến máu từ đầu năm 2020, ứng dụng đã phát huy hiệu quả khi dịch bệnh xảy ra.

Bên cạnh việc có thể theo dõi lịch sử hiến máu, cập nhật hành trình đơn vị máu sau mỗi lần hiến, người hiến máu có thể dễ dàng tìm kiếm địa điểm hiến máu và đăng ký hiến máu/đặt lịch hẹn trước qua ứng dụng. Nhờ vậy giảm thời gian chờ đợi, giảm tập trung đông người tại điểm hiến máu.

Bằng những biện pháp truyền thông tích cực, hiệu quả, đồng thời tận dụng những yếu tố mang tính thời cơ, công tác huy động nguồn người hiến máu an toàn trong giai

đoạn dịch COVID-19 đã cho những kết quả nhất định, là cơ sở để hướng đến hoạt động hiến máu ngày càng chất lượng, hiệu quả, bền vững.

- Trong 3 tháng (01/02 – 30/4), Viện đã tiếp nhận được 74.968 đơn vị máu, trong đó 78,4% lượng máu tiếp nhận là thể tích 350ml trở lên; 85% tiếp nhận được tại Hà Nội (62.218 đơn vị máu). Cơ cấu người hiến máu thay đổi quan trọng tích cực: 55% lượng máu tiếp nhận tại Hà Nội là từ các cơ quan, doanh nghiệp, tổ chức xã hội (trung bình lượng máu tiếp nhận mỗi tháng ở các cơ quan này tăng 3,42 lần so với cùng kỳ 2019); 45% người hiến máu trong độ tuổi 25 – 35 (tỷ lệ này ở cùng kỳ năm 2019 chỉ có 29%).

- Nhờ kêu gọi mà trong 11 ngày sau Tết (31/1 đến 10/02), Viện đã tiếp nhận 10.643 đơn vị máu. Cùng thời điểm sau Tết năm ngoái, trong 11 ngày (từ 11 – 21/02/2019), Viện chỉ tiếp nhận được 3.393 đơn vị máu. Cả tháng 2 cũng tiếp nhận được hơn 34.000 đơn vị, khác với tháng 2 hằng năm thường tiếp nhận thấp nhất do kỳ nghỉ Tết (tháng 2/2019 chỉ tiếp nhận được 17.800 đơn vị máu).

V. NHỮNG KINH NGHIỆM THU ĐƯỢC

1. Chủ động trong tổ chức hoạt động truyền thông và tiếp nhận máu

Thành công trong công tác truyền thông nhằm đảm bảo nguồn người hiến máu an toàn trong dịch COVID-19 thể hiện sự chủ động của Viện trong ứng phó với diễn biến của dịch bệnh và ứng phó với tình hình tiếp nhận và cung cấp máu thay đổi từng ngày, từng giai đoạn.

Sự chủ động này dựa trên tích lũy kinh nghiệm nhiều năm của các cán bộ đã gắn bó với các hoạt động truyền thông, quan hệ công chúng trong vận động hiến máu tình nguyện và việc tổ chức hiệu quả, hợp lý, chuyên nghiệp hơn sau khi Viện thành lập 2 đơn vị mới trong năm 2019: phòng Truyền thông – Giáo dục sức khỏe và phòng Quan hệ công chúng (trực thuộc Trung tâm Máu quốc gia).

Bên cạnh đó, nhờ những kinh nghiệm quý báu trong tổ chức các chiến dịch, sự kiện hiến máu lớn, xây dựng ngân hàng máu sống cho vùng sâu, vùng xa, hải đảo, Viện đã có sự chuẩn bị rất tốt và rất đầy đủ mọi điều kiện để luôn sẵn sàng tiếp nhận lượng lớn người hiến máu một cách an toàn sau khi đã làm tốt truyền thông.

2. Xây dựng phương thức truyền thông hợp lý và hiệu quả

Công tác truyền thông huy động người hiến máu đã được triển khai đúng thông điệp theo từng giai đoạn, lựa chọn thời điểm phát tin hiệu quả, tạo hiệu ứng trên toàn quốc, ưu tiên kênh truyền thông chính thống, tận dụng ưu thế của mạng xã hội, phát huy lợi thế quan hệ báo chí.

Đồng thời, các thông điệp, biện pháp, chiến lược cụ thể được điều chỉnh linh hoạt, phù hợp với xu hướng như: Hiến máu an toàn – Đừng ngại COVID, Ở nhà là yêu Tổ quốc – Đi hiến máu là yêu đồng bào, Bạn vẫn đẹp khi đeo khẩu trang và càng đẹp hơn khi hiến máu…

3. Luôn duy trì mối quan hệ mật thiết với các cơ quan truyền thông, các phóng viên, người nổi tiếng và những người hiến máu tích cực

Chính các đối tượng này có thể trở thành "cộng sự" và người đồng hành tin cậy đối với các cơ sở truyền máu, nhất là vào những thời điểm khó khăn nhất.

Bằng sự chia sẻ và thấu hiểu, dựa trên mối quan hệ gắn bó với Viện, các phóng viên, người nổi tiếng, người hiến máu tích cực vừa

trực tiếp hiến máu, vừa lan tỏa hình ảnh của mình, vừa quảng bá rộng rãi thông điệp theo ý muốn của cơ sở truyền máu.

Đây cũng là minh chứng rõ nét nhất cho "sức mạnh đại đoàn kết dân tộc" để nhanh chóng ứng phó với tình hình thiếu máu.

VI. KẾT LUẬN

Đại dịch COVID-19 đã tạo ra những thách thức chưa từng có đối với công tác chăm sóc sức khỏe toàn cầu; tình trạng khan hiếm máu theo đó cũng bị ảnh hưởng ở nước ta và hầu hết các nước trên thế giới.

Nhờ những chiến lược lãnh đạo hiệu quả và hành động quyết liệt, Việt Nam đã thành công trong công tác phòng, chống dịch, khống chế dịch cũng như công tác huy động đảm bảo đủ máu an toàn cho điều trị. Bài học về huy động sức dân, huy động truyền thông toàn dân đã phát huy hiệu quả ở cả 2 cuộc vận động: toàn dân chống dịch và toàn dân hiến máu.

Trong đó, những biện pháp truyền thông chủ động, linh hoạt, được thực hiện với tinh thần đoàn kết, vì mục tiêu chung từ nhiều cơ sở truyền máu và sự ủng hộ, vào cuộc của hệ thống chính trị, các ngành đoàn thể, các cá nhân…. đã giúp duy trì ổn định lượng người hiến máu trong suốt mùa dịch, góp phần đảm bảo hiến máu an toàn nói riêng và đảm bảo an toàn truyền máu nói chung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Wenjuan Han Yongjun Wang, Lingling Pan, Cuier Wang, Yan Liu, Wei Hu, Huapin Zhou, Xiaofan Zheng (2020).** Impact of COVID-19 on blood centres in Zhejiang province China. Vox Sanguinis, 115, 502 - 506.
2. **Amar Ibrahim Omer Yahia (2020).** Management of blood supply and demand during the COVID-19 pandemic in King Abdullah Hospital, Bisha, Saudi Arabia. Transfusion and Apheresis Science, 2020 Jun 4: 102836.
3. **A. Kusum M. Raturi (2020).** The blood supply management amid the COVID-19 outbreak. Transfusion Clinique et Biologique, 27(3), 147 - 151.
4. **Anonymous (2020).** Blood Donations Urged as Blood Supplies Decline Amid Coronavirus Concerns.
5. **Faruk Zorlu (2020).** World facing blood shortages due to COVID-19 pandemic.
6. **Manish Raturi Kamal Kant Sahu, Ahmad Daniyal Siddiqui and Jan Cernyc (2020).** "Because Every Drop Counts": Blood donation during the COVID-19 Pandemic. Transfusion Clinique et Biologique, 27 (3), 105 - 108.
7. **Mario Mastroianno Elvira Grandone, Antonella Caroli, and Angelo Ostuni (2020).** Blood supply and transfusion support in southern Italy: findings during the first four weeks of the SARS-CoV-2 pandemic. Blood Transfusion, May 18(3), 230 - 232.
8. **Saeed Mohammadi Seyed Morteza Tabatabaei Yazdi Peyman Eshghi Amir Hossein Norooznezhad (2020).** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and decrease in blood donation: experience of Iranian Blood Transfusion Organization (IBTO). Vox Sanguinis, 12930 1 - 2.
9. **Akhlaaq Wazeer Usman Waheed, et al (2020).** Effectiveness of WhatsApp for blood donor mobilization campaigns during COVID-19 pandemic. ISBT Science Series, Vox. 12572, 1 - 3.
10. **Anonymous (April 2020).** Coronavirus Research. GlobalWebIndex, Wave 2.
11. **Vietnam Nielsen (2020)**. Kết quả khảo sát từ Nielsen: COVID-19 đang ảnh hưởng thế nào đến người Việt Nam?.

PHẦN II: HUYẾT HỌC LÂM SÀNG

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ BEACOPP TIÊU CHUẨN TRONG ĐIỀU TRỊ U LYMPHO HODGKIN TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW TỪ 1/2015 ĐẾN 12/2019

Vũ Đức Bình, Nguyễn Lan Phương, Khúc Thị Mỹ Hạnh, Lê Quang Chiêm, Nguyễn Thị Thùy Linh, Bạch Quốc Khánh(*)

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị u lympho Hodgkin bằng phác đồ BEACOPP tiêu chuẩn tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương. Một số tác dụng phụ của phác đồ BEACOPP tiêu chuẩn trong quá trình điều trị.

Đối tượng và phương pháp: mô tả cắt ngang có hồi cứu và tiến cứu nhóm bệnh nhân chẩn đoán u lympho Hodgkin lần đầu theo WHO 2008 (trừ thể nốt ưu thế lymphocyt) tuổi từ 16-60 được điều trị phác đồ BEACOPP tiêu chuẩn tại Viện Huyết học-Truyền máu TW từ 1/2015- 12/2019 có theo dõi thời gian sống đến 7/2020.

Kết quả: Tuổi trung bình là 29 tuổi, độ tuổi từ 20-44 chiếm tỷ lệ cao nhất là 65,6%. Tỷ lệ nam : nữ là 1:1. Triệu chứng lâm sàng lúc chẩn đoán có hạch ngoại vi là 93,8%, hội chứng "B" là 50%. Hạch đầu- mặt- cổ chiếm tỷ lệ cao nhất là 90,6%. Bệnh nhân giai đoạn 4 chiếm 43,7%. Điểm tiên lượng IPS 0-3 chiếm 81,3%. U lympho Hodgkin thể xơ nốt (56,3%). Tỷ lệ đáp ứng sau 2 chu kì chủ yếu là đáp ứng một phần chiếm 75%. Sau 6 chu kì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 55,5% và có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân giai đoạn 3 và giai đoạn 4; p<0,05. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 36,3 ± 3,9 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 47,6 ± 2,2 tháng. PFS tại thời điểm 48 tháng là 59,9% và OS tại thời điểm 48 tháng là 86,5%. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 24 tháng với nhóm IPS 0-3 điểm là 79,9% cao hơn nhóm IPS 4-7 điểm là 25%; p<0,05. Độc tính về huyết học độ 3-4 với giảm bạch cầu chung là 75%, giảm bạch cầu trung tính là 62,5%. Độc tính ngoài huyết học độ 3-4 là rụng tóc chiếm 56,3%, nôn, buồn nôn chiếm 40,6%. Chưa gặp trường hợp nào ung thư thứ phát, vấn đề về tim mạch sau điều trị.

Từ khóa: U lympho Hodgkin, BEACOPP

SUMMARY

Objective: Evaluation of treatment efficacy of Hodgkin lymphoma with BEACOPP baseline regimen at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. Some side effects of the standard BEACOPP regimen during treatment.

Patients and methods: We identified all patients age ≥ 16 years newly diagnosed with Classical Hodgkin lymphoma were a clinical stage III to IV, treated with BEACOPP baseline regimen at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from January 2015 to December 2019, with follow-up through 7/2020.

Results and Conclusions: The average age was 29 years old, the age between 20 to 44 for the highest rate of 65,6%. The sex ration is males to females (1:1). Head, neck lymph nodes is

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Đức Bình
Email: vuducbinh@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 24/9/2020
Ngày duyệt bài: 13/10/2020

90,6%. Most of the patients (56,3%) had a nodular sclerosis subtype of HL. Twenty-six patients (81,3%) had IPS 0-3. Fourteen patients (43,7%) presented with stage 4 disease. Complete response was 55,5%. Four-year PFS and OS were 59,9% and 86,5%. There was a difference in the rate of complete response between stage 3 and stage 4 patients; p<0,05. Two-year PFS with IPS 0-3 (79.9%) is higher than the IPS 4-7(25%); p<0,05. Neutropenia of III-IV degree was detected in 62,5%. Alopecia of 3-4 degree in 56,3%.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý U lympho ác tính là nhóm bệnh lý ác tính của tổ chức lympho, có thể là tại hạch hoặc ngoài hạch bao gồm 2 nhóm bệnh chính: u lympho Hodgkin và u lympho không Hodgkin. Tại Mỹ, u lympho Hodgkin chiếm khoảng 10% số ca chẩn đoán mới trong nhóm u lympho [1]. Theo Globocan năm 2018 trên thế giới có khoảng 79990 ca mắc mới trong đó Việt Nam có 731 ca, tỷ lệ nam: nữ là 1,1:0,8; xếp hàng thứ 23 trong những ung thư hay gặp [2]. U lympho Hodgkin gặp ở mọi lứa tuổi, độ tuổi phát hiện thường từ 25-34 tuổi [3]. Nam có xu hướng mắc bệnh nhiều hơn nữ. Ở Việt Nam, theo ghi nhận của Nguyễn Bá Đức và cộng sự tỷ lệ mắc U lympho Hodgkin ở nam là 1,2/100000 dân, ở nữ 0,6/100000 và đứng thứ 10 trong các loại ung thư hay gặp [4].

U lympho Hodgkin có thể được điều trị bằng xạ trị, hóa trị và ghép tế bào gốc. Việc lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh và các yếu tố nguy cơ. Phác đồ BEACOPP được sử dụng nhiều để điều trị cho những bệnh nhân chẩn đoán u lympho Hodgkin cổ điển từ giai đoạn II trở lên, trẻ tuổi [5]. Nhằm nâng cao hiệu quả điều trị chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "Đánh giá hiệu quả điều trị U lympho Hodgkin bằng phác đồ BEACOPP tiêu chuẩn tại Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương" với 2 mục tiêu:

- *Đánh giá hiệu quả điều trị U lympho Hodgkin bằng phác đồ BEACOPP tiêu chuẩn tại Viện Huyết học -Truyền máu Trung ương.*
- *Đánh giá một số tác dụng phụ của phác đồ BEACOPP tiêu chuẩn trong quá trình điều trị.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

32 bệnh nhân chẩn đoán U lympho Hodgkin lần đầu theo WHO 2008 (trừ thể U lympho Hodgkin thể nốt ưu thế lymphocyt) điều trị phác đồ BEACOPP tiêu chuẩn tại Viện huyết học truyền máu Trung ương từ 1/2015 đến 12/2019 và theo dõi thời gian sống đến 7/2020. Tuổi từ 16- 60 tuổi, tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có hồi cứu và tiến cứu.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu: bệnh nhân được chẩn đoán theo

❖ Phân loại thể bệnh (dựa mô bệnh học) theo WHO năm 2008 [6]

❖ Phân loại giai đoạn theo Ann- Arbor 1970:

❖ Điểm tiên lượng IPS (NCCN 2014) [7]

❖ Phác đồ điều trị: BEACOPP tiêu chuẩn mỗi 21 ngày điều trị 6 chu kì .

Cyclophosphamid 650mg/m^2 N1, IV

Doxorubicin 25mg/m^2, N1, IV

Etoposid 100mg/m^2, N1-3, IV

Procarbazine 100mg/m^2, N1-7, PO

Prednisolon 40mg/m^2, N1-14, PO

Vincristin 1,4mg/m^2, N8, IV (tối đa 2mg)

Bleomycin 10UI/m^2, N8, IV

❖ Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo Lugano [8]

❖ Xác định thời gian sống thêm:

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) tính từ thời điểm bắt đầu điều trị phác đồ BEACOPP đến khi bệnh tiến triển hoặc kết thúc nghiên cứu (7/2020)

Thời gian sống thêm toàn bộ tính từ thời điểm bắt đầu điều trị phác đồ BEACOPP đến khi bệnh nhân tử vong hoặc kết thúc nghiên cứu (7/2020).

❖ Độc tính huyết học và ngoài huyết học theo bảng độc tính của WHO

2.3. Xử lí số liệu

Xử lí số liệu trên phần mềm thống kê SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

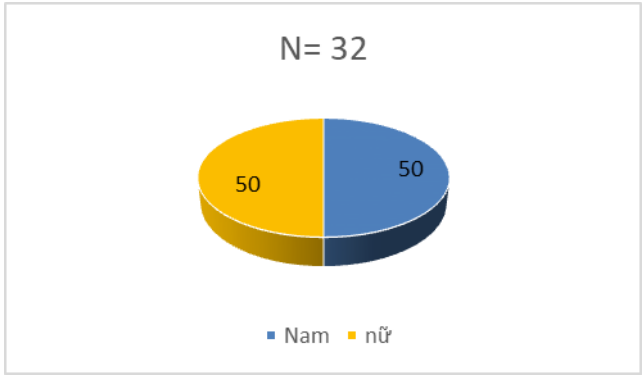
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng tham gia nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm tuổi và giới

Bảng 3.1. *Đặc điểm về tuổi*

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	**<20**	6	18,8
	20-44	21	**65,6**
	45-60	5	15,6
Tổng		32	**100**
Tuổi trung bình		27,9 ± 10,9 tuổi (17 - 54 tuổi)	

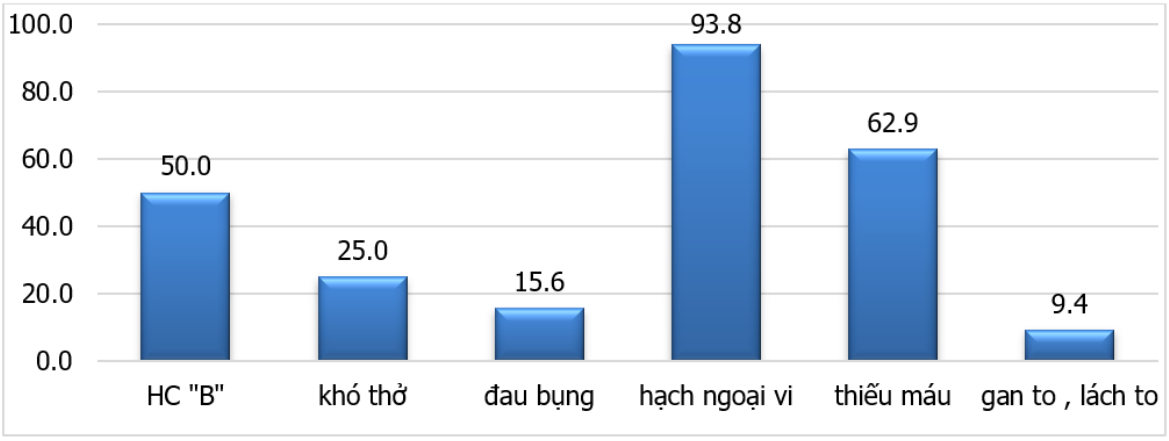
Nhận xét: Tuổi trung bình là 27,9 tuổi, nhỏ nhất là 17, lớn nhất là 54 tuổi. Độ tuổi từ 20-44 chiếm tỷ lệ cao nhất là 65,6 %.



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm về giới

Nhận xét: Tỷ lệ nam: nữ = 1:1

3.1.2. Triệu chứng lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán



Biểu đồ 3.2. Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân lúc chẩn đoán

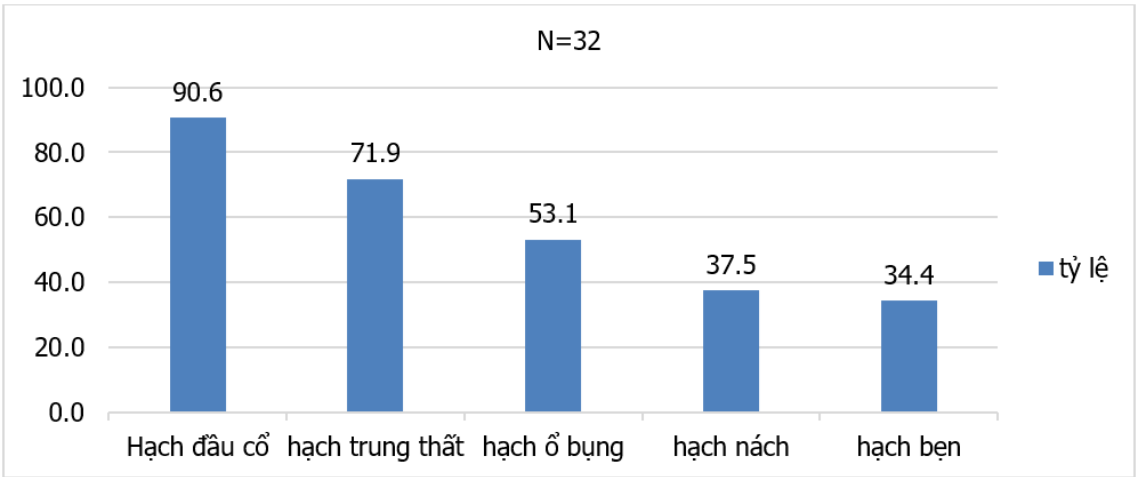
Nhận xét: hạch ngoại vi hay gặp nhất là 93,8%; thiếu máu là 62,9%; hội chứng "B" (sốt, mệt mỏi, gầy sút cân) là 50%. Ít gặp hơn như khó thở là 25%, đau bụng là 15,6%; gan, lách to là 9,4%.

3.1.3. Các vị trí tổn thương

Bảng 3.2. *Các vị trí tổn thương*

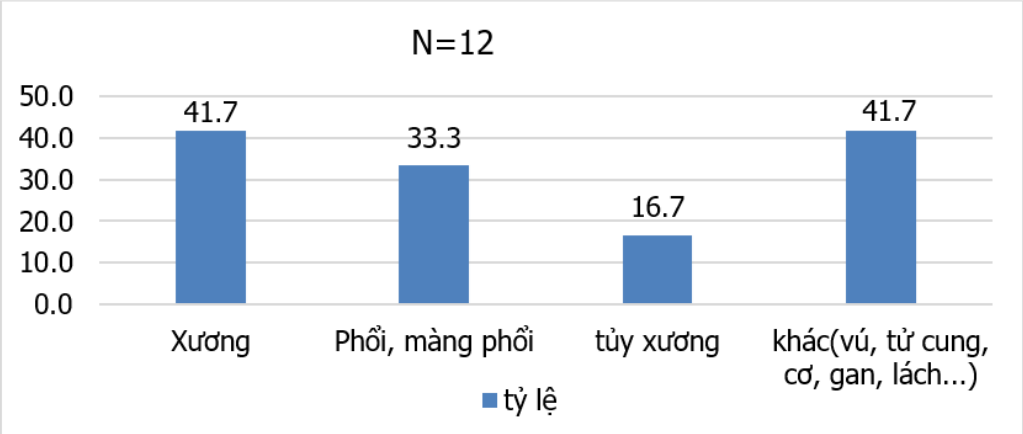
	Số bệnh nhân (n)	**Tỷ lệ (%)**
Tổn thương tại hạch đơn thuần	20	**62,5**
Tổn thương tại hạch kèm ngoài hạch	12	37,5
Tổn thương ngoài hạch đơn thuần	0	0
Tổng	32	**100**

Nhận xét: Trong 32 bệnh nhân, tỷ lệ tổn thương tại hạch đơn thuần là 62,5%; tổn thương tại hạch kèm ngoài hạch là 37,5%; không có tổn thương ngoài hạch đơn thuần



Biểu đồ 3.3. Các vị trí tổn thương tại hạch

Nhận xét: Tỷ lệ hạch đầu cổ chiếm tỷ lệ cao nhất là 90,6%; sau đó đến hạch trung thất 71,9%; hạch ổ bụng 53,1%; hạch nách 37,5%; hạch bẹn 34,4%.



Biểu đồ 3.4. Các vị trí tổn thương ngoài hạch

Nhận xét: Trong 12 bệnh nhân có tổn thương ngoài hạch kèm tại hạch, có bệnh nhân nhân có tổn thương 1 vị trí ngoài hạch, có bệnh nhân tổn thương nhiều vị trí ngoại hạch. Tổn thương xương (CSTL, xương chậu, xương hàm mặt) chiếm 41,7%; phổi và màng phổi chiếm 33,3%, tủy xương chiếm 16,7%; các vị trí khác (vú, tử cung, cơ…) chiếm 41,7%.

3.1.4. Đặc điểm mô bệnh học, tủy xương, giai đoạn bệnh và điểm tiên lượng (IPS)

Bảng 3.3. *Phân bố thể bệnh theo xếp loại của WHO 2008*

Thể bệnh	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Thể giàu lympho	1	3,1
Thể xơ nốt	18	**56,3**
Thể hỗn hợp tế bào	13	40,6
Thể mất / nghèo lympho	0	0
Tổng	32	**100**

Nhận xét: Tỷ lệ U lympho Hodgkin thể xơ nốt chiếm tỷ lệ cao nhất 56,3%; sau đó là U lympho Hodgkin thể hỗn hợp tế bào chiếm 40,6%; U lympho Hodgkin giàu lympho 3,1%. Không gặp trường hợp nào là U lympho Hodgkin thể mất/ nghèo lympho bào.

Bảng 3.4. *Đặc điểm xâm lấn tủy xương, giai đoạn bệnh, điểm tiên lượng (IPS).*

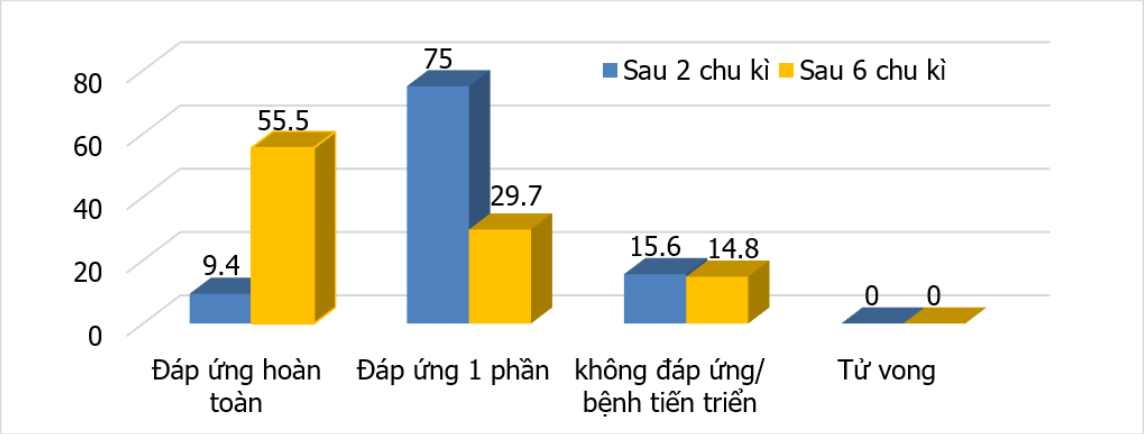
Đặc điểm		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Xâm lấn tủy (N=32)	**có**	3	9,4
	không	29	**90,6**
Giai đoạn bệnh (N=32)	**3**	18	**56,3**
	4	14	43,7
IPS (N=32)	**0-3**	26	**81,3**
	4-7	6	18,7

Nhận xét: - Tỷ lệ xâm lấn tủy xương là 9,4%.

- Tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn 3 chiếm cao hơn là 56,3%
- Tiên lượng IPS 0-3 chiếm 81,3%.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị

3.2.1. Tỉ lệ đáp ứng sau điều trị



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ đáp ứng chung sau điều trị

Nhận xét: Trong 32 bệnh nhân, tỷ lệ đáp ứng sau 2 chu kì chủ yếu là đáp ứng một phần chiếm 75%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 9,4%. Có 5 bệnh nhân lui bệnh hoặc không tiến triển chiếm 15,6%. Không có bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị. 27 bệnh nhân có đáp ứng tiếp tục điều trị đủ 6 chu kì, tỷ lệ đáp ứng cao nhất là lui bệnh hoàn toàn chiếm 55,5%; đáp ứng một phần chiếm 29,7%; không lui bệnh hoặc bệnh tiến triển 14,8%; không có trường hợp nào tử vong.

3.2.2. Đáp ứng điều trị theo tuổi, giai đoạn bệnh, IPS.

Bảng 3.5. *Đáp ứng điều trị theo tuổi, giai đoạn bệnh, IPS*

		LBHT sau điều trị (6 chu kì) (N=27)		p
		Số bệnh nhân	%	
Tuổi	**>45 (n=5)**	3	60	p=0,98
	<45 (n=22)	12	54,5	
Giai đoan bệnh	**Giai đoạn 3 (n=16)**	12	**75**	**p=0,016**
	Giai đoạn 4 (n=11)	3	**27,3**	
IPS	**0-3 (n=23)**	13	56,5	p=0,24
	4-7 (n=4)	2	50	

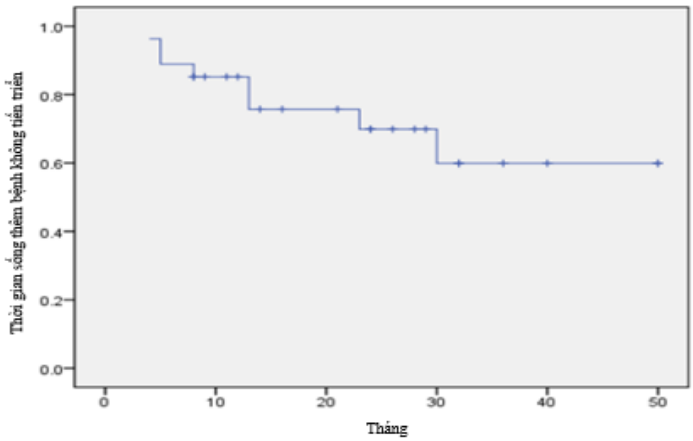
Nhận xét: Trong 27 bệnh nhân được điều trị hết 6 chu kì, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị 6 chu kì ở giai đoạn 3 là 75%, giai đoạn 4 là 27,3%; với p<0,05 có ý nghĩ thống kê. Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm bệnh nhân trên 45 tuổi (60%) và dưới 45 tuổi (54,5%), nhóm IPS (0-3) là 56,5% và nhóm IPS(4-7) là 50% với p > 0,05.

3.3.3. Thời gian sống thêm của bệnh nhân.

3.3.3.1. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) (kaplan-meier)

Bảng 3.6. *Ước tính thời gian sống thêm bệnh không tiến triển*

Sống thêm bệnh không tiến triển	36 tháng
Số bệnh nhân tiến triển tích lũy	8
Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển	59,9
Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển	Chưa tính được
Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển	36,3 ± 3,9



Biểu đồ 3.6. Ước tính thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tích lũy sau 36 tháng là 59,9%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 36,3 ± 3,9 tháng(bảng 3.6 và biểu đồ 3.6).

3.3.3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) theo Kaplan Meier

Bảng 3.7. *Ước tính thời gian sống thêm toàn bộ*

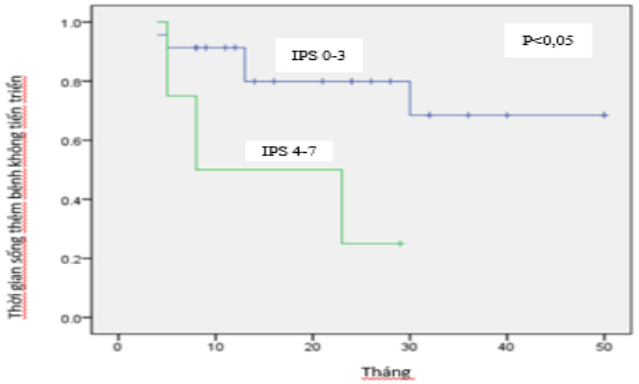
Sống thêm toàn bộ tại các thời điểm	36 tháng
Số bệnh nhân tử vong tích lũy	2
Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tích lũy	86,5
Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ	Chưa tính được
Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình	47,6 ± 2,2

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 36 tháng là 86,5% với trung vị thời gian sống thêm toàn bộ chưa ước tính được. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 47,6 ± 2,2 tháng.

3.3.3.3. Mối liên quan giữa IPS và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)

Bảng 3.8. *Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) theo IPS*

	PFS (24 tháng)	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình
IPS 0-3	**79,9%**	39,5 ± 4,0
IPS 4-7	25%	16,3 ± 5,0



Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo IPS

Nhận xét: Theo bảng 3.8 và biểu đồ 3.7, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 24 tháng với nhóm IPS 0-3 là 79,9% cao hơn nhóm IPS 4-7 là 25%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình của nhóm IPS 0-3 là 39,5 tháng; của nhóm IPS 4-7 là 16,3 tháng.

3.3. Độc tính

3.3.1. Độc tính huyết học

Bảng 3.9. *Thay đổi chỉ số huyết học sau điều trị hóa chất*

Chỉ số huyết học	Độ 3-4 (n)	Tỷ lệ (%)
Giảm bạch cầu	24	**75**
Giảm bạch cầu trung tính	20	**62,5**
Thiêu máu	9	28,1
Giảm tiểu cầu	7	15,6

Nhận xét: Sau 6 chu kì độc tính về huyết học độ 3-4 với giảm bạch cầu chung là 75%, giảm bạch cầu trung tính là 62,5%, thiếu máu là 28,1%, giảm tiểu cầu là 15,6%.

3.3.2. Độc tính ngoài huyết học.

Bảng 3.10. *Các biểu hiện tác dụng phụ hay gặp sau điều trị*

Độc tính ngoài huyết học	Độ 3-4 (n)	%
Nôn, buồn nôn	13	**40,6**
Sốt, rét run sau truyền bleomycin	2	6,3
Rụng tóc	18	**56,3**
Viêm phổi	2	6,3
Tim mạch	0	0
Ung thư thứ phát	0	0

Nhận xét: Độc tính ngoài huyết học gặp nhiều nhất là rụng tóc chiếm 56,3%, nôn, buồn nôn chiếm 40,6%, ngoài ra có gặp viêm phổi chiếm 6,3%, sốt rét run sau truyền bleomycin chiếm 6,3%. Không có trường hợp nào ung thư thứ phát, vấn đề về tim mạch sau điều trị.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

Tuổi trung bình là 29 tuổi, nhỏ nhất là 17, lớn nhất là 54 tuổi. Độ tuổi từ 20-44 chiếm tỷ lệ cao nhất là 65,6%. Tỷ lệ Nam: nữ là 1:1. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Mournier (2014) trên 150 bệnh nhân, tuổi trung bình là 28, nam giới là 50% [9]. Trong 32 bệnh nhân, triệu chứng lâm sàng lúc chẩn đoán hay gặp hạch ngoại vi là 93,8%; hội chứng "B" (sốt, mệt mỏi, gầy sút cân) là 50%, ít gặp hơn như khó thở là 25%, đau bụng là 15,6%; gan, lách to là 9,4%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Waseem (2008) bệnh nhân có hội chứng 'B'(50%), bệnh nhân có lách to (23%), khó thở (20%) [10]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Bá Đức (1995) trên 151 bệnh nhân có 97% bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng đầu tiên là hạch to bất thường [4]. Trong 32 bệnh nhân, tỷ lệ tổn thương tại hạch đơn thuần là 62,5%, tổn thương ngoài hạch kèm tổn thương tại hạch chiếm 37,5%, không có tổn thương ngoài hạch đơn thuần. Tỷ lệ hạch đầu cổ chiếm tỷ lệ cao nhất là 90,6%, sau đó đến hạch trung thất 71,9%, hạch ổ bụng 53,1%; hạch nách 37,5%; hạch bẹn 34,4%. Kết quả này cao hơn của Nguyễn Tuyết Mai (2007)

là 80% hạch bất thường vùng đầu cổ, 34% bệnh nhân có hội chứng 'B" điều này có thể do bệnh nhân của chúng tôi thường đi khám khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng như nổi hạch vùng đầu cổ, các triệu chứng toàn thân như mệt mỏi, sốt không rõ nguyên nhân, sút cân [4] [11]. Có 12 bệnh nhân có tổn thương tại hạch kèm ngoài hạch tại một vị trí hoặc nhiều vị trí. Tổn thương xương (CSTL, xương chậu, xương hàm mặt) chiếm 41,7%; phổi và màng phổi chiếm 33,3%, tủy xương chiếm 16,7%; các vị trí khác (vú, tử cung, cơ, gan, lách…) chiếm 41,7%. Kết quả của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của B.Deau (2015) tổn thương phổi chiếm 16%, tổn thương xương 13%, tủy xương 2% [12].

Xét nghiệm huyết tủy đồ và sinh thiết tủy xương cho biết tình trạng xâm lấn tủy xương để chẩn đoán phân biệt với các bệnh máu ác tính khác, đồng thời là yếu tố để xếp loại giai đoạn 4. Trong nghiên cứu này, có 3 bệnh nhân xâm lấn tủy chiếm 9,4%. Xâm lấn tủy xương ít gặp trong bệnh Hodgkin, tỉ lệ bệnh nhân có xâm lấn tủy xương chiếm 2-32%, trung bình là 10% và được coi là yếu tố tiên lượng xấu. Theo nghiên cứu của Chauhan K (2016) trên 49 bệnh nhân có 9 bệnh nhân có xâm lấn tủy (18%) [13]. Có nhiều nghiên cứu so sánh hiệu quả điều trị giữa phác đồ ABVD và phác đồ BEACOPP cho thấy đáp ứng hoàn toàn, thời gian sống thêm của phác đồ BEACOPP cao hơn, tuy nhiên độc tính về huyết học và ngoài huyết học của phác đồ BEACOPP cao hơn. Điều trị u lympho Hodgkin cần phải cân nhắc giữa hiệu quả điều trị và độc tính do đó phác đồ BEACOPPP dành điều trị cho những bệnh nhân nhóm nguy cơ cao, trẻ tuổi ở giai đoạn 3-4 hoặc giai đoạn 2 có hạch to >10cm. Nghiên cứu của chúng tôi điều trị phác đồ BEACOPP cho những bệnh nhân giai đoạn 3 trở lên trong đó tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn 3 chiếm cao hơn là 56,3%; bệnh nhân giai đoạn 4 là 43,7%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Volker Diehl (2003) trên 469 bệnh nhân nhóm nguy cơ cao điều trị phác đồ BEACOPP tiêu chuẩn có 35% bệnh giai đoạn 4 [14]. Tiên lượng bệnh dựa trên thang điểm quốc tế (IPS) kết quả chủ yếu là bệnh nhân có IPS 0-3 chiếm 81,3%, tương tự kết quả của Qin Wang (2016) trên 208 bệnh nhân tại Trung Quốc tỷ lệ IPS 0-3 là 82,2% [15]; nghiên cứu của Massimo (2009) trong 98 bệnh nhân tỷ lệ IPS 0-3 là 82% [16].

Theo xếp loại của WHO trong bệnh u lympho Hodgkin có khoảng 95% bệnh nhân thuộc nhóm u lympho Hodgkin cổ điển gồm 4 thể: xơ nốt, hỗn hợp tế bào, giàu lympho bào, giảm/ mất lympho bào. U lympho Hodgkin không cổ điển (u lympho Hodgkin thể nốt ưu thế lymphocyt) gặp khoảng 5% và được điều trị như u lympho không Hodgkin. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ u lympho Hodgkin thể xơ nốt chiếm tỷ lệ cao nhất 56,3%; sau đó là thể hỗn hợp tế bào là 40,6%; thể giàu lympho là 3,1%. Không gặp trường hợp nào là u lympho Hodgkin thể mất/ nghèo lympho bào. Kết quả này tương tự kết quả của Volker Diehl (2003) thể xơ nốt chiếm 64% [14].

4.2. Đánh giá hiệu quả phác đồ BEACOPP trong điều trị U lympho Hodgkin

PET- CT là phương pháp chẩn đoán hình ảnh cho phép đánh giá toàn bộ tổn thương từ đỉnh đầu đến 1/3 trên xương đùi, kể cả các tổn thương thâm nhiễm trong xương mà chụp bằng phương pháp CT scan thông thường không thể đánh giá hết được. Thời điểm đánh giá đáp ứng điều trị là sau 2 chu kì và 6 chu kì theo hướng dẫn của NCCN (2014). Hầu hết bệnh nhân được chụp PET-

CT trước điều trị để đánh giá toàn bộ tổn thương, sau điều trị bệnh nhân được chụp CT- scan và sinh thiết tủy xương, và đánh giá mức độ đáp ứng dựa theo LUGANO (2014). Trong 32 bệnh nhân, sau 2 chu kì tỷ lệ đáp ứng một phần là 75%, có 5/32 bệnh nhân (15,6%) không lui bệnh hoặc bệnh tiến triển chuyển điều trị phác đồ hàng hai, không có bệnh nhân nào tử vong trong quá trình điều trị. 27 bệnh nhân điều trị đủ 6 chu kì, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tăng từ 9,4% lên 55,5%; đáp ứng một phần là 29,7%; không lui bệnh hoặc bệnh tiến triển là 14,8%; không có bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Volker Diehl (2003) đáp ứng hoàn toàn sau kết thúc điều trị là 88% [14].Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân giai đoạn 3 và nhóm bệnh nhân giai đoạn 4 ($p<0,05$), như vậy khi bệnh lan tràn đến các cơ quan trong cơ thể (xương, tủy xương, phổi, gan…) đáp ứng với điều trị kém hơn so với bệnh chưa di căn đến các cơ quan.

Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tích lũy (PFS) tại thời điểm 36 tháng là 59,9%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 36,3 ± 3,9 tháng. Kết quả thấp hơn so với nghiên cứu của Volker Diehl (2007) với PFS 5 năm là 84,8%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) tại thời điểm 36 tháng là 86,5%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 47,6 ± 2,2 tháng. Kết quả tương tự nghiên cứu của Volker Diehl (2007) trên 1670 bệnh nhân có OS 5 năm 90,3% [17]. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 24 tháng với nhóm IPS 0-3 là 79,9% cao hơn nhóm IPS 4-7 là 25%; $p<0,05$. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình ở nhóm có điểm tiên lương thấp (39,5 tháng) dài hơn so với nhóm có điểm tiên lượng cao (16,3 tháng).

4.3. Độc tính.

Độc tính về huyết học độ 3-4 sau điều trị phác đồ BEACOPP tiêu chuẩn với giảm bạch cầu chung là 75%, giảm bạch cầu trung tính là 62,5%, thiếu máu là 28,1%, giảm tiểu cầu là 15,6% do phác đồ gồm các thuốc gây độc tế bào như athracyclin, cyclophosphamid, vincristin, etoposid; không gặp trường hợp nào tử vong do độc tính huyết học. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Volker Diehl (2003) độc tính độ 3-4: giảm BC 73%, thiếu máu 17%, giảm tiểu cầu 9% [14]. Độc tính ngoài huyết học độ 3-4 gặp nhiều nhất là rụng tóc chiếm 56,3%; nôn, buồn nôn chiếm 40,6%; ngoài ra có gặp viêm phổi chiếm 6,3%, sốt rét run sau truyền bleomycin chiếm 6,3%. Không gặp trường hợp nào ung thư thứ phát, vấn đề về tim mạch sau điều trị do thời gian theo dõi sau điều trị ngắn. Kết quả nghiên cứu tương tự với kết quả của Volker Diehl (2003), tỷ lệ rụng tóc (75%) buồn nôn, nôn (12%) [14]

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu 32 bệnh nhân chẩn đoán U lympho Hodgkin cổ điển giai đoạn 3-4 điều trị phác đồ BEACOPP tiêu chuẩn tại Viện huyết học Truyền máu TW từ 1/2015-12/2019 là:

5.1. Kết quả điều trị.

Tỷ lệ đáp ứng sau 2 chu kì chủ yếu là đáp ứng một phần chiếm 75%. Sau 6 chu kì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tăng từ 9,4% lên 55,5%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn có sự khác biệt giữa nhóm giai đoạn 3 và giai đoạn 4 ($p<0,05$). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 36,3 ± 3,9 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 47,6 ± 2,2 tháng. PFS tại thời điểm 48 tháng là 59,9% và OS tại thời điểm 48 tháng là 86,5%. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 24 tháng với

nhóm IPS 0-3 là 79,9% cao hơn nhóm IPS 4-7 là 25%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm có điểm tiên lượng thấp (39,5 tháng) dài hơn so với nhóm có điểm tiên lượng cao (16,3 tháng).

5.2. Độc tính.

Độc tính về huyết học độ 3-4 với giảm bạch cầu chung là 75%; giảm bạch cầu trung tính là 62,5%; thiếu máu là 28,1%; giảm tiểu cầu là 15,6%. Độc tính ngoài huyết học là rụng tóc chiếm 56,3%; nôn, buồn nôn chiếm 40,6%. Chưa thấy trường hợp nào ung thư thứ phát, vấn đề về tim mạch sau điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **J. A. Siegel RL,** "Cancer statistic," CA: a cancer journal for clinicians, 2017.
2. **"The Global Cancer Observatory,"** 5 2019. [Online]. Available: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf. [Accessed 20 8 2020].
3. **R.A. Cartwright et al,** "Epidemiology of Hodgkin's disease: a review," Hematol Oncol, vol. 1, pp. 11-26, 2004.
4. **Nguyễn Bá Đức,** " Nhận xét 232 trường hợp u lympho Hodgkin điều trị tại bệnh viện K từ 1985 – 1994," Tạp chí y học thực hành chuyên san Ung thư học, pp. 65-67, 1995.
5. **D. A. Eichenauer et al,** "Hodgkin Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines," Ann Oncol, vol. 4, no. 29, pp. 19-29, 2018.
6. **Swerdlow SH et al,** "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th)," Lyon, France: IARC Press, 2008.
7. **D Hasenclever(1998),** "A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease," N Engl , vol. 339, no. 21, pp. 1506-14, 1998.
8. **Cheson B(2014),** "Recommendations for Initial Evalution, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma - the Lugano Classification," J Clin Oncol , pp. 3059-3067, 2014.
9. **N. Mournier et al(2014),** "ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles >= 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial," Annals of Oncology, vol. 8, p. 25, 2014.
10. **Waseem Memon et al(2008),** " Hodgkins lymphoma in cervical lymphadenopathy," Pak J Med Sci , vol. 24, pp. 118-121, 2008.
11. **Nguyễn Tuyết Mai(2007),** "Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bệnh Hodgkin bằng phác đồ ABVD kết hợp xạ trị tại bệnh viện K," Trường đại học y Hà Nội, 2007.
12. **Benedict Deau et al(2015),** "PET2-driven de-escalation therapy in 64 high-risk Hodgkin Lymphoma patients treated with escalated BEACOPP.British Journal of Haematology.," British Journal of Haematology, no. 170, pp. 268-287, 2015.
13. **Chauhan K et al(2016),** " Bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma: Data from a cancer hospital," Clin Cancer Investig J, vol. 5, pp. 516-520, 2016.
14. **Volker Diehl et al (2003),** "Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease". N Engl J Med; 348:2386-2395, 2003.
15. **Qin Wang et al (2016),** "Decreased Prognostic Value of International Prognostic Score in Chinese Advanced Hodgkin Lymphoma Patients Treated in the Contemporary Era," Chinese Medical Journal., vol. 129, no. 23, p. 2780, 2016.
16. **Massimo Federico et al (2009),** "ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial," J Clin Onco, vol. 5, no. 27, pp. 805-811, 2009.
17. **Volker Diehl et al (2007),** "FDG-PET for Assessment of Residual Tissue after Completion of Chemotherapy in Hodgkin Lymphoma - Report on the 2nd Interim Analysis of the PET Investigation in the Trial HD15 of the GHSG.," Blood, vol. 110, no. 11, p. 212, 2007.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ TRÊN 11 BỆNH NHÂN LYMPHOMA THỂ NANG ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ RITIXUMAB BENDAMUSTINE TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Vy Thế Hà[1], Hoàng Thị Thuý Hà[1], Đào Thị Thắm[1], Bùi Phạm Xuân Đào[1], Huỳnh thị Phương Hoanh[1], Lê Thị Sạn[1], Nguyễn Thị Phương Thảo[1], Phạm Thị Hiền[1], Nguyễn Thị Hường[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu. Bước đầu đánh giá hiệu quả trên 11 bệnh nhân U lympho không Hodgkin thể nang điều trị phác đồ Bendamustine Rituximab.

Đối tượng và phương pháp. 11 bệnh nhân được chẩn đoán U lympho không Hodgkin thể nang điều trị với Bendamustin kết hợp với Rituximab. Phương pháp nghiên cứu là mô tả cắt ngang hàng loạt ca.

Kết quả. Qua 11 trường hợp tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của nghiên cứu 90,9% với CR 81.8% và PR 9.1%, Nghiên cứu không ghi nhận biến cố về huyết học ở mức độ III/IV, về biến cố không huyết học nghiên cứu chỉ ghi nhận biến cố là phản ứng da chiếm 81.8 % số bệnh nhân.

Kết luận. Qua nghiên cứu bước đầu chúng tôi cho thấy sự hiệu quả và an toàn của phác đồ Bendamustine kết hợp Rituximab trong bệnh lý FL, với tỷ lệ đáp ứng chung của 11 trường hợp là 90.9%, tác dụng phụ ghi nhận được chủ yếu là phản ứng da.

***Từ Khoá*:** U lympho không Hodgkin thể nang, U lympho không Hodgkin, Bendamustine.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF BENDAMUSTINE IN TREATMENT OF FOLLICULAR LYMPHOMA IN CHO RAY HOSPITAL

Purpose: Evaluation the efficiency of Bendamustine in treatment of Follicular lymphoma.

Methods: Cross-sectional, descriptive studies. 11 patients were diagnosed with Follicular lymphoma and were given by Bendamustine plus Rituximab.

Result: Overall response rate was 90.9%, in which complete remission rate was 81.8% and partial remission was 9.1%. We did not record any hematologic adverse event. Most common non hematologic adverse events were skin reactions accounting for 81.8% of the total patients.

Conclusion: Bendamustine had good effects and was safe in treatment of follicular lymphoma.

Keywords: Follicular lymphoma, Non Hodgkin lymphoma, Bendamustine.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin thể nang (FL) là một loại u lympho không Hodgkin (NHL) phát sinh từ các tế bào lympho B trung tâm nang. Đây là NHL phổ biến thứ 2 sau NHL tế bào B lớn lan toả, chiếm 35% NHL và 70% NHL diễn tiến chậm trên thế giới. FL thường được phát hiện ở người trung niên và cao tuổi. Về mặt hình thái FL là một hỗn hợp

[1]*Khoa huyết học bệnh viện Chợ Rẫy.*
Chịu trách nhiệm chính: Vy Thế Hà
Email: havth88@gmail.com
Ngày nhận bài: 12/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

tế bào tâm bào và nguyên tâm bào. Dựa theo số lượng nguyên tâm bào trong 10 nang tân sinh mà FL được phân loại thành 3 nhóm: grade 1 (từ 0-5 nguyên tâm bào), grade 2 (6-15 nguyên tâm bào) grade 3 (>15 nguyên tâm bào)[10]. FL là một bệnh không đồng nhất với tiên lượng khác nhau, việc tiên lượng và lựa chọn cách điều trị dựa trên giai đoạn bệnh và 2 thang điểm là: chỉ số tiên lượng quốc tế FL(FLIPI) đánh giá mật độ bướu (tumor grade) [7]

Bendamustine là một thuốc hoá trị thuộc nhóm alkyl,với bản chất hoá học là một gama- [1methyl-5-bis(β-chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-2]-butyric acid hydrochloride. Phân tử này có ba thành phần cấu trúc: một nhóm mecholorethamine (nitơ) vòng benzimidazole và chuỗi bên axit butyric. Bendamustine hoạt động bằng cách liên kết với DNA trong các tế bào ung thư để ngăn chặn chúng nhân lên[5].

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đã chứng minh được hiệu quả và tính an toàn Bendamustine trong điều trị NHL diễn tiến chậm[3][9][6][8]. Tại bệnh viện Chợ Rẫy, Bendamustine cũng đã được chỉ định sử dụng trong một số trường hợp FL mới chẩn đoán, tái phát hoặc kháng trị. Nhằm có thêm kinh nghiệm trong việc điều trị và đánh giá hiệu quả của Bendamustine nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Gồm 11 bệnh nhân được chẩn đoán FL đồng ý điều trị phác đồ hoá trị Bendamustine kết hợp Rituximab từ 1/2018 đến 6/2020 tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: bệnh nhân đến điều trị tai khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy, không phân biệt giới tính, có chẩn đoán FL, có đầy đủ thông tin khám lâm sàng và cận lâm sàng. Bệnh nhân có chỉ định hoá trị phác đồ hoá trị Bendamustine phối hợp với Rituximab. Bênh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Loại trừ các trường hợp không đáp ứng các tiêu chuẩn chọn bệnh.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang hàng loạt ca.

Phương pháp thực hiện:

Chon bệnh nhân:

Chẩn đoán FL.

Khám lâm sàng toàn diện.

Chẩn đoán xác định: sinh thiết cơ quan tổn thương, khảo sát giải phẫu bệnh, hoá mô miễn dịch.

Khảo sát giai đoạn, tái phát , tiến triển dựa vào: tuỷ đồ, sinh thiết tuỷ, CT-Scan, MRI, PET-CT.

Đánh giá chỉ số tiên lượng : FLIPI.

Đánh giá mật độ bướu GELF (Groupe d-Etude des Lymphomes Folliculaires).[1]

Phân loại giải phẫu bệnh theo WHO 2016 [11].

Xếp giai đoạn theo tiểu chuẩn Lugano[2].

Giai đoạn I: tổn thương một hạch hay một nhóm hạch liền kề.

Giai đoạn II: tổn thương hai hay nhiều nhóm hạch cùng bên với cơ hoành.

Giai đoạn III: tổn thương các nhóm hạch 2 bên cơ hoành, các nhóm hạch cùng bên cơ hoành kèm tổn thương lách.

Giai đoạn IV: tổn thương cơ quan ngoài hạch.

Chỉ định điều trị khi chuẩn đoán FL grade 1,2, 3A, giai đoạn 3/4, mật độ bướu cao, có triệu chứng B.

Bệnh nhân được hoá trị phác đồ Bendamustin kết hợp Rituximab.

- Phác đồ Bendamustine, Rituximab: Bendamustine 120mg/m2 da ngày 1,2. Rituximab 375mg/ m2 da ngày 1 , chu kì 21 ngày, 6 chu kì.

Đánh gía đáp ứng bệnh NHL (theo tiêu chuẩn Lugano) sau 3 chu kì và 6 chu kì.

Bảng 1. Đánh giá đáp ứng bệnh NHL (theo tiêu chuẩn Lugano Classification)

Đáp ứng	Tổn thương mục tiêu	Tổn thương không mục tiêu	Lách	Tổn thương mới	Tuỷ xương
CR	Tất cả biến mất	Tất cả bình thường	Kích thước bình thường	Không	Hình thái bình thường
PR	Giảm ≥ 50% tổng đường kính khối u	Tất cả bình thường hoặc ổn định	Lách giảm trên 50% kích thước chênh lệch so với mức chuẩn (giá trị > 13 cm)	Không	Không tương ứng
SD	Giảm < 50% tổng đường kính tổn thương	Tất cả bình thường hoặc ổn định	Kích thước bình thường hoặc ổn định	Không	Không tương ứng
PD	- Đường kính lớn nhất > 1,5 cm và - Tăng trên 50% tổng 2 đường kính vuông góc so với điểm đáy và - Tăng đường kính ngắn nhất hoặc dài nhất so với điểm đáy ≥ 0,5 cm đối với tổn thương ≤ 2 cm ≥ 1 cm đối với tổn thương > 2 cm	Tổn thương mới hoặc tăng	- Lách to mới: tăng ≥ 2 cm so với kích thước nền của lách và > 13 cm - Lách to tái diễn - Lách to tiến triển: kích thước lách tăng > 50% so với kích thước nền (giá trị > 13 cm)	Có: - Hạch mới > 1,5 cm - Tổn thương ngoài hạch mới > 1cm	Thâm nhiễm tế bào Lymphoma (mới hoặc tăng % tế bào lymphoma so với trước)

Ghi chú: CR: Complete Response (Đáp ứng hoàn toàn).

PR: Partial Response (Đáp ứng một phần).

SD: Stable disease (Bệnh không đổi).

PD: Progressive disease (Bệnh tiến triển).

Đánh giá biến cố bất lợi huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu) và

biến cố không huyết học (buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mệt mỏi, chán ăn, ho, táo bón, đau đầu, đau lung, mất nước, nhiễm candida, hạ kali máu, phản ứng da… theo Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 [4].

Phân tích và xử lý số liệu bằng EXCEL 2010.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu:

Bảng 2: đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

	Giới	Tuổi	ECOG	Giai đoạn	Grade	Hoá mô miễn dịch	FLIPI	Phác đồ điều trị trước đó
1	Nam	65	1	IIIA tái phát muộn	3A	CD20(3+), CD3(-), Ki67(+70%), BCL 2(+)	3	8RCHOP
2	Nam	52	1	IVA Tái phát Muộn	2	CD3(-), CD20(2+), KI67(10%+), CD5(-), CD 10(-), CD23(+), CYCLIND1(-), MUM1(-), BCL 2(+), BCL 6(+), CD 34(-), CD 117(-)	2	6RCHOP
3	Nữ	67	1	IIA Tái phát muộn	1	CD20(2+), CD3(+), KI67(+)10%, CD5(+), BCL2(+), CD23(+), MUM1(-), CD10(+), CYCLIN D1(-). BCL 6(+)	2	4R
4	Nam	67	1	IVA Tái phát muộn	1	CD20(+), CD 3(+), BCL 2(+) , KI67(+5%), CD10(+), CD23(+), CD 5(+)	2	8CHOP + 8RCHOP

5	Nữ	63	2	IIB	2	CD 3(-), CD20(3+), CD5(-), CD10(3+), CD23(-), CYCLIND1(-), BCL6(+), BCL2(3+), MUM 1(-), KI 67(10%)	1	Chưa điều trị
6	Nam	44	1	IVA	2	CD3(-), CD 20(3+), KI67(10%), BCL2(3+), CD 34(-)	2	Chưa điều trị
7	Nam	49	1	IIIA	2	CD 20(+), CD 3(-), BCL 2(+), KI 67(+10%)	1	Chưa điều trị
8	Nam	53	1	IVA	1	CD 3(+), CD20(+), BCL 2(+), KI 67(10%)	2	Chưa điều trị
9	Nữ	57	2	IVB	2	CD 20(+), BCL (+), CD 3(+), KI 67(70%)	2	Chưa điều trị
10	Nam	60	1	IIIB Tái phát muộn	1	CD 3(+), CD20(+), BCL2(+), KI 67(+)	2	8 RCVP
11	Nam	50	1	IVB SD	3A	CD3(+), CD20(+), BCL2(+), CD 5(-), CD23(+), CD 10(-), KI67(30%), CYCLIND1(-), MUM1(-), BCL 6(-)	2	8RCHOP+4RICE

Từ 1/2018 – 6/2020 có 11 bệnh nhân được chẩn đoán NHL thể nang được điều trị phác đồ Bendamustine phối hợp Rituximab. Trong đó có 8 nam 3 nữ (tỷ lệ nam/ nữ là 2.7/1). Tuổi trung bình 57 tuổi, bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 44 tuổi, lớn nhất 67 tuổi. Bệnh giai đoạn III/IV là 9 BN chiếm 81,8%, grade 1-2 là 10 BN chiếm 90.9% triệu chứng B là 4 BN chiếm 36.6%, FLIPI >=3 là 1 BN chiếm 9,1%. Số bệnh nhân tái phát sau 1 phác đồ là

4 BN chiếm 36.6%, số bệnh nhân tái phát sau 2 phác đồ hoá trị là 2 BNchiếm 18.2%, số bệnh nhân mới được hoá trị với Bendamustine lần đầu là 5 BN chiếm 45.4%. Bệnh nhân kháng trị với phác đồ hoá trị lần đầu là 1 BN.

Bảng 3: Tỷ lệ đáp ứng.

Nhóm bệnh	N	ORR (%)	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)
Mới chẩn đoán	5	5 (100)	4 (80)	1 (20)	0 (0)	0 (0)
Tái phát, không thay đổi	6	5 (83.3)	5 (83.3)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
Tổng	**11**	**10 (90.9)**	**9 (81.8)**	**1 (9.1)**	**1 (9.1)**	**0 (0)**

11 BN điều trị bằng phác đồ Bendamustin kết hợp Rituximab. Sau 3 chu kì, Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 90,9%, trong đó lui bệnh hoàn toàn là 9 trường hợp chiếm 81.8%, 1 BN lui bệnh một phần chiếm 9.1% và 1 trường hợp bệnh không thay đổi chiếm 9.1%. 10 BN đáp ứng toàn bộ tiếp tục điều trị phác đồ Rituximab Bendamustin đủ 6 chu kì, và sau 6 chu kì đánh giá tỷ lệ đáp ứng và lui bệnh tương tự như sau 3 chu kì. Trường hợp SD sau 3 chu kì ngưng không tiếp tuc hoá trị phác đồ Rituximab Bendamustin. Trong 5 trường hợp điều trị Bendamustine phối hợp Rituximab ban đầu có 4 BN đạt lui bệnh hoàn toàn và 1 trường hợp lui bệnh một phần. Nhóm điều trị khi tái phát hoặc kháng trị đạt lui bệnh hoàn toàn có 5 trường hợp đạt lui bệnh hoàn toàn và 1 BN bệnh không thay đổi.

Bảng 4: Biến cố bất lợi.

Biến cố	Độ I/II(%)	Độ III/IV(%)
Biến cố huyết học		
Giảm bạch cầu hạt	0	0
Thiếu máu	0	0
Giảm tiểu cầu	0	0
Biến cố ngoài huyết học		
Phản ứng da (ngứa)	6(54.5)	3(27.3)

Trong quá trình theo dõi biến cố bất lợi, chúng tôi ghi nhận: Không có biến cố về mặt huyết học là giảm bạch cầu hạt cũng như những biến cố thiếu máu, giảm tiểu cầu. Về biến cố không huyết học chúng tôi chỉ ghi nhân biến cố nổi mẩn ngứa ở da độ I/II là 6 trường hợp chiếm 54.5%, độ III/IV là 3 trường hợp chiếm 27.3%.

IV. BÀN LUẬN

Trong 30 tháng chúng tôi điều trị 11 bệnh nhân FL (5 trường hợp điều trị mới chẩn đoán , 6 trường hợp bệnh tái phát hoặc không thay đổi) bằng phác đồ Bendamustine kết hợp Rituximab. Về đặc điểm nhóm nghiên cứu, tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 57 (nhỏ nhất 44, lớn nhất 67), nhỏ hơn nhóm nghiên cứu của tác giả Patrizia Mondello và các cộng sự độ tuổi trung bình là 63 (45 – 87) [6] và nghiên cứu của Ian W.Flinn và cộng sự 60 (28- 84) [3]. Tỷ lệ nam nữ là 2.7/1. Bệnh đa số ở giai đoạn III- IV chiếm 81.8%, phân nhóm grade 1 -2 chiếm đa số với 10 trường hợp chiếm 90.9%, chỉ số tiên lượng FLIPI >3 là 1 trường hợp chiếm 9.1%. Tất cả các 11 trường hợp của chúng tôi đều có chỉ định điều trị phác đồ Bendamustine kết hợp Rituximab.

Về hiệu quả điều trị, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 90.9% (10/11 trường hợp). thấp hơn so với 2 nghiên cứu của Patrizia Mondello và Ian W.Flinn lần lượt là > 99%(147/148 trương hợp) và 97%[3][6]. Với tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn là 81.8% cao hơn 2 nghiên cứu nêu trên với tỷ lệ lần lượt là 30%(45/148 trường hợp) và 77%. Về tác dụng phụ của thuốc chúng tôi không ghi nhận biến cố bất lợi về mặt huyết học Trong khi nghiên cứu của Ian W.Flinn ghi nhận biến cố giảm bạch cầu hạt độ 3/4 là 32% giảm tiểu cầu là 10%.. Nghiên cứu của tác giả Patrizia Mondello với biến cố giảm bạch cầu hạt 3/4 chiếm 10%, thiếu máu mức độ 3/4 là 4%. Về biến cố ngoài huyết học chúng tôi chỉ ghi nhận là phản ứng da (nổi mẩn ngứa) độ I/II là 6 trường hợp chiếm 54.5%, độ III/IV là 3 trường hợp chiếm 27.3%, trong khi biến cố ngoài huyết học trong 2 nghiên cứu trên gồm nhiều biến chứng như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, mệt, nhiễm trùng… . Kết quả khác biệt trên có thể do số lượng mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn thấp, cần nghiên cứu thêm với số lượng mẫu lớn hơn để có đánh giá chính xác hơn.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu bước đầu chúng tôi cho thấy sự hiệu quả và an toàn của phác đồ điều trị Bendamustine kết hợp với Rituximab trong bệnh lý FL, với tỷ lệ đáp ứng chung 11 trường hợp là 90.9%, tác dụng phụ ghi nhận được chủ yếu là phản ứng da.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Brice P. Bastion Y, Lepage E,et al.** Comparison in low tumor burden follicular lymphomas between an initial no treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 1997;15:1110-1117.
2. **Cheson BD,Fisher RI, Barrington SF, et al.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-3068
3. **Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al.** Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood.2014;123:2944-2952.
4. **http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html**

5. **Ozegowski W, Krebs D. IMET 3393,** (-[1-Methyl-5-bis-(β-chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-butyric acid hydrochloride, a new cytostatic agent from among the series of benzimidazole mustard compounds [in German] Zbl Pharm. 1971;110:1013–9
6. **Patrizia Mondello.** Bendamustine plus Rituximab versus R-CHOP as fist-line treatment for patients with follicular lymphoma grade 3A: envidence from a multicenter retrospective study. Oncologist.2018 Apr;13(4):454-460.
7. **Relander T, Johnson NA, Farinha P, et al.** Prognostic factors in follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2010; 28: 2902–2913.
8. **Rudolf Weide.** Bendamustine HCL for the treatment of relapsed indolent non-hodgkin`s lymphoma. Ther clin risk manag.2008 Aug;4(4):727-732.
9. **Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G,et al.** Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet.2013; 381:1203-1210.
10. **Sabattini E, Bacci F, Sagramoso C, Pileri SA.** WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. Pathologica. 2010; 102(3) : 83-87.
11. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood.2016;127:2375-2390.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ R-DHAP VÀ R-GDP Ở BỆNH NHÂN U LYMPHO TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA TÁI PHÁT TẠI VIỆN HUYẾT HỌC- TRUYỀN MÁU TW GIAI ĐOẠN 2016 – 2019

Nguyễn Lan Phương, Vũ Đức Bình, Nguyễn Hà Thanh, Hoàng Thị Nhung, Lê Quang Chiêm, Vũ Đình Hùng(*)

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị, tác dụng phụ và các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị của phác đồ R-GDP và R-DHAP ở bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan toả tái phát tại Viện Huyết học- Truyền máu TW**. Đối tượng và phương pháp:** 38 bệnh nhân được chẩn đoán là ULAKH tế bào B lớn tái phát lần đầu điều trị tại Viện Huyết học -Truyền máu TW trong khoảng thời gian từ tháng 1/2016 đến tháng 5/2019**.** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có hồi cứu và tiến cứu**. Kết quả và kết luận:** bệnh gặp ở cả 2 giới (nam/nữ: 2,16:1), tuổi trung bình khi chẩn đoán là 53 tuổi. Tỷ lệ đáp ứng chung sau 3 chu kỳ 52,6% (ĐƯHT 27,3%), sau 6 chu kỳ 58,4% (ĐƯHT 41,7%). Tỷ lệ ĐƯHT, ĐUMP của 2 phác đồ R-DHAP và R-GDP là tương đương. Nhóm ECOG 0-1 có tỷ lệ ĐƯHT cao hơn so với nhóm ECOG có điểm ≥ 2 (p < 0.05). Giảm bạch cầu là độc tính hay gặp nhất, phác đồ R-DHAP gây giảm bạch cầu độ 3,4 (83,3%) cao hơn so với phác đồ R-GDP (50%) (p<0.05). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) sau 12 tháng là 65,7%, sau 22 tháng là 42,2%. Tỷ lệ sống thêm không biến cố (EFS) sau 15 tháng là 38, 8%, sau 22 tháng là 19,4%. Nhóm bệnh nhân có điểm ECOG 0-1 có OS và EFS tốt hơn so với nhóm ECOG > 2 (p < 0.05). Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa 2 phác đồ R-DHAP và R-GDP.

Từ khóa: u lympho tế bào B lớn lan toả tái phát, phác đồ R-DHAP, phác đồ R-GDP, đáp ứng điều trị

SUMMARY

Objectives: To evaluate treatment outcomes, side effects, and treatment outcomes of R-GDP and R-DHAP regimens in patients with the first relapsed diffuse large B-cell lymphoma in the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Patients and methods**: A cross-sectional study was conducted from January 2016 and May 2019 in 38 patients with relapsed DLBCL treated in the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Results and conclusions**: The disease occurs in both men (male/female: 2.16: 1), the average age is 53 years. The overall response rate after 3 cycles was 52.6% (27.3% complete responses), after 6 cycles 58.4% (CR 41.7%). The complete and partial response rate were similar for the two regimens. Leukopenia was the most common toxicity. R-DHAP regimen caused leukopenia grade 3, 4 (83.3%) higher than R-GDP regimen (50%) (p <0.05). R-DHAP regimen caused neutropenia grade 3, 4 higher than R-GDP regimen (83.3%; 50%) (p <0.05). The overall survival rate (OS) at 12 and 22 months were 65.7% and 42.2%. The event free survival rate (EFS) at 15 and 22 months were 38.8% and 19.4%, respectively. The group of patients with ECOG score 0-1 had better OS and EFS compared to the ECOG group≥ 2 (p <0.05).

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Lan Phương
Email: nguyenlanphuong791977@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 01/10/2020
Ngày duyệt bài: 12/10/2020

There was no difference in survival time between R-DHAP and R-GDP regimens.

Key words: Relapse Diffuse large B cells lymphoma; R-DHAP; R- GDP regiment; Response.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH) là nhóm bệnh lý có diễn biến phức tạp do tăng sinh ác tính dòng lympho. Đây là nhóm bệnh lý thường gặp trong chuyên khoa Huyết học, theo GLOBOCAN năm 2008 ở Việt Nam tỷ lệ mắc ULAKH là 1,7/100.000 dân, đứng hàng thứ 14 trong các loại ung thư [1]. DLBCL chiếm tỷ lệ (30%) trong ULAKH. Trong đó có khoảng 30% - 40% sẽ tái phát với đặc điểm tỷ lệ tử vong cao, thời gian sống thêm ngắn [2]. Việc tìm ra phương pháp điều trị đạt hiệu quả cao là một thách thức cho các nhà khoa học. Ngày nay, ghép tế bào gốc tự thân trở thành tiêu chuẩn điều trị cho những bệnh nhân DLBCL tái phát lần đầu [2]. Tuy nhiên, không phải tất cả các bệnh nhân tái phát đều được ghép tế bào gốc do điều kiện kinh tế, độ tuổi, bệnh lý kèm theo [3]. Do đó, sự lựa chọn các phác đồ điều trị chủ yếu dựa trên các dữ kiện về tác dụng phụ và kinh nghiệm lâm sàng. Một số phác đồ thường được sử dụng hiện nay như DHAP, ICE, GDP... có hoặc không kết hợp với Ritubximab [3]. Ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về u lympho non Hodgkin tái phát đặc biệt là nhóm tế bào B lớn lan tỏa nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu *" Hiệu quả điều trị, tác dụng phụ và các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị của phác đồ R-GDP và R-DHAP ở bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan toả tái phát tại Viện Huyết học- Truyền máu TƯ giai đoạn 2016-2019"*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 38 bệnh nhân được chẩn đoán là ULAKH tế bào B lớn tái phát lần đầu điều trị tại Viện Huyết học -Truyền máu TW trong khoảng thời gian từ T1/2016 - T5/2019.

Tiêu chuẩn chẩn đoán DLBCL: theo phân loại của WHO 2008 [4].

Tiêu chuẩn tái phát: theo tiêu chuẩn đáp ứng của International Working Group năm 2006 [5].

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang có hồi cứu và tiến cứu. Lấy mẫu thuận tiện.

Các phương pháp chẩn đoán được thực hiện:

Khám lâm sàng: toàn thân, hạch (vị trí, số lượng, kích thước, thâm nhiễm), thiếu máu, xuất huyết, chất chỉ điểm khối u: β2-micoglobulin, LDH, kết quả chụp CT scanner, PET/CT

Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo Ann Arbor [5]

Phân nhóm tiên lượng IPI (International Prognostic Index) [5]

Phân loại tâm mầm và không tâm mầm của DLBCL theo sơ đồ Hans

Phân chia bệnh nhân ngẫu nhiên vào 2 nhóm điều trị theo phác đồ DHAP kết hợp Ritubximab; và GDP kết hợp Ritubximab. Sau 3 đợt điều trị, BN được đánh giá đáp ứng điều trị theo International Working Group (IWG) năm 2006 [5]. Các BN có đáp ứng tốt với điều trị, đạt được mức độ đáp ứng một phần trở lên tiếp tục điều trị đủ 6 đợt.

Phác đồ DHAP + R

Rituximab: 375 mg/m^2 da, ngày 1 (với các bệnh nhân DLBCL có CD20+)

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cisplatin	100mg/m^2 da	Truyền TMC trong 24 giờ	1
Cytarabine	2g/m2 da/12 giờ	Truyền TM trong 3 giờ, 2 lần/ngày	2
Dexamethasone	40 mg	Uống hoặc truyền TM	1→4

Mỗi đợt cách nhau 28 ngày

Phác đồ GDP + R

Rituximab: 375 mg/m^{2}da, ngày 1 (với các bệnh nhân DLBCL có CD20+).

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cisplatin	75g/m^2 da	Truyền TM liên tục trong 30 phút	1
Gemcitabin	1g/m^2 da	Truyền TM trong 30 phút	1,8
Dexamethasone	40mg/m^2 da	Uống hoặc truyền TM	1→4

Mỗi đợt cách nhau 21 ngày.

Theo dõi và đánh giá xét nghiệm: TPTTBMNV, SHM sau điều trị 2 ngày/lần, huyết tủy đồ, sinh thiết tủy xương, CT-scaner, PET/CT khi sau 3 đợt và sau 6 đợt điều trị

Đánh giá kết quả điều trị: Tỷ lệ ĐƯHT, ĐƯMP, tiến triển và tử vong sau 3 đợt và sau 6 đợt điều trị theo International Working Group 2006 [5]

So sánh kết quả điều trị giữa các nhóm: giai đoạn bệnh, chỉ số tiên lượng, thời gian tái phát.

Đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

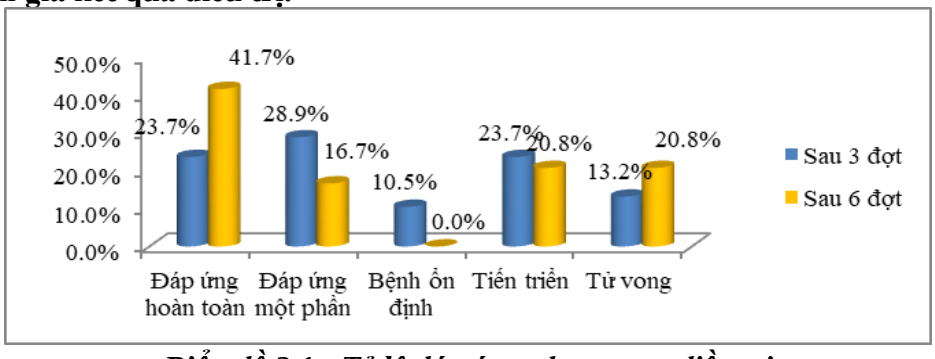
3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1: Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Tuổi	BN	Tỷ lệ %
≤ 60	28	**73,7**
>60	10	26,3
Tổng số	**38**	**100%**

Tuổi trung bình là 53,29 (± 11,07), cao nhất là 68, thấp nhất là 22. Nhóm tuổi ≤ 60 chiếm tỷ lệ cao (73,7%). Bệnh gặp ở cả 2 giới (nam / nữ: 2,16:1)

3.2. Đánh giá kết quả điều trị.



Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ đáp ứng chung sau điều trị

Tỷ lệ đáp ứng chung sau 3 đợt là 52,6% (ĐƯHT là 27,3%). 24 bệnh nhân có đáp ứng được tiếp tục điều trị phác đồ. Sau 6 đợt điều trị là 58,4% (ĐƯHT là 41,7%).

Bảng 3.2: Tỷ lệ đáp ứng của 2 phác đồ sau 6 chu kỳ

Đáp ứng	ĐƯHT	ĐƯMP	Tiến triển	Tử vong	p
R- GDP (n = 12) (%)	5 (41,6%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	3 (25%)	**>0.05**
R-DHAP (n= 12) (%)	5 (41,6%)	2 (16,7%)	3 (25%)	2 (16,7%)	

Tỷ lệ ĐƯHT, ĐUMP của 2 phác đồ R-DHAP và R-GDP lần lượt là 41,6%; 16,7%.

3.3. Đánh giá mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với kết quả điều trị

Bảng 3.3: Mối liên quan giữa các chỉ số tiên lượng đến kết quả điều trị

	Đáp ứng	CR%	PR%	Tiến triển	Tử vong	p
Tuổi	<= 60	25	12,3	16,7	16,7	p > 0,05
	>60	16,7	4,2	4,2	4,2	
Giai đoạn	I-II	8,5	0	0	0	p > 0,05
	III-IV	33,8	16,7	20,5	20,5	
ECOG	ECOG 0-1	**41,2**	13,8	20,4	20,4	**p < 0.05**
	ECOG ≥ 2	**0**	0	0	4,2	
IPI	Nguy cơ thấp	0	0	0	0	p > 0,05
	Nguy cơ trung bình	29,2	16,7	20,8	20,8	
	Nguy cơ cao	12,5	0	0	0	
Thời gian tái phát	< 12 tháng	12,5	8,3	20,8	16,7	**p < 0.05**
	≥ 12 tháng	29,2	8,3	0	4,2	
Ritubximab trước điều trị	Có sử dụng	29,2	12,5	16,6	16,6	p > 0,05
	Không	12,5	4,2	4,2	4,2	

Tỷ lệ ĐƯHT ở nhóm tuổi ≤ 60 (25%) cao hơn nhóm tuổi > 60 (16,7%); nhóm nguy cơ trung bình (29,2%) cao hơn nguy cơ cao (12,5%); Tỷ lệ ĐƯHT nhóm ECOG 0-1 cao hơn nhóm ECOG ≥ 2 (p< 0,05); nhóm tái phát sau 12 tháng (29,2%) cao hơn so với nhóm dưới 12 tháng (12,5%) với p< 0,05. Không có sự khác biệt giữa nhóm có dùng Rituximab và không dùng kết hợp với ritubximab trước tái phát.

3.4. Đánh giá một số tác dụng phụ không mong muốn liên quan đến điều trị

Bảng 3.4: Độc tính trên hệ tạo máu của 2 phác đồ R-DHAP và R-GDP sau 6 chu kỳ

Độc tính huyết học	R-DHAP (n=12)	R-GDP(n=12)	p
	Độ 3-4	Độ 3-4	
Thiếu máu	7 (58,3%)	5 (41,7%)	> 0,05
Giảm bạch cầu	**10 (83,3%)**	6 (50%)	**< 0,05**
Giảm BCTT	**8 (67,7%)**	4 (33,3%)	**< 0,05**
Giảm tiểu cầu	9 (75%)	6 (50%)	> 0,05

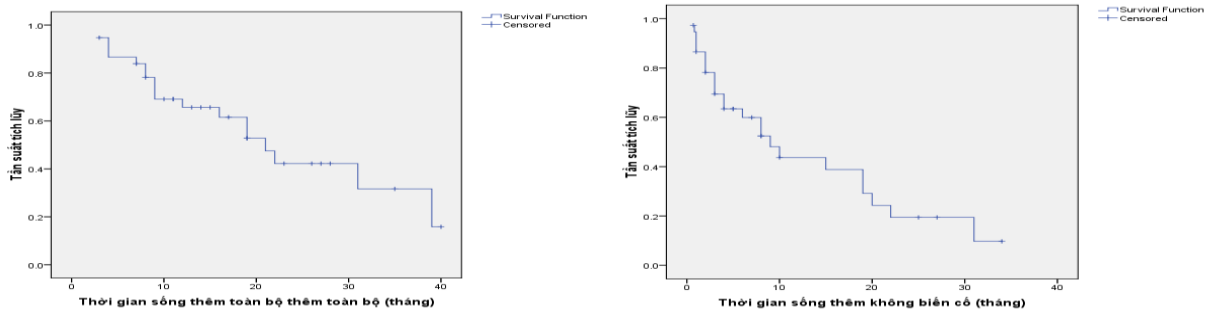
Phác đồ R-DHAP độc tính về huyết học ở độ 3 và 4 hay gặp nhất là giảm bạch cầu **83,3%** (giảm bạch cầu trung tính **67,7%)**. Phác đồ R-GDP độc tính huyết học giảm bạch cầu (giảm bạch cầu trung tính) thấp hơn có ý nghĩa thông kê so với với phác đồ R-DHAP.

Bảng 3.5: Độc tính ngoài huyết học của 2 phác đồ R-DHAP và R-GDP sau 6 chu kỳ

Độc tính ngoài huyết học	Phác đồ điều trị	
	R-DHAP (n=12)	**R-GDP (n=12)**
Mệt mỏi	**12 (100%)**	**10 (83,3%)**
Rụng tóc	**12 (100%)**	**12 (100%)**
Nôn/ buồn nôn	**8 (66,7%)**	**5 (41,7%)**
Độc tính trên gan	2 (16,7%)	3(25%)
Độc thận	3 (25%)	0
Độc thính giác	0	0
Ung thư thứ phát	1 (8,3%)	0

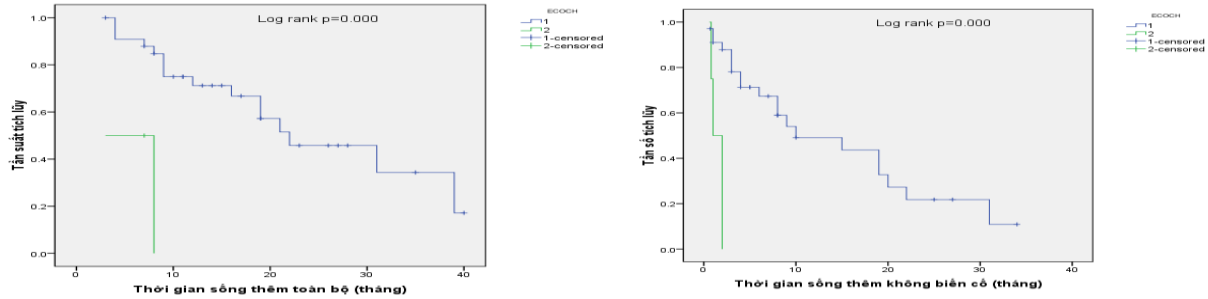
Cả 2 phác đồ sau 6 chu kỳ ngoài các độc tính như mệt mỏi, rụng tóc, thì phác đồ R-DHAP gặp thêm các độc tính khác như suy thận, ung thư thứ phát.

3.5. Theo dõi thời gian sống thêm



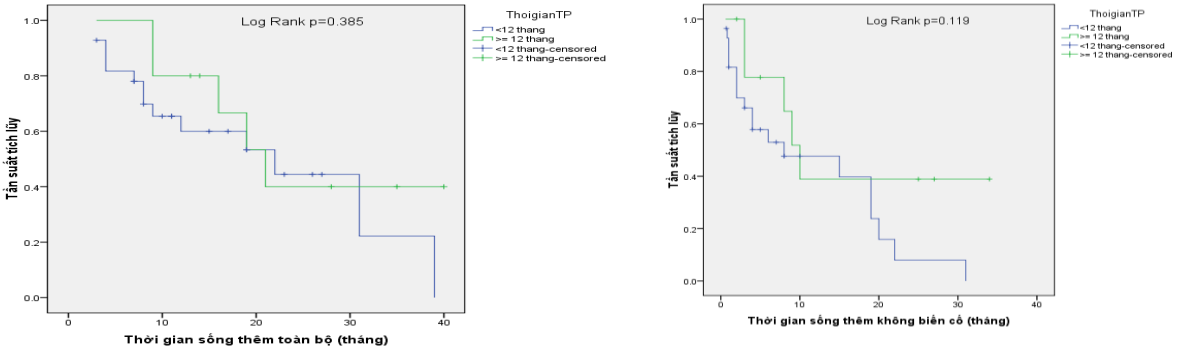
Biểu đồ 3.2: Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống không biến cố (EFS).

Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình dự tính là 22,73 ± 2,6 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 12 tháng là 65,7%. Thời gian sống thêm không biến cố (EFS) trung bình dự tính là 13,3±2,1 tháng, tỷ lệ sống thêm không biến cố sau 15 tháng là 38,8%.



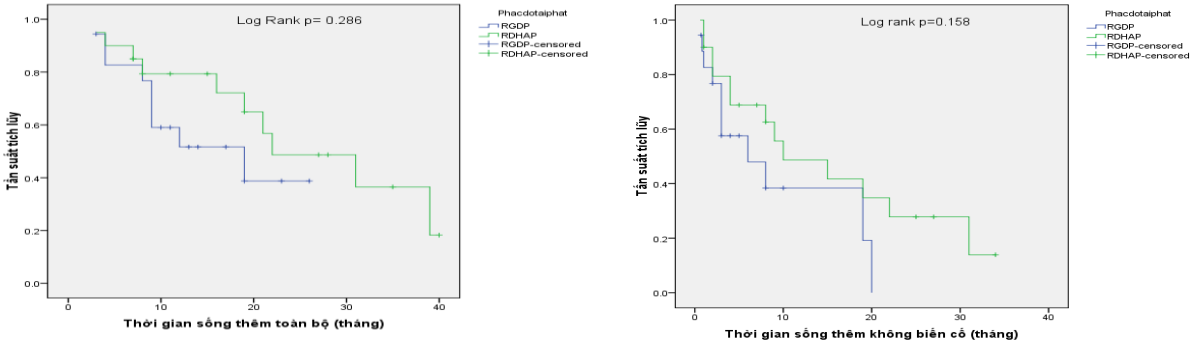
Biểu đồ 3.3: So sánh thời gian sống thêm theo ECOG

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của nhóm ECOG 0-1 là 24,25 ± 2,7 tháng; nhóm ECOG ≥2 là 5,5 ± 1,5 tháng (p< 0,05). Thời gian sống thêm không biến cố trung bình của nhóm ECOG 0-1 là 14,8 ± 2,3 tháng; nhóm ECOG ≥2 là 1,5 ± 0,3 tháng (p<0,05).



Biểu đồ 3.4: So sánh thời gian sống thêm với thời gian tái phát

Xác suất OS tích lũy của nhóm tái phát ≥12 tháng sau 40 tháng theo dõi là 40,0% với thời gian sống thêm trung bình là 25,2±4,3 tháng, với nhóm tái phát < 12 tháng sau 39 tháng theo dõi với thời gian sống thêm trung bình là 21,3 ± 3,2 tháng (p = 0,35). Xác suất EFS tích lũy của nhóm tái phát ≥12 tháng sau 34 tháng theo dõi là 38,9%; thời gian sống thêm không biến cố trung bình là 17,3 ± 4,7. Thời gian sống thêm không biến cố trung bình của nhóm tái phát < 12 tháng là 11,5±2,1 tháng.



Biểu đồ 3.5: So sánh thời gian sống thêm giữa 2 phác đồ R-GDP và R-DHAP

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của phác đồ R-GDP là 16,1 ± 2,2 tháng; của phác đồ R-DHAP thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 25,3 ± 3,2 tháng (p= 0,28). Thời gian sống thêm không biến cố trung bình của phác đồ R- GDP là 9.6 ± 2.2 tháng; của phác đồ R-DHAP là 15,4 ± 2,9 tháng (p= 0,15).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi mắc bệnh trung bình là 53,29. BN ít tuổi nhất là 22, nhiều tuổi nhất là 68. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Dr Ulric và cộng sự là 57,2 tuổi, nghiên cứu của K. Lisenko và cộng sự là 53 tuổi, Alden A. Moccia và cộng sự là 56 tuổi [6], [7]. Điều đó cho thấy khi trình độ dân trí và điều kiện chữa bệnh tốt hơn thì số bệnh nhân cao tuổi có thể trạng chung tốt hơn có cơ hội được điều trị với các phác đồ hóa trị liều cao tại bệnh viện cũng tăng lên. Theo thống kê của tổ chức ung thư toàn cầu GLOBOCAL tại Việt Nam thì ULAKH gặp cả 2 giới với tỷ lệ mắc ở nam cao hơn nữ, kết quả nghiên cứu của chúng tôi nam/nữ (2,16:1), tương tự như các nghiên cứu của các tác giả trên.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1 Đánh giá đáp ứng chung sau điều trị: Các phác đồ hàng 2 cho nhóm bệnh nhân tái phát được sử dụng phổ biến hiện nay là DHAP, ESHAP, ICE…có hoặc không có Ritubximab. Dựa vào các kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới chúng tôi nhận thấy 2 phác đồ R-GDP và R-DHAP có hiệu quả hơn và ít tác dụng phụ hơn. Vì vậy, chúng tôi sử dụng 2 phác đồ này trong nghiên cứu [10], [13].

Trong 38 bệnh nhân DLBCL tái phát nghiên cứu được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm điều trị bằng phác đồ R-DHAP và R-GDP. Sau 3 đợt điều trị, BN được đánh giá đáp ứng điều trị theo International Working Group (IWG) năm 2006 [5]. Các BN có đáp ứng tốt với điều trị, đạt được mức độ đáp ứng một phần trở lên tiếp tục điều trị đủ 6 đợt. Các BN không thay đổi tình trạng bệnh hoặc bệnh tiến triển được xem xét thay đổi phác đồ điều trị.

Kết quả nghiên cứu thu được tỷ lệ BN đạt ĐƯHT chung sau 3 đợt điều trị là 23,7% và 28,9% đạt ĐUMP. Sau khi kết thúc liệu trình điều trị tỷ lệ ĐƯHT tăng lên 41,7% và 16,7% đạt ĐƯMP. Như vậy tỷ lệ đáp ứng chung là 58,4%. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Zhang, tỷ lệ đáp ứng chung là 49% (ĐUHT là 37,2%) [8], nhưng lại thấp hơn so với nghiên cứu của Roopesh tỷ lệ đáp ứng chung là 64% (ĐƯHT là 44%) [9]

4.2.2 Đánh giá mối liên quan về tỷ lệ đáp ứng với 2 phác đồ R-GDP và R-DHAP

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ R-GDP là 58,3% (ĐƯHT 41,6%, ĐƯMP 16,7%); của phác đồ R-DHAP là 58,3% (ĐƯHT 41,6%, ĐƯMP 16,7%), tỷ lệ đáp ứng của 2 phác đồ này không có sự khác biệt. Kết quả này tương tự với thử nghiệm LY.12 trên 619 bệnh nhân, khi so sánh kết quả của 2 phác đồ GDP và DHAP kết hợp Rituximab cho bệnh nhân có TB B CD 20 (+) đạt được các tỷ lệ đáp ứng tương tự nhau (45% và 44%) [10].

4.2.3. Đánh giá mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với kết quả điều trị

4.2.3.1 Đáp ứng điều trị theo tuổi: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ ĐUHT ở nhóm dưới 60 tuổi là 25% cao hơn tỷ lệ ĐUHT ở nhóm trên 60 tuổi là 16,7%, tương đương nghiên cứu của Mey [11]. Tuy nhiên do cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế nên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

4.2.3.2. Đáp ứng điều trị theo giai đoạn: Sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn giữa nhóm bệnh nhân giai đoạn khu trú và lan tràn là rất khác nhau. Theo tác giả Sanz -Lopez nghiên cứu trên 41 bệnh nhân DLBCL tái phát thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn ở giai đoạn I, còn giai đoạn II, III, IV không có sự khác biệt. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ ĐUHT của nhóm giai đoạn II là 8,3% và giai đoạn III, IV là 33,8%, tương đương nghiên cứu của Lisenko (2016) giai đoạn III và IV là (38%) [6].

4.2.3.3. Đáp ứng điều trị theo điểm ECOG: Kết quả nghiên cứu của chúng tỷ lệ nhóm có ECOG 0-1 điểm ĐUHT là 41,2% cao hơn hẳn so với nhóm ECOG ≥ 2 ($p < 0,05$). Kết quả này phù hợp do nhóm có ECOG 0-1 là một yếu tố thuận lợi vì nhóm này có cơ hội được theo đủ liệu trình điều trị cũng như được dùng thuốc đủ liều nên hiệu quả điều trị cao, đáp ứng điều trị tốt hơn**.**

4.2.3.4. Đáp ứng điều trị theo thời gian tái phát: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ ĐUHT ở nhóm tái phát trên 12 tháng cao hơn nhóm dưới 12 tháng (29,1%; 12,5%), tương tự với tác giả Sanz tỷ lệ này là 50% so với 37%) [12].

4.2.3.5. Đáp ứng điều trị với sử dụng phác đồ có Rituximab trước tái phát: Kháng thể kháng CD20 tái tổ hợp rituximab là 1 thành phần tiêu chuẩn của điều trị ban đầu DLBCL và giúp cải thiện tỷ lệ sống sót. Có 7/38 BN không nhận được Rituximab trong phác đồ điều trị ban đầu và đây cũng là những BN từ các viện khác chuyển đến. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm có dùng rituximab trước tái phát là 29,2% và không dùng là 12,5%, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm (p> 0,05).

4.3. Đánh giá các tác dụng không mong muốn của 2 phác đồ R-GDP và R-DHAP

4.3.1 Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết: Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận được tỷ lệ giảm BC (giảm BCTT) là độc tính huyết học hay gặp nhất. Phác đồ R-DHAP gây giảm bạch cầu độ 3,4 (83,3%) cao hơn so với phác đồ R-GDP (50%) (p<0,05). Tỷ lệ thiếu máu, giảm tiểu cầu độ 3- 4 ở phác đồ R-DHAP với R-GDP không có sự khác biệt. Tỷ lệ những BN phải truyền HC (7,9%) và TC là (16, 9%). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu LY.12 về tác dụng không mong muốn của 2 phác đồ [13].

4.3.2 Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết: Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ tăng men gan gặp 5/24 bệnh nhân (R-GDP: 3; R-DHAP: 2) trong đó 3 BN dương tính với virus HBV, 2 trường hợp tử vong vì viêm gan B tiến triển, cả 2 trường hợp đó đều không điều trị thuốc kháng virus. Không có trường hợp nào viêm gan tiến triển ở những BN nhiễm virus viêm gan B, được định lượng virus và chỉ định điều trị thuốc kháng virus 01 tuần trước khi điều trị hóa chất và duy trì liên tục trong suốt thời gian điều trị. Tăng creatinin máu chỉ gặp ở BN điều trị phác đồ R-DHAP (3 BN trong đó có 1 BN suy thận không hồi phục sau điều trị).

Độc tính trên LS thường gặp nhất là rụng tóc, buồn nôn. Rụng tóc xảy ra sớm ngay từ những đợt điều trị đầu tiên, ở tất cả các BN, mức độ tăng dần qua các đợt**.**

4.4 Theo dõi thời gian sống thêm: Trong nghiên cứu này chúng tôi theo dõi thời gian sống của BN đến khi tử vong với bất kỳ nguyên nhân nào để đánh giá thời gian sống còn toàn bộ. Chúng tôi nghiên cứu thời gian sống thêm trên 38 DLBCL tái phát sau điều trị. Thời gian theo dõi trung bình là 22,73 ± 2,6 tháng (BN ngắn nhất là 3 tháng và dài nhất là 40 tháng).

4.4.1 Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống không biến cố (EFS).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian OS trung bình dự tính là 22,73 ± 2,6 tháng, tỷ lệ OS sau 12 tháng là 65,7% và sau 22 tháng là 42,2%, sau 39 tháng chỉ còn 15,8%. EFS trung bình dự tính là 13,3 ± 2,1 tháng; tỷ lệ EFS sau 15 tháng là 38,8%; sau 22 tháng là 19,4%; sau 31 tháng chỉ còn 9,7%. Các kết quả nghiên cứu cho thấy, mặc dù có một tỷ lệ ĐƯHT với liệu pháp hóa trị hàng 2, nhưng thời gian sống sót không bệnh kéo dài là rất thấp nếu BN không được ghép tế bào gốc. Nghiên cứu của Larouche cũng cho thấy tỷ lệ BN sống sót sau 3 năm ở BN được ghép tế bào gốc tăng lên rõ rệt so với nhóm BN chỉ hóa trị đơn thuần mà không ghép (EFS sau 3 năm: 56% so với 18%; OS sau 3 năm: 83% so với 26%) [14].

4.4.2 So sánh thời gian sống thêm với thời gian tái phát

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của tác giả Vose và cộng sự, thời gian sống thêm toàn bộ ước

tính và sống thêm không biến cố ở nhóm tái phát trên 12 tháng cao hơn so với nhóm tái phát dưới 12 tháng. Điều này chứng tỏ BN tái phát muộn có thời gian dài thuyên giảm bệnh có thể đáp ứng tốt hơn. Tuy nhiên, nghiên cứu của Vose cũng cho thấy không có sự khác biệt về OS cũng như EFS ở cả 2 nhóm [15].

4.4.3. So sánh thời gian sống thêm theo ECOG

Những BN có điểm ECOG 0-1 khả năng điều trị triệt căn và thực hiện đúng phác đồ đề ra trong kế hoạch, nên kết quả OS và EFS cao hơn so với nhóm BN có ECOG ≥ 2. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự khác biệt rõ giữa nhóm BN có ECOG 0-1 với nhóm ECOG ≥ 2, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Như vậy điểm ECOG tại thời điểm chẩn đoán tái phát có thể dự đoán OS và EFS.

4.4.4. So sánh thời gian sống thêm giữa 2 phác đồ R-GDP và R-DHAP

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 2 phác đồ R-DHAP và R-GDP tỷ lệ đáp ứng chung là tương đương, phác đồ R-DHAP có OS và EFS cao hơn so với phác đồ R-GDP, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 38 bệnh nhân ULAKH tế bào B lớn lan tỏa tái phát tuổi trung bình là **53,29 (± 11,07)** tuổi được điều trị bằng phác đồ R-DHAP và R-GDP tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương 2016-2019, chúng tôi thu được kết quả như sau:

- Tỷ lệ đáp ứng chung sau 3 đợt là 52,6% (ĐƯHT là 23,7%). Sau 6 đợt điều trị là 58,4% (ĐƯHT là 41,7%).

- Tỷ lệ ĐƯHT nhóm tuổi dưới 60 (25%) cao hơn nhóm bệnh trên 60 tuổi (16,7%); nhóm tái phát trên 12 tháng cao hơn nhóm dưới 12 tháng (**29,1%** với 12,5%).

- Tỷ lệ sống tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) sau 12 tháng là 65,7% và sau 22 tháng là 42,2%. Tỷ lệ sống thêm không biến cố (EFS) sau 15 tháng là 38,8%, sau 22 tháng là 19,4%.

- Nhóm bệnh nhân có điểm ECOG 0-1 có thời gian sống thêm và thời gian sống thêm không biến cố tốt hơn so với nhóm ECOG ≥ 2 với p < 0,05.

- Phác đồ R-DHAP có OS và EFS cao hơn so với phác đồ R-GDP (p> 0,05).

- Phác đồ R-DHAP gặp độc tính về giảm bạch cầu độ 3,4 (83,3%) cao hơn so với phác đồ R-GDP (50%).

KIẾN NGHỊ

Cần theo dõi và quản lý bệnh nhân ULAKH sau điều trị tốt hơn. Những bệnh nhân nghi ngờ tái phát cần được làm các xét nghiệm như CT, MRI hoặc PET/CT để phát hiện những tổn thương nhỏ, ở bên trong cơ thể.

Bệnh nhân lớn tuổi, toàn trạng kém nên sử dụng phác đồ R-GDP.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **de Martel C., Ferlay J., Franceschi S. và cộng sự. (2012).** Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol, **13**(**6**), 607–615.
2. **Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N. và cộng sự. (2010).** Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. J Clin Oncol, **28**(**27**), 4184–4190.
3. **Zelenetz A.D., Fayad L.E., và Nademanee A. (2018)**. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. 295.Zelenetz A.D.,

Fayad L.E., và Nademanee A. (2018). NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. 295.

4. **WHO** Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition - WHO - OMS -. <http://apps.who.int/ bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4002>, accessed: 02/07/2018.
5. **Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. và cộng sự. (2007).** Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol, **25**(**5**), 579–586.
6. **K. Lisenko Minimal renal toxicity after Rituximab DHAP** with a modified cisplatin application scheme in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.
7. **Alden A. Moccia, Felicitas Hitz, Paul Hoskins, Richard Klasa, Maryse M., Power, Kerry J. Savage,** Tamara Shenkier, John D. Shepherd, Graham W., Slack, Kevin W. Song, Randy D. Gascoyne, Joseph M. Connors & Laurie H. và cộng sự. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma.
8. **Zhang MC Efficacy** and prognostic analysis of 98 cases of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with second-line regimens.
9. **Roopesh R. Kansara Outcome in Unselected Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)** Following R-CHOP When Stem Cell Transplantation Is Not Feasible.
10. **Gisselbrecht Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)** followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study.
11. **Mey D.U.J.M., Olivieri A., Orlopp K.S. và cộng sự. (2006).** DHAP in combination with rituximab vs DHAP alone as salvage treatment for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a matched-pair analysis. Leuk Lymphoma, **47**(**12**), 2558–2566.
12. **Guglielmi C., Gomez F., Philip T. và cộng sự. (1998).** Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. J Clin Oncol, **16**(**10**), 3264–3269.
13. **Michael Crump,** Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12.
14. **Jean-Franc¸ois Larouche,** Lymphoma Recurrence 5 Years or Later Following Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Characteristics and Outcome. .
15. **Vose và Armitage J.O.** Late relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM CỦA BỆNH NHÂN U LYMPHO TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA TÁI PHÁT TẠI VIỆN HUYẾT HỌC- TRUYỀN MÁU TW GIAI ĐOẠN 2016 – 2019

Nguyễn Lan Phương, Vũ Đức Bình, Nguyễn Hà Thanh, Hoàng Thị Nhung, Lê Quang Chiêm, Vũ Đình Hùng(*)

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm tế bào máu ngoại vi, tổ chức học tủy xương, mô bệnh học khối u, sinh hóa máu, dấu ấn dịch bằng xét nghiệm FISH, của bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan toả tái phát tại Viện Huyết học- Truyền máu TW**. Đối tượng và phương pháp**: 38 bệnh nhân được chẩn đoán là ULAKH tế bào B lớn tái phát điều trị tại Viện Huyết học -Truyền máu TW từ tháng 1/2016 đến tháng 5/2019. Nghiên cứu mô tả cắt ngang có hồi cứu và tiến cứu. **Kết quả và kết luận:** bệnh gặp ở cả 2 giới (nam: nữ là 2,16:1), tuổi trung bình là 53. Triệu chứng thường gặp là hạch to, hội chứng B, thiếu máu lần lượt là 84,2%, 63,2%, 42,1%. Vị trí tổn thương đa dạng, gặp nhiều nhất là nhóm hạch ổ bụng (71,1%), tiếp đến là nhóm hạch đầu, cổ và hạch trung thất (65,8%)**.** Tổn thương trên 2 vị trí chiếm đa số (89,5%), chủ yếu là giai đoạn III, IV (89,4%). Theo phân loại Hans nhóm non GCB chiếm 86,8%. Tái phát sớm dưới 12 tháng chiếm tỷ lệ cao (73,7%) trong đó gặp chủ yếu giai đoạn muộn III, IV là (71,1%).

Từ khóa: u lympho tế bào B lớn lan toả tái phát, u lympho không Hodgkin

SUMMARY

Objectives: Describe clinical features, peripheral blood cell tests, bone marrow organization, tumor histopathology, blood biochemistry, fluid markers by FISH assay, of patients with relapse diffuse large B cell lymphoma at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Patients and methods:** 38 patients diagnosed with relapse diffuse large B-cell lymphoma from National Institute of Hematology and Blood Transfusion from January 2016 to May 2019. Cross-sectional descriptive studies are retrospective and prospective. **Results and Conclusions**: The disease was seen in both sexes (male: female was 2.16: 1), average age was 53 years. Common symptoms were lymphadenopathy, B syndrome, anemia respectively 84.2 %, 63.2%, 42.1%. Lesions location varied, the most common group was the abdominal ganglia (71.1%), followed by the head, neck and mediastinal lymph nodes (65.8%). Respect in more than 2 positions accounts for the majority (89.5%), mainly in stages III and IV (89.4%). According to Hans algorithm, non GCB group accounts for 86.8%. Relapse early under 12 months accounts for a high rate (73.7%), mainly in the late stage III and IV (71.1%).

Key words: relapse diffuse large B-cell lymphoma, non-Hodgkin lymphoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH) là nhóm bệnh lý tăng sinh ác tính dòng lympho. Bệnh khởi phát và tiến triển

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Lan Phương
Email: nguyenlanphuong791977@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 01/10/2020
Ngày duyệt bài: 12/10/2020

chủ yếu ở hệ thống hạch bạch huyết, ngoài ra còn khởi phát ở ngoài hệ thống hạch bạch huyết [1], [2]. Đây là nhóm bệnh lý thường gặp trong chuyên khoa Huyết học, theo GLOBOCAN năm 2008 ở Việt Nam tỷ lệ mắc ULAKH là 1,7/100.000 dân, đứng hàng thứ 14 trong các loại ung thư [1], [2]. DLBCL chiếm khoảng (30%) trong nhóm u lympho thể diễn tiến nhanh. Đa số tái phát xảy ra trong 2 năm đầu sau khi kết thúc điều trị [3]. Chẩn đoán xác định bệnh nhân tái phát cần phải khám lâm sàng, sinh thiết hạch hoặc khối u, chẩn đoán hình ảnh như siêu âm, chụp cắt PET/CT, hoặc CT scan, và sinh thiết tủy xương [3], Nhóm BN này có đặc điểm là khó điều trị, tỷ lệ tử vong cao, thời gian sống thêm ngắn. Do đó, việc phát hiện sớm các triệu chứng tái phát, tiên lượng nhóm nguy cơ cao mang yếu tố quyết định tới việc lựa chọn phác đồ cũng như hiệu quả điều trị. Ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về u lympho không Hodgkin tái phát đặc biệt là nhóm tế bào B lớn lan tỏa nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: *"Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan toả tái phát từ T1/2016 - T5/2019 và tìm hiểu mối liên quan giữa một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng với thời gian tái phát"*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 38 bệnh nhân được chẩn đoán là ULAKH tế bào B lớn tái phát lần 1 điều trị tại Viện Huyết học -Truyền máu TW từ T1/2016 - T5/2019.

Tiêu chuẩn chẩn đoán DLBCL: theo phân loại của WHO 2008 [4].

Tiêu chuẩn tái phát: theo tiêu chuẩn đáp ứng của International Working Group đối với ULAKH năm 2006 [5].

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có hồi cứu và tiến cứu. Lấy mẫu thuận tiện.

Các phương pháp chẩn đoán được thực hiện: Tuổi, giới, khám lâm sàng toàn thân, hạch (vị trí, số lượng, kích thước, thâm nhiễm), thiếu máu, xuất huyết; Phân tích đặc điểm tế bào máu ngoại vi, tủy đồ, sinh thiết tủy xương, nhuộm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch sinh thiết tổ chức hạch (hoặc khối u), β2- micoglobulin, LDH, kết quả chụp CT scanner hoặc PET/CT.

Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo Ann Arbor. Phân nhóm tiên lượng (IPI: International Prognostic Index). Phân loại tâm mầm và không tâm mầm của DLBCL theo sơ đồ Hans [4].

Các dữ liệu thu thập được xử lý theo phương pháp thống kê y học với phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

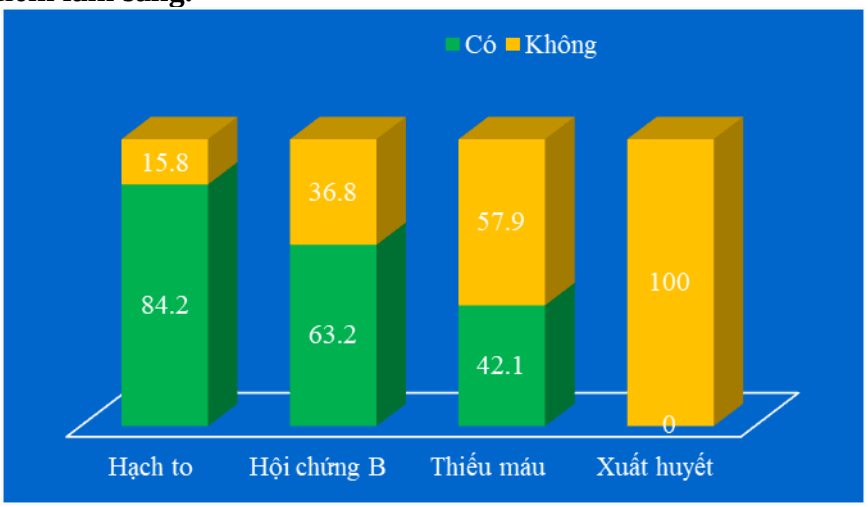
3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1: Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Tuổi	BN	Tỷ lệ %
≤ 60	28	**73,7**
>60	10	26,3
Tổng số	**38**	**100%**

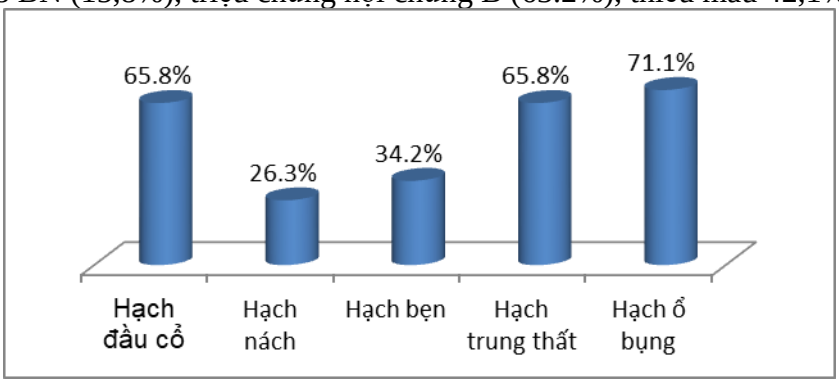
Tuổi trung bình là 53,29 (± 11,07), cao nhất là 68, thấp nhất là 22. Nhóm tuổi ≤ 60 chiếm tỷ lệ cao (73,7%). Bệnh gặp ở cả 2 giới với tỷ lệ nam / nữ: 2,16/1.

3.2. Đặc điểm lâm sàng.



Biểu đồ 3.1: Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng thường gặp là hạch to 32/38 BN (84,2%), tổn thương ngoài hạch đơn thuần 6/38 BN (15,8%), triệu chứng hội chứng B (63.2%), thiếu máu 42,1%.



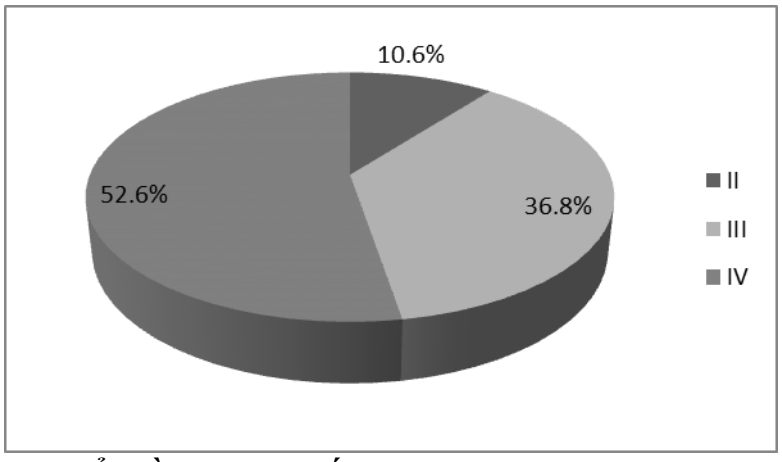
Biểu đồ 3.2: Các vị trí tổn thương tại hạch

Gặp nhiều nhất là nhóm hạch ổ bụng (71,1%). Tiếp đến là nhóm hạch đầu, cổ và nhóm hạch trung thất 68,5%. Ít gặp hơn là nhóm hạch nách, hạch bẹn.

Bảng 3.2: Các vị trí tổn thương ngoài hạch

Tổn thương ngoài hạch đơn thuần hoặc kèm hạch to	**Tỷ lệ (%)**
Gan	6/18 (33,3)
Lách	5/18 (27,7)
Dạ dày	3/18 (16,7)
Phổi	1/18(5,6)
Tủy xương	2/18 (11,1)
Hốc mắt	1/18 (5,6)
Tổng (n= 18)	**100%**

Tổn thương ngoài hạch hay gặp là tổn thương đường tiêu hóa (77,7%). Ít gặp hơn là tủy xương, phổi, hốc mắt



Biểu đồ 3.3: Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn bệnh

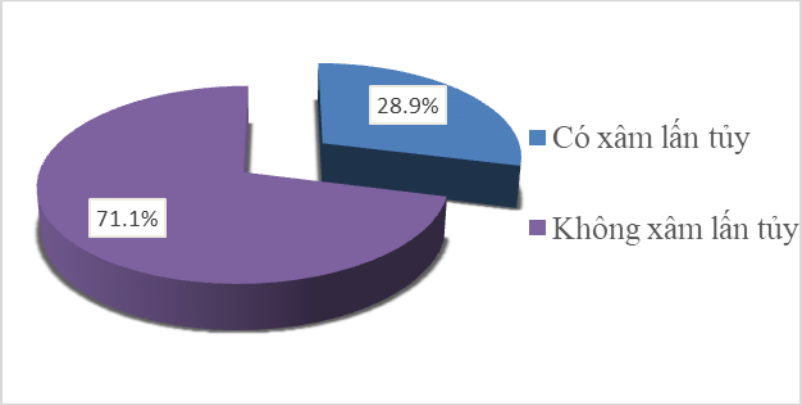
Gặp chủ yếu BN ở GĐ III, IV (89,4%).

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.3: Đặc điểm về tế bào máu ngoại vi

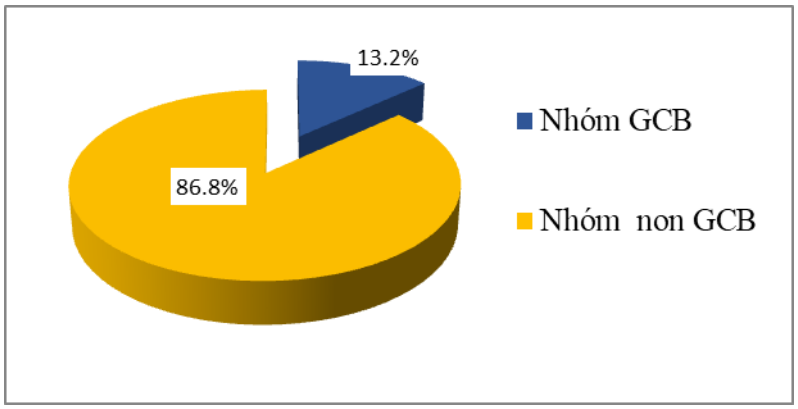
Đặc điểm	n=38	Tỷ lệ (100%)
Hemoglobin		
Bình thường (120- 140 g/l)	22	57,9
Giảm (< 120 g/l)	16	42,1
Bạch cầu		
Bình thường (>4G/L)	33	86,8
Giảm (< 4 G/L)	5	13,2
Tiểu cầu		
Bình thường (150-450 G/L)	30	78,9
Giảm (< 150 G/L)	8	21,1

Tỷ lệ BN có thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu tại thời điểm tái phát tương ứng là 42,1%, 13,2%, 21,1%.



Biểu đồ 3.4: Tình trạng xâm lấn tuỷ xương

Tình trạng xâm lấn tủy xương chiếm 28,9%.



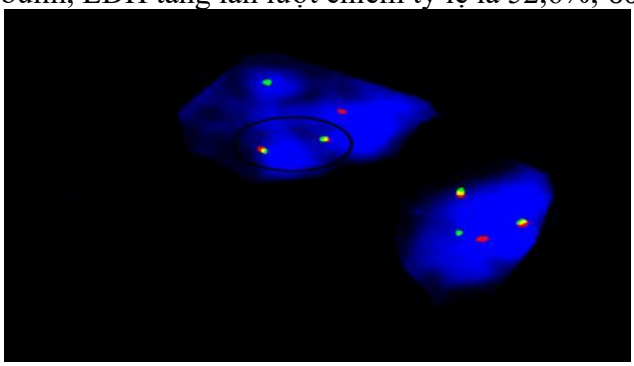
Biểu đồ 3.5: Phân bố các dưới nhóm mô bệnh học theo phân loại Hans

Nhóm non GCB chiếm tỷ lệ cao 86,8%.

Bảng 3.4: Đặc điểm các chỉ số sinh hóa

Chỉ số	Bình thường	Tăng	Tổng
β2 microglobulin	18 (47,4%)	**20 (52,6%)**	38 (100%)
LDH	15 (39,5%)	**23 (60,5%)**	38 (100%)

Chỉ số β2 microglobulin, LDH tăng lần lượt chiếm tỷ lệ là 52,6%; 60,5%.



Hình ảnh 3.1: Tổn thương cMyC dương tính trên FISH (BN Đinh Thị P, 49 tuổi).

Có 9 bệnh nhân nhuộm mô bệnh học có biểu hiện dương tính với các dấu ấn BCL2, MYC, BCL6, nhưng chỉ có 22,2% BN có dương tính với cMYC bằng xét nghiệm FISH

Bảng 3.5: Phân nhóm nguy cơ theo IPI

Nhóm nguy cơ theo (IPI)	n	Tỷ lệ (%)
Nguy cơ thấp (0-1 điểm)	2	5,3
Nguy cơ trung bình thấp (2 điểm)	11	28,9
Nguy cơ trung bình cao (3 điểm)	18	47,7
Nguy cơ cao (>3 điểm)	7	18,4
Tổng số	**38**	**100%**

Chủ yếu BN ở nhóm nguy cao và trung bình cao với tỷ lệ 76,6%.

3.4. Đặc điểm mối liên quan giữa một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng và thời gian tái phát.

Bảng 3.6: Biểu hiện hội chứng B theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn	A		B		Tổng	Tỷ lệ %
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
II	1	2,6	3	7,9	4	10,5%
III	4	10,5	10	**26,3**	14	**36,8%**
IV	9	23,7	11	**28,9**	20	**52,6%**
Tổng số	**14**	**15,9**	**24**	**84,1**	**38**	**100%**

Hội chứng B gặp chủ yếu ở giai đoạn III, IV **(55,2%)**

Bảng 3.7: Liên quan giữa hội chứng B với dưới nhóm mô bệnh học

Đặc điểm		GCB		non GCB		p
		n	%	n	%	
Hội chứng B	Có	0	0	14	36,8%	<0.05
	Không	5	13,2%	19	50%	

Hội chứng B gặp chủ yếu ở nhóm không tâm mầm, chiếm tỷ lệ 36,8%.

Bảng 3.8: Liên quan giữa giai đoạn và thời gian tái phát

Thời gian tái phát	Giai đoạn		Tổng số
	Sớm (I, II)	Muộn (III, IV)	
< 12 tháng	1 (2,6%)	**27 (71,1%)**	28 (73,7%)
≥ 12 tháng	3 (7,6%)	7 (18,4%)	10 (26,3%)
Tổng số	4 (10,5%)	34 (89,5%)	38 (100%)
p<0.05			

Bệnh nhân tái phát dưới 12 tháng chiếm tỷ lệ cao **(73,7%),** chủ yếu ở giai đoạn muộn III, IV **(71,1%).**

Bảng 3.9: Mối liên quan giữa thời gian tái phát và LDH

Thời gian tái phát	LDH		Tổng số
	Tăng	Bình thường	
< 12 tháng	**18 (47,3%)**	10 (26,3%)	28 (73,6%)
≥ 12 tháng	5 (13,2%)	5 (13,2%)	10 (26,4%)
Tổng số	15 (60,5%)	23 (39,5%)	38 (100%)
p>0.05, OR=1.8			

LDH tăng chiếm tỷ lệ cao ở nhóm tái phát dưới 12 tháng (47,3%).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi mắc bệnh trung bình là 53,29. BN ít tuổi nhất là 22, nhiều tuổi nhất là 68. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Dr Ulric và cộng sự là 57,2 tuổi, nghiên cứu của K. Lisenko và cộng sự là 53 tuổi, Alden A. Moccia và cộng sự là 56 tuổi [6], [7]. Điều đó cho thấy khi trình độ dân trí và điều kiện

chữa bệnh tốt hơn thì số bệnh nhân cao tuổi có thể trạng chung tốt hơn có cơ hội được điều trị hóa trị liều cao tại bệnh viện cũng tăng lên. Theo thống kê của tổ chức ung thư toàn cầu GLOBOCAL tại Việt Nam thì ULAKH gặp cả 2 giới với tỷ lệ mắc ở nam cao hơn nữ, kết quả nghiên cứu của chúng tôi nam/nữ (2,16:1), tương tự như các nghiên cứu của các tác giả trên.

4.2. Đặc điểm lâm sàng thời điểm tái phát:

Vị trí tổn thương: Vị trí tổn thương rất khác nhau, đa số xuất hiện tổn thương ở vị trí khác so với thời điểm ban đầu. Theo nghiên cứu của chúng tôi, hạch ngoại vi to chiếm tỷ lệ cao hơn nghiên cứu của Mercada và cộng sự năm 2012 (84,2% so với 75%). Nhưng vị trí tổn thương tương tự như nghiên cứu của Shika hay gặp nhất là nhóm hạch ổ bụng (71,1%), sau là nhóm hạch vùng đầu, cổ và hạch trung thất (65,8%) [8], [9]. Tổn thương ngoài hạch có hoặc không có tổn thương tại hạch là 43,7% BN, trong đó 15,8% BN có tổn thương nguyên phát ngoài hạch, thấp hơn so với nghiên cứu của Mercada, Zhang [8], [10]. Trong các tổn thương ngoài hạch được ghi nhận, gặp nhiều nhất là các tổn thương đường tiêu hóa. Đây là những tổn thương sâu khó hát hiện sớm bằng phương pháp khám lâm sàng đơn thuần mà cần được kết hợp với chẩn đoán hình ảnh.

Giai đoạn bệnh: Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành đều khẳng định giai đoạn bệnh có liên quan chặt chẽ với đáp ứng điều trị, thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống còn toàn bộ của bệnh nhân. Giai đoạn bệnh càng cao, bệnh càng lan rộng thì mức độ đáp ứng điều trị càng giảm và thời gian sống thêm ngắn hơn. Nghiên cứu của nhóm Mey và cộng sự (giai đoạn III, IV là 73%), Zang (giai đoạn III, IV là 71,4%), trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh ở giai đoạn III và IV chiếm đến 89,4% [11]. Điều này được giải thích là số lượng bệnh nhân được theo dõi khi kết thúc điều trị chưa tích cực, mặt khác do các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh hiện đại hỗ trợ chẩn đoán như CT scan, MRI, PET/CT, giá thành còn cao và bảo hiểm y tế chưa thanh toán nên chỉ khi khám lâm sàng kết hợp với siêu âm chẩn đoán có nghi ngờ thì bệnh nhân của chúng tôi mới được làm thêm các xét nghiệm hỗ trợ thêm chẩn đoán.

Triệu chứng toàn thân (hội chứng B): Trong u lympho, khi có biểu hiện hội chứng B chứng tỏ sự phát triển của bệnh đã gây ra các ảnh hưởng toàn thân và tiên lượng của bệnh cũng trở nên xấu hơn [10]. Kết quả nghiên của chúng tôi với tác giả Vose thì tỷ lệ giữa các BN thuộc giai đoạn khu trú với giai đoạn lan tràn của bệnh cũng như thời gian tái phát ở nhóm dưới 12 tháng và nhóm trên 12 tháng với hội chứng B không có sự khác biệt [9]. Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân có hội chứng B (63,2%), cao hơn so với kết quả của tác giả Zhang (34,7%) [10]. Điều này cũng có thể giải thích là việc bệnh nhân theo dõi sau khi kết thúc điều trị chưa được sát sao.

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng thời điểm tái phát:

Đặc điểm mô bệnh học

Phân loại dưới nhóm mô bệnh học theo Hans trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy dưới nhóm không tâm mầm chiếm ưu thế (86,8%) cao hơn so với nghiên cứu của

Muris (72%), Zan (76,8%). Nhiều nghiên cứu cho thấy nhóm tâm mầm ít gặp hội chứng B hơn so với nhóm không tâm mầm, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự [13]. Ở những bệnh nhân được chẩn đoán mới thì nhóm non GCB sẽ có tiên lượng xấu hơn nhóm GCB, tuy nhiên tác động của phân nhóm bệnh trên bệnh nhân tái phát vẫn còn nhiều tranh luận nên cần được nghiên cứu thêm.

Nhiều nghiên cứu khảo sát giá trị tiên lượng độc lập của cMYC đã được thực hiện, cả các nghiên cứu hệ thống phân tích meta để làm rõ ý nghĩa lâm sàng của sự biểu hiện quá mức cMYC đều cho thấy cMYC (+) là một yếu tố tiên lượng xấu, dự báo khả năng đáp ứng kém với điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân dương tính với các dấu ấn cMYC, BCL2, BCL6 trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 23,7%, 36,8% và 68,4%. Có 9 bệnh nhân trong nghiên cứu có biểu hiện đột biến kép dương tính với cMYC và BCL2 có hoặc không kèm đột biến BCL6. Tuy nhiên, khi kiểm tra lại bằng kỹ thuật FISH chỉ có 2 bệnh nhân dương tính với cMYC và cả 2 bệnh nhân này đều không đáp ứng với điều trị và tử vong vì bệnh tiến triển. Kết quả này thấp hơn so với tác giả Thieblemont [13]. Do đây là kỹ thuật mới triển khai tại viện, nên kết quả còn hạn chế.

Một số đặc điểm về huyết học và sinh hóa:

Thiếu máu là triệu chứng thường thấy ở bệnh nhân U lympho tại thời điểm chẩn đoán. Thiếu máu có thể do bản thân bệnh ung thư, do dinh dưỡng, do tình trạng xâm lấn tủy xương. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ thiếu máu ở thời điểm chẩn đoán là 42.1%, giảm bạch cầu và tiểu cầu ít gặp hơn. Tình trạng giảm các dòng tế bào máu ngoại vi thường do bệnh nhân có tình trạng thâm nhiễm tủy xương. DLBCL thuộc nhóm u lympho tiến triển, khả năng thâm nhiễm tủy xương cao. Theo tác giả Wang và cộng sự (2018). Xét nghiệm tủy xương để đánh giá giai đoạn bệnh, đây là một yếu tố tiên lượng xấu [15]. Tỷ lệ biểu hiện xâm lấn tủy xương trong nghiên cứu của chúng tôi là 28,9%. Tấp hơn so với Zhang (33,7%) [10].

Lactate dehydrogenase (LDH) là một enzyme có mặt ở hầu hết các mô trong cơ thể, nồng độ LDH trong máu bình thường thấp. Khi các mô bị hủy hoại như trong bệnh gan, nhiễm trùng, nhồi máu cơ tim, ung thư đặc biệt là u lympho…, LDH được giải phóng, khuếch tán vào máu làm nồng độ LDH trong máu tăng lên. Nồng độ LDH trong huyết thanh được xác định như một yếu tố tiên lượng độc lập có ý nghĩa quan trọng trong ULAKH. Ngoài ra LDH còn có ý nghĩa trong việc theo dõi tiến triển bệnh và khả năng tái phát [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm chẩn đoán 60,5% BN có tăng LDH, tương tự kết quả nghiên cứu của Zhang (68,4%) [10]. Tuy vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy không có mối liên quan giữa nồng độ LDH với thời gian tái phát sớm hay muộn.

Giá trị tiên lượng của huyết thanh β2 - Microglobulin, được xác định vào đầu những năm 1970, đã được nghiên cứu trong bệnh đa u tủy và u lympho. Đây là một yếu tố phản ánh sự tăng sinh ác tính của khối u, β2-Microglobulin tăng có giá trị tiên lượng, liên quan đến hiệu quả điều trị và kết quả sống sót [16]. So với Zhang (24,4%) thì kết quả

của chúng tôi chỉ số β2-Microglobulin tăng (52,6%) là cao hơn.

Thời gian tái phát: Thời gian tái phát càng sớm chứng tỏ bệnh tiến triển nhanh, tiên lượng bệnh xấu, khả năng điều trị sẽ khó khăn hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có thời gian tái phát dưới 12 tháng chiếm tỷ lệ cao **(73,7%)**. Trong đó bệnh nhân nhân tái phát sớm nhất là 3 tháng, muộn nhất là 36 tháng. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Zhang 2017 [10]. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy có mối liên quan giữa thời gian chẩn đoán bệnh tái phát với giai đoạn bệnh. Theo đó, các BN được chẩn đoán tái phát dưới 12 tháng gặp chủ yếu ở giai đoạn muộn **(71,1%)** với p < **0,05.**.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 38 bệnh nhân được chẩn đoán DLBCL tái phát lần đầu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương 2016-2019, tuổi trung bình là 53,29 (± 11,07).

- Số bệnh nhân có hạch to và triệu chứng B chiếm tỷ lệ cao.
- Tổn thương ở nhiều vị trị khác nhau, nhóm hạch ổ bụng chiếm tỷ lệ cao, tiếp theo là hạch vùng đầu cổ và hạch trung thất.
- Giai đoạn muộn chiếm đa số với tỷ lệ là 89,5%, chủ yếu ở nhóm bệnh nhân tái phát dưới 12 tháng.
- Nhóm nguy trung bình cao và nhóm nguy cơ cao gặp nhiều ở bệnh nhân tái phát dưới 12 tháng
- Mô bệnh học nhóm non GCB chiếm tỷ lệ cao 86,8%.
- Hội chứng B không gặp ở nhóm GCB.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Xuân Dũng (last) (2012),** Đánh giá kết quả điều trị Lympho không Hodgkin ở người lớn, Luận văn tiến sỹ y học, Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh.
2. **de Martel C., Ferlay J., Franceschi S. và cộng sự. (2012).** Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol, **13**(**6**), 607–615.
3. **Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. và cộng sự. (2014).** Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol, **32**(**27**), 3059–3067.
4. **WHO** Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition - WHO - OMS -. <http://apps.who.int/ bookorders/anglais/ detart1.jsp?codlan=1&codcol= 70&codcch=4002>, accessed: 02/07/2018.
5. **Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. và cộng sự. (2007).** Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol, **25**(**5**), 579–586.
6. **K. Lisenko Minimal renal toxicity after Rituximab DHAP** with a modified cisplatin application scheme in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.
7. **Alden A. Moccia, Felicitas Hitz, Paul Hoskins,** Richard Klasa, Maryse M., Power, Kerry J. Savage, Tamara Shenkier, John D. Shepherd, Graham W., Slack, Kevin W. Song, Randy D. Gascoyne, Joseph M. Connors & Laurie H. và cộng sự. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma.

8. **S.Mercadal (2013).** Clinical Characteristics and Risk of Relaspe for patients with Stage I-II Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated in First line with Immunochemotherapy.
9. **Vose và Armitage J.O. L**ate relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma.
10. **Zhang MC Efficacy** and prognostic analysis of 98 cases of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with second-line regimens.
11. **Mey D.U.J.M., Olivieri A., Orlopp K.S. và cộng sự. (2006). D**HAP in combination with rituximab vs DHAP alone as salvage treatment for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a matched-pair analysis. Leuk Lymphoma, **47**(**12**), 2558–2566.
12. **J.-Y.** Blay The International Prognostic Index Correlates to Survival in Patients With Aggressive Lymphoma in Relapse: Analysis of the PARMA Trial.
13. **Thieblemont C., Briere J., Mounier N. và cộng sự. (2011).** The Germinal Center/Activated B-Cell Subclassification Has a Prognostic Impact for Response to Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Bio-CORAL Study. J Clin Oncol, **29**(**31**), 4079–4087.
14. **Arnold S Freedman,** MD Treatment of relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. .
15. **Wang D., Liu P., Zhang Y. và cộng sự. (2018).** Bone Marrow Molecular Markers Associated with Relapsed/Refractory Activated B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. BioMed Res Int, **2018**, 1–7.
16. **Jihoon Kang Relevance** of prognostic index with β2-microglobulin for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ THEO CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG LÂM SÀNG VÀ HUYẾT HỌC Ở NGƯỜI BỆNH ĐA U TỦY XƯƠNG

Hàn Viết Trung*, Vũ Minh Phương, Phạm Bích Diệp ****

TÓM TẮT

Một số yếu tố tiên lượng lâm sàng và huyết học có liên quan đến kết quả điều trị cũng như thời gian sống thêm toàn bộ bệnh đa u tủy xương. **Mục tiêu:** 1. Phân tích một số yếu tố tiên lượng theo lâm sàng và huyết học. 2. Đánh giá kết quả điều trị và thời gian sống thêm của nhóm nghiên cứu theo các yếu tố tiên lượng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 111 người bệnh mới được chẩn đoán ĐUTX theo tiêu chuẩn IMWG 2014 tại trung tâm Huyết học và truyền máu từ T1/2015 đến T4/2019. Các yếu tố tiên lượng để đánh giá: tuổi trên hoặc dưới 65, điêm ECOG, lượng Hb, số lượng tiểu cầu, tỷ lệ tương bào tuỷ, tỷ lệ bạch cầu trung tính/ lym pho, các bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ VCD, MPT,…và đánh giá kết quả điều trị và thời gian sống thêm toàn bộ. **Kết quả:** Nhóm tiên lượng theo tuổi nhóm < 65 tuổi chiếm 66,7%, nhóm ≥ 65 tuổi chiếm 33,3%, nhóm ECOG < 2 là 25,2%, nhóm ECOG ≥ 2 là 74,8%. Nhóm tỷ lệ tương bào < 30% là 54,1% và nhóm ≥ 30% chiếm 45,9%, theo nồng độ Hb, nhóm < 100 g/L chiếm 72,1% và nhóm Hb ≥ 100g/L chiếm 27,9%, theo NLR < 2,25 là 56,8% và ≥ 2,25 là 43,2%, nhóm số lượng tiểu cầu ≥ 150 G/L là 73 % và nhóm < 150 G/L là 27 %. Kết quả điều trị đạt tỷ lệ LBMPRT trở lên ở nhóm < 65 tuổi đạt 47,3% và nhóm ≥ 65 tuổi là 43,2%, theo ECOG là 78,6% và 34,9% tương ứng. Theo tỷ lệ tương bào trong tủy xương < 30% là 50% so với 41,2%, nhóm Hb ≥ 100g/L 54,8% so với 42,5% của nhóm Hb < 100 g/L, nhóm NLR < 2,25 là 55,6% so với 33,3% của nhóm ≥ 2,25. Theo số lượng tiểu cầu là 51,9% so với 30%. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm < 65 tuổi là 36,94 và nhóm ≥ 65 tuổi là 36,63 tháng. Theo ECOG là 45,95 và 32,61 tháng, theo tỷ lệ tương bào là 40,11 so với 33,08 tháng, theo nồng độ Hb là 40,26 so với 35,98 tháng, theo NLR là 41,34 so với 31,3 tháng. Theo số lượng tiểu cầu là 39,83 so với 29,7 tháng. **Kết luận**: Các yếu tố tiên lượng lâm sàng và huyết học có liên quan đến kết quả điều trị và thời gian sống thêm toàn bộ ở người bệnh ĐUTX.

Từ khóa: đa u tủy xương, yếu tố tiên lượng, phân nhóm tiên lượng.

**Bệnh viện Bạch Mai*
***Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Hàn Viết Trung
Email: hankientrung@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 30/9/2020

SUMMARY

TREATMENT OUTCOME ACCORDING TO CLINICAL AND HEMATOLOGY PROGNOSIS FACTORS IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Clinical and hematology factors related to treatment outcomes as well as survival times in multiple myeloma patients. **Objectives:** 1. Analyze clinical and hematology prognosis factors. 2. Evaluate the treatment results and overal survival time of Multiple myeloma patients according to prognosis factors. **Subjects and research methods:** 111 patients were newly diagnosed Multiple myeloma according to IMWG 2014 criteria at Hematology and blood transfusion Center from Januarry 2015 to April 2019, Patients were study and dividing into prognosis factors group and treated by

conditional regimen then they was evaluated of treatment results and overal survival time. **Results:** Clinical and hematology factors group is valuable outcome and overal survival time. Clinical group: according to age 66,7% in standard risk and 33,3% in high risk group, according to ECOG is 25,2% and 74,8%. In hematology group: plasmacell percentage is 54,1% in standard risk vs 45,9% in high risk, according to Hb is 72,1% vs 27,9%, according to NLR is 56,8% vs 43,2%, and according to 73 % vs 27 %, respectively. To achived atleast VGPR results, according to age is 47,3% vs 43,2%, according to ECOG is 78,6% vs 34,9%. In hematology group: according to plasmacell percentage is 50% vs 41,2%, according to Hb is 54,8% vs 42,5%, according to NLR is 55,6% vs 33,3% and according to platelet is 51,9% vs 30% in standard risk and high risk group, respectively. The overall survival time, according to age 36,94 months in standard risk vs 36,63 months in high risk group, according to ECOG is 45,95 vs 32,61 months. In hematology group: plasmacell percentage is 40,11 vs 33,08 months, according to Hb is 35,98 vs 40,26 months, according to NLR is 41,34 vs 31,3 months, and according to platelet is 73 % vs 27 % months, respectively. **CONCLUSION:** Clinical and hematology factors are valuable meaning of treatment outcome and survival time.

Keywords: Prognostic factors, Multiple Myeloma, Risks classification.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tuỷ xương là một bệnh lý tạo máu ác tính của dòng tương bào, đặc trưng bởi sự tăng sinh các tương bào ác tính dẫn tới tăng sản xuất các paraprotein trong máu và/hoặc trong nước tiểu gây tổn thương các cơ quan khác[1]. Thời gian sống thêm trung bình là 3 năm, tỷ lệ sống trên 5 năm là 46,6%, những người trẻ có tiên lượng tốt hơn người cao tuổi[2,3]. Ngoài các yếu tố tiên lượng hay được sử dụng là bất thường nhiễm sắc thể, LDH, beta2 microglobulin, các yếu tố như điểm ECOG đánh giá toàn trạng, Hemoglobin, số lượng tiểu cầu, CRP, chỉ số tương bào, tỷ lệ bạch cầu trung tính/lympho cũng được nhiều nghiên cứu chỉ ra giá trị[4-6]. Các yếu tố này được phối hợp tạo ra các phân nhóm tiên lượng. Ở Việt Nam, nghiên cứu về mỗi liên quan giữa các yếu tố tiên lượng với kết quả điều trị ĐUTX chưa có hệ thống, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này với mục tiêu sau: *1. Phân tích nhóm tiên lượng theo các yếu tố lâm sàng và huyết học. 2. Đánh giá kết quả điều trị và thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm nghiên cứu theo các yếu tố lâm sàng và huyết học.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 111 người bệnh mới được chẩn đoán đa u tủy xương theo tiêu chuẩn IMWG, điều trị tại Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai từ 01/2015 đến 04/2019.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: mô tả chùm ca bệnh, có phân tích.

Các bước tiến hành trong nghiên cứu:

- Người bệnh mới được chẩn đoán ĐUTX theo tiêu chuẩn của IMWG 2014[7].

- Các NB được khám, làm các xét nghiệm chẩn đoán xác định, đánh giá các yếu tố tiên lượng lâm sàng (tuổi, chỉ số lâm sàng ECOG PS) và huyết học (tỷ lệ Plasmo trong tủy xương, nồng độ Hemoglobin (Hb), tỷ lệ bạch cầu trung tính/lympho (NLR) và số lượng tiểu cầu).

- Người bệnh được điều trị bằng các phác đồ MPT, VCD,… theo hướng dẫn của Bộ y tế và đánh giá lui bệnh sau 4 đợt điều trị theo tiêu chuẩn của IMWG 2014[7].

- Đánh giá đáp ứng điều trị, thời gian sống thêm toàn bộ (OS), thời gian sống thêm bệnh

không tiến triển (PFS).

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu:

- NB được thông báo ý nghĩa, sự cần thiết của xét nghiệm trong chẩn đoán bệnh.
- Các xét nghiệm và phương pháp điều trị được tiến hành có sự đồng ý của NB.

2.4. Xử lý số liệu: theo phần mềm EPIDATA 3.1 VÀ STATA 10.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

Tuổi trung bình của nhóm NB nghiên cứu là 60,0±10,6 tuổi, trong đó có 4 NB (3,6%) < 40 tuổi và 49,5% trên 60 tuổi. Nam chiếm 49,5%; nữ 50,5%. Tỷ lệ IgG là 53,2 %; IgA chiếm 18,9 %; chuỗi nhẹ Kappa 12,6% và Lambda 15,3%. Thể trạng lâm sàng theo ECOG PS, nhóm ECOG 2 điểm (31,5%) và 3 điểm (31,5%), có 11,7% người bệnh ECOG 4 điểm và 25,2% ECOG < 2 điểm.

3.2. Đặc điểm các yếu tố tiên lượng

3.2.1. Đặc điểm các yếu tố tiên lượng lâm sàng

Bảng 0.1. Đặc điểm các yếu tố tiên lượng lâm sàng

Tiên lượng	Nhóm	n	%
Tuổi	**< 65 tuổi**	74	66,7
	≥ 65 tuổi	37	33,3
	Tổng	111	100
ECOG PS	**< 2 điểm**	28	25,2
	≥ 2 điểm	83	74,8
	Tổng	111	100

Nhận xét: Nhóm tiên lượng theo tuổi: nhóm ≥ 65 tuổi chiếm 33,3%, nhóm < 65 tuổi chiếm 66,7%. Nhóm ECOG ≥ 2 là 74,8%, nhóm ECOG < 2 điểm là 25,2%.

3.2.2. Đặc điểm phân nhóm nhóm tiên lượng huyết học

Bảng 0.2. Đặc điểm phân nhóm theo tiên lượng huyết học

Yếu tố tiên lượng	Phân nhóm	n	%
Tỷ lệ tương bào	< 30%	60	54,1
	≥ 30%	51	45,9
	Tổng	**111**	**100**
Nồng độ Hb	< 100 g/L	80	72,1
	≥ 100 g/L	31	27,9
	Tổng	111	100
NLR	< 2,25	63	56,8
	≥ 2,25	48	43,2
	Tổng	**111**	**100**
Số lượng tiểu cầu	< 150 G/L	30	27,0
	≥ 150 G/L	81	73,0
	Tổng	**111**	**100**

Nhận xét: nhóm tỷ lệ Plasmo ≥ 30% chiếm 45,9%, nhóm Plasmo < 30% chiếm 54,1%, nhóm Hb < 100 g/L chiếm 72,1%, nhóm Hb ≥ 100 g/L chiếm 27,9%, nhóm NLR <2,25 chiếm 56,8%, nhóm NLR ≥ 2,25 chiếm 43,2%, nhóm tiểu cầu < 150 G/L chiếm 27%, nhóm tiểu cầu ≥ 150 G/L chiếm 73%.

3.3. Kết quả điều trị theo phân nhóm tiên lượng

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa tiên lượng lâm sàng và đáp ứng điều trị

Tình trạng đáp ứng	Tuổi				p	ECOG				p
	< 65 tuổi		≥ 65 tuổi			< 2 điểm		≥ 2 điểm		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
KĐU hoặc TT	16	21,6	9	24,3	0,69	2	7,1	23	27,7	<0,01
LBTT	12	16,2	3	8,1		1	3,6	14	16,9	
LBKHT	11	14,9	9	24,3		3	10,7	17	20,5	
LBMPRT Trở lên	35	47,3	16	43,2		22	78,6	29	34,9	
Tổng	**74**	**100**	**37**	**100**		**28**	**100**	**83**	**100**	

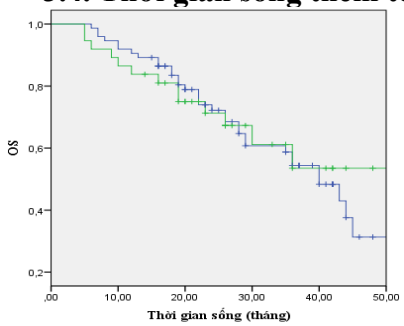
Nhận xét: hiệu quả điều trị đạt tỷ lệ LBMPRT trở lên, nhóm NB < 65 tuổi là 47,3% so với 43,2% nhóm NB ≥ 65 tuổi, nhóm ECOG < 2 điểm là 77,6% so với 34,9% ở nhóm có ECOG ≥ 2 điểm.

Bảng 3.4. Kết quả điều trị theo phân nhóm tiên lượng huyết học

Tình trạng đáp ứng	Tỷ lệ tương bào				p	Nồng độ Hb				p	NLR				P	Số lượng tiểu cầu				P
	< 30%		≥ 30%			< 100g/L		≥ 100g/L			< 2,25		≥ 2,25			< 150G/L		≥ 150G/L		
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
KĐU hoặc TT	17	28,3	8	15,7	0,35	17	21,3	8	25,8	0,24	10	15,9	15	31,3	0,02	5	16,7	20	24,7	0,04
LBTT	8	13,3	7	13,7		13	16,3	2	6,5		8	12,7	7	14,6		9	30,0	6	7,4	
LBKHT	5	8,3	15	29,4		16	20,0	4	12,9		10	15,9	10	20,8		7	23,3	13	16,0	
LBMPRT Trở lên	30	50,0	21	41,2		34	42,5	17	54,8		35	55,6	16	33,3		9	30,0	42	51,9	
Tổng	60	100	51	100		80	100	31	100		63	100	48	100		30	100	81	100	

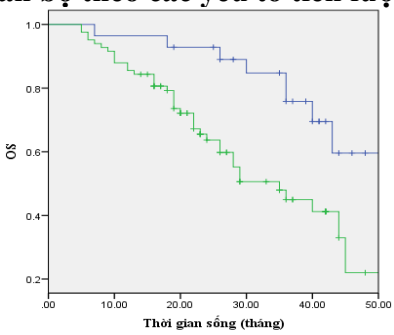
Nhận xét: hiệu quả điều trị đạt tỷ lệ LBMPRT trở lên, nhóm tỷ lệ Palsmo < 30% là 30% so với 21% ở nhóm NB ≥ 30%, nhóm Hb ≥ 100 g/L đạt 54,8% so với 42,5% ở nhóm Hb < 100 g/L, nhóm NLR < 2,25 là 55,6% so với 33,3% ở nhóm NLR ≥ 2,25, nhóm ≥ 150 G/L là 51,9% so với 30% ở nhóm tiểu cầu < 150 G/L.

3.4. Thời gian sống thêm toàn bộ theo các yếu tố tiên lượng



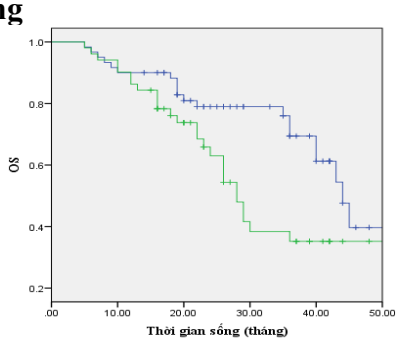
Tuổi	n	TGSTTB
<65 tuổi	74	36,94 tháng
≥65 tuổi	37	36,63 tháng

Biểu đồ 3.1.Thời gian OS theo tuổi



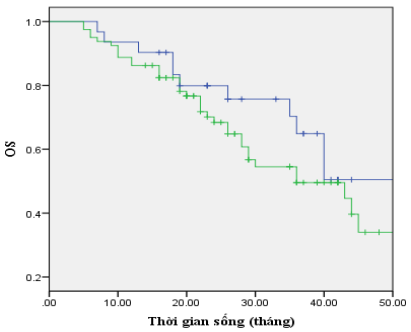
ECOG	n	TGSTTB
<2	28	45,95 tháng
≥2	83	32,61 tháng

Biểu đồ 3.2. Thời gian OS theo ECOG



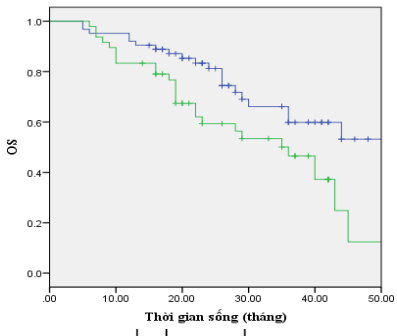
Tương bào	n	TGSTTB
<30%	60	40,11 tháng
≥30%	51	33,08 tháng

Biểu đồ 3.3. Thời gian OS theo tỷ lệ tương bào



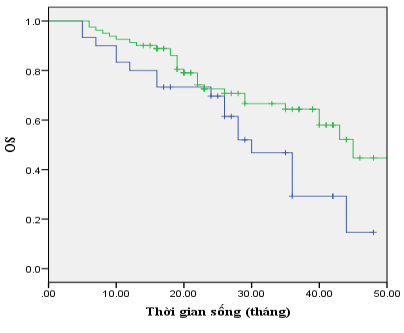
Hb	n	TGSTTB
≥100g/L	31	40,26 tháng
<100g/L	80	35,98 tháng

Biểu đồ 3.4. Thời gian OS theo nồng độ Hb



NLR	n	TGSTTB
<2,25	63	41,34 tháng
≥2,25	48	31,30 tháng

Biểu đồ 3.5. Thời gian OS theo NLR



Tiểu cầu	n	TGSTTB
<150G/L	30	29,70 tháng
≥150G/L	81	39,83 tháng

Biểu đồ 3.6. Thời gian OS theo số lượng tiểu cầu

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) ở nhóm tuổi (<65 và ≥ 65 tuổi) là 36,94 và 36,63 tháng, theo ECOG (<2 và ≥ 2) là 45,95 và 32,61 tháng, theo tỷ lệ tương bào (<30% và ≥30%) là 40,11 và 33,08 tháng, theo Hb (< 100 và ≥ 100 g/L) là 35,98 và 40,26 tháng, theo NLR (<2,25 và ≥ 2,25) là 41,34 và 31,3 tháng và theo số lượng tiểu cầu (<150 và ≥ 150 G/L) là 29,7 và 39,83 tháng.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm NB nghiên cứu là 60, trong đó 4 NB (3,6%) là < 40 tuổi và trên 60 tuổi chiếm 49,5%, tương đồng với kết quả của tác giả Nguyễn Lan Phương[8], Hữu Thị Chung[9] và nghiên cứu của Heinz Ludwig và cộng sự[10]. Tỉ lệ nam/nữ tương đương 1:1 (Nam 49,5%, nữ chiếm 50,5%). Kết quả này phù hợp với kết quả của Nguyễn Lan Phương là 1:1[8], theo Kyle RA và Antonio Palumbo tỷ lệ này là 1,3-1,5[2,3].

Phân bố theo thể bệnh, tỷ lệ IgG là 53,2%; IgA chiếm 18,9%; chuỗi nhẹ Kappa 12,6% và chuỗi nhẹ Lambda 15,3%, phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Lan Phương (IgG 60,6%, IgA 20,1%)[8] và Hữu Thị Chung (1999)[9], nghiên cứu của Antonio Palumbo và Bart- Barlogie (IgG 60%, IgA 20% và chuỗi

nhẹ 20%)[3].

4.2. Bàn luận về nhóm các yếu tố tiên lượng

4.2.1. Nhóm yếu tố tiên lượng lâm sàng

Nhóm <65 tuổi chiếm 66,67% và nhóm ≥65 tuổi chiếm 33,33%, tương tự với nghiên cứu của tác giả Jiejing Qian tuổi trung bình là 61 tuổi trong đó nhóm ≥ 60 tuổi là 46%[5], tác giả Gunnar Birgegård và CS nhóm ≥ 60 tuổi chiếm 72,3%[11].

Nhóm ECOG ≥ 2 điểm là 74,8%, nhóm ECOG < 2 là 25,2%, tác giả Despiégel, Nicolas và CS, người bệnh có ECOG ≥ 2 là 35,2%[12], theo tác giả Meletios A.Dimopoulos và CS, tỷ lệ ECOG ≥ 2 là 44,43%[13], trong thực tế người bệnh nhập viện trong tình trạng muộn, chỉ số ECOG cao.

4.2.2. Nhóm các yếu tố tiên lượng huyết học

Tỷ lệ tương bào trong tủy xương: nhóm tỷ lệ tương bào ≥ 30% chiếm 48,8%, tỷ lệ < 30% là 51,2%, tương đồng với nghiên cứu của Jiejing Qian và CS (lần lượt 49,09% và 50,91%)[5].

Chỉ số Hb: nhóm Hb < 100 g/l chiếm 73,7%, nghiên cứu của nhóm tác giả Jiejing Qian và CS là 64,78% [5] hay nghiên cứu của Dae Sik Kim là 59,0%[4]. Kihyun Kim và CS cho thấy nhóm Hb < 100 g/l chiếm 60,7%[14]. Nguyên nhân là do người bệnh được chẩn đoán muộn, nhập viện với những biến chứng nặng.

NLR: nhóm NLR ≥2,25 chiếm 46,4%, tỷ lệ này cũng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Romano A và các CS nhóm NLR ≥2 là 46,6%[15].

Số lượng tiểu cầu: nhóm tiểu cầu < 150 G/L là 28%, tác giả Nguyễn Thùy Dương có tỷ lệ 39,2%[16]. Tác giả Shaji K. Kumar và các CS tỷ lệ 16,5%[17].

4.3. Kết quả điều trị theo phân nhóm tiên lượng

4.3.1. Kết quả điều trị theo phân nhóm tiên lượng lâm sàng

a) Mối liên quan giữa tuổi và hiệu quả điều trị

Tỷ lệ đáp ứng LBMPRT trở lên ở nhóm < 65 tuổi là 47,3 % và nhóm tuổi ≥ 65 là 43,27% (p = 0,69). Tác giả Nidhi Tandon và CS đánh giá ở nhóm ≥ 70 tuổi là 25%[18]. Tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở nhóm người trẻ vì xu hướng điều trị hướng hóa chất liều cao và ghép tế bào gốc tự thân, tuy nhiên sự khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi không có ý nghĩa thống kê.

b) Mối liên quan giữa thể trạng lâm sàng (ECOG PS) và hiệu quả điều trị

Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng LBMPRT trở lên ở nhóm ECOG < 2 điểm và ≥ 2 điểm là 78,57% và 34,94 % (p <0,01) tương đồng với nghiên cứu của tác giả NJ Bahlis và CS tỷ lệ này là 79% và 21%[19]. Có mối liên quan giữa thể trạng lâm sàng theo ECOG PS với mức độ đáp ứng, những người bệnh có chỉ số lâm sàng tốt thường là những người bệnh trẻ tuổi, đáp ứng tốt hơn với các phác đồ và có tỷ lệ xảy ra các tai biến thấp hơn người bệnh có chỉ số thể trạng lâm sàng cao.

4.3.2. Kết quả điều trị theo phân nhóm tiên lượng huyết học

a) Mối liên quan giữa tỷ lệ Plasmo tủy xương và hiệu quả điều trị

Tỷ lệ đáp ứng LBMPRT trở lên ở nhóm tỷ lệ Plasmo ≥ 30% là 41,18% thấp hơn so với nhóm tỷ lệ Plasmo < 30 % là 50 % (p=0,35). Tác giả Nidhi Tandon và CS cho thấy tỷ lệ đáp ứng LBMPRT trở lên ở nhóm tỷ lệ Plasmo ≥ 50% là 56%[18].

b) Mối liên quan giữa chỉ số Hb và hiệu quả điều trị

Tỷ lệ đáp ứng LBMPRT trở lên của nhóm Hb ≥ 100 g/L là 54,84% cao hơn nhóm Hb < 100 g/l (42,5 %), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,24). Tác giả Nidhi Tandon và CS đánh giá tỷ lệ LBMPRT trở lên ở nhóm Hb < 100 g/L là 36%[18].

c) Mối liên quan giữa NLR và hiệu quả điều trị

Tỷ lệ người bệnh đáp ứng LBMPRT trở lên của nhóm NLR < 2,25 là 55,56% cao hơn nhóm NLR ≥ 2,25 là 33,33% (p=0,02). Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy NLR là yếu tố tiên lượng cho nhiều loại khối u ác tính trong đó có ĐUTX[6,20].

d) Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu và hiệu quả điều trị

Tỷ lệ LBMPRT trở lên của nhóm có số lượng tiểu cầu ≥ 150 G/L là 51,85%, nhóm số lượng tiểu cầu < 150 G/L là 30%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,04).

4.3.3. Thời gian sống thêm liên quan đến phân nhóm tiên lượng lâm sàng

Theo nghiên cứu của chúng tôi, thời gian OS theo nhóm tuổi < 65 và ≥ 65 lần lượt là 36,94 và 36,63 tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p =0,82). Nghiên cứu của Dae Sik Kim và các CS có sự khác biệt OS giữa nhóm ≥ 65 tuổi và < 65 tuổi, lần lượt là 22,2 và 45,2 tháng[4], tác giả Jiejing Qian và CS cho thấy nhóm ≥ 60 tuổi có thời gian OS là 46 so với nhóm < 60 tuổi là 63 tháng[5], tuổi được coi là yếu tố liên lượng quan trọng đối với thời gian OS ở một số nghiên cứu, thời gian sống thêm của nhóm người trẻ tuổi tốt hơn nhiều so với nhóm cao tuổi[10].

Thời gian OS trung bình của nhóm ECOG PS < 2 và ECOG PS ≥ 2 lần lượt là 45,95 và 32,61 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,01). Nghiên cứu của tác giả Meletios A. Dimopoulos và các CS cho thấy thời gian OS nhóm ECOG PS < 2 và ≥ 2 lần lượt là 29 và 16 tháng (p<0,001)[13], nghiên cứu của Dae Sik Kim và các CS thì thời gian OS của 2 nhóm lần lượt là 42 và 13 tháng (p<0,001)[4]. Nghiên cứu của chúng tôi cùng một số nghiên cứu khác có thể thấy rõ sự chênh lệch về thời gian sống thêm toàn bộ của 2 nhóm có chỉ số lâm sàng tốt và xấu, cho thấy ECOG PS là chỉ số có giá trị trong tiên lượng thời gian sống thêm của người bệnh ĐUTX.

4.3.4. Thời gian sống thêm liên quan đến phân nhóm tiên lượng huyết học

Thời gian OS của 2 nhóm tương bào < 30% và ≥ 30% lần lượt là 40,11 và 33,08 tháng, tỷ lệ tương bào ảnh hưởng tới thời gian OS có ý nghĩa thống kê với p=0,02. Nghiên cứu của Yan Gu và CS cho thấy thời gian OS ở nhóm < 30% và ≥ 30% đều là 23 tháng. Nghiên cứu của Dae Sik Kim thì nhóm có tỷ lệ tương bào < 40% cũng có OS là 38 tháng, cao hơn nhóm còn lại (20,2 tháng) có ý nghĩa thống kê p<0,001[4].

Sự khác biệt của nhóm Hb < 100 g/L và nhóm Hb ≥ 100 g/L về thời gian OS nhưng không có ý nghĩa thống kê (p = 0,34). Nghiên cứu của M.A.Dimopoulos và CS[13], Yan Gu và CS[21] hoặc tác giả Jiejing Qian và CS cho thấy nhóm Hb ≥ 100 g/L có thời gian OS cao hơn nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê[5].

Thời gian OS của nhóm NLR ≥ 2,25 và NLR < 2,25 lần lượt là 31,3 tháng và 41,34 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,02), tương đồng với nghiên cứu của tác giả Birgul Onec và các CS, thời gian OS của 2 nhóm NLR cao và thấp lần lượt là 26,14 và 42,75 tháng (p=0,04)[22]. Theo nghiên cứu của Dae Sik Kim và CS, thời gian OS ở 2 nhóm NLR ≥ 2,25 và NLR < 2,25 lần lượt là 16,0 và 44,2 tháng (p<0,001), tác giả Yanjie Li và các CS cho thấy người bệnh NLR < 2 có thời gian OS vượt trội so với nhóm có NLR ≥ 2

(29 tháng so với 18 tháng với p<0,01)[6].

Nhóm số lượng tiểu cầu < 150 G/L có thời gian OS 29,7 tháng so với nhóm cầu bình thường là 39,8 tháng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,03). Tác giả Michele Cavo và CS cho thấy OS của nhóm số lượng tiểu cầu bình thường là 60 tháng so với nhóm tiểu cầu giảm là 20 tháng[23]. Tác giả Dae Sik Kim và CS nghiên cứu mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu và OS là 45,2 tháng so với 18,5 tháng[4].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng lâm sàng và huyết học trên 111 NB mới được chẩn đoán đa u tủy xương ở Trung tâm Huyết học truyền máu BV Bạch Mai, chúng tôi rút ra được kết luận sau:

1. Đặc điểm các yếu tố tiên lượng lâm sàng và huyết học:

Nhóm nguy cơ ≥ 65 tuổi là 33,3%, nhóm nguy cơ ECOG ≥ 2 chiếm 74,8%, nhóm nguy cơ tương bào ≥ 30% chiếm 45,9%, theo Hb < 100 g/L là 72,1%, nhóm nguy cơ NRL ≥ 2,25 là 43,2%, nhóm nguy cơ tiểu cầu < 150 G/L chiếm 27,0%.

2. Mối liên quan giữa yếu tố tiên lượng lâm sàng và huyết học tới kết quả điều trị:

2.1. Hiệu quả điều trị đạt đáp ứng LBMPRT trở lên: Các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê tới tỷ lệ đáp ứng LBMPRT trở lên so với nhóm còn lại bao gồm: Chỉ số lâm sàng ECOG < 2 (p < 0,01), NLR < 2,25 (p = 0,02), SLTC ≥ 150 (p = 0,04).

2.2. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS): Các yếu tố tiên lượng liên quan có ý nghĩa thống kê tới thời gian OS so với nhóm còn lại bao gồm: chỉ số lâm sàng ECOG < 2 (p<0,01), tỷ lệ tương bào tủy xương < 30% (p=0,02), NLR < 2,25 (p=0,02), số lượng tiểu cầu < 150 G/L (p=0,03).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Trung Phấn.** Đa u tuỷ xương. Bài giảng sau đại học 2007;huyết học truyền máu:176-186.
2. **Palumbo A, Anderson K.** Multiple myeloma. The New England journal of medicine. Mar 17 2011;364(11):1046-1060.
3. **Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027** patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic proceedings. Jan 2003;78(1):21-33.
4. **Kim DS, Yu ES, Kang KW, et a**l. Myeloma prognostic index at diagnosis might be a prognostic marker in patients newly diagnosed with multiple myeloma. The Korean journal of internal medicine. Jul 2017;32(4):711-721.
5. **Qian J, Jin J, Luo H, et al.** Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of multiple myeloma: a retrospective single-center study of 787 cases. Hematology (Amsterdam, Netherlands). Sep 2017;22(8):472-476.
6. **Li Y, Li H, Li W, et al.** Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio but not platelet/lymphocyte ratio has a prognostic impact in multiple myeloma. J Clin Lab Anal. Sep 2017;31(5).
7. **Rajkumar SV,** Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The Lancet. Oncology. Nov 2014;15(12):e538-548.
8. **Phương NL**. Nghiên cứu đặc điểm giai đoạn bệnh theo hệ thống phân loại giai đoạn quốc tế ISS trong bệnh đa u tủy xương. Luận văn thạc sỹ y học. 2010.
9. **Chung NT.** Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm bệnh nhân đa u tủy xương gặp tại bệnh viện Bạch Mai. Luận văn thạc sỹ y học. 1999.
10. **Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, et al.** Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. Mar 20 2010;28(9):1599-1605.

11. **Birgegård G, Gascón P, Ludwig H.** Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. European journal of haematology. 2006;77(5):378-386.
12. **Despiégel N, Touboul C, Flinois A, et al.** Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2019/01/01/ 2019;19(1):e13-e28.
13. **Dimopoulos M, Kastritis E, Delimpasi S, et al.** Multiple myeloma in octogenarians: Clinical features and outcome in the novel agent era. European journal of haematology. 04/03 2012;89:10-15.
14. **Kim K, Lee JH, Kim JS, et al.** Clinical profiles of multiple myeloma in Asia-An Asian Myeloma Network study. American journal of hematology. Jul 2014;89(7):751-756.
15. **Romano A, Parrinello NL, Consoli ML, et al.** Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) improves the risk assessment of ISS staging in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents. Annals of hematology. Nov 2015;94(11):1875-1883.
16. **Dương NT.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị trong bệnh đa u tủy xương chuỗi nhẹ tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung Ương. Luận văn thạc sỹ y học. 2018.
17. **Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al.** Clinical Course of Patients With Relapsed Multiple Myeloma. Mayo Clinic proceedings. 2004/07/01/ 2004;79(7):867-874.
18. **Tandon N, Sidana S.** Outcomes with early response to first-line treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mar 12 2019;3(5):744-750.
19. **Bahlis NJ, Corso A, Mugge LO, et al.** Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. Leukemia. Nov 2017;31(11):2435-2442.
20. **Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al.** Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. Jun 2014;106(6):dju124.
21. **Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, Alexanian R**. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. Annals of internal medicine. Dec 15 1991;115(12):931-935.
22. **Onec B, Okutan H, Albayrak M, et al.** The Predictive Role of the Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Survival with Multiple Myeloma: A Single Center Experience. J Clin Lab Anal. Mar 2017;31(2).
23. **Cavo M, Galieni P, Grimaldi M, et al.** Improvement of Durie & Salmon staging for multiple myeloma by adding platelet count as a stratifying variable: a multivariate regression analysis of 163 untreated patients. European journal of haematology. Supplementum. 1989;51:99-104.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM CỦA HỘI CHỨNG TIÊU KHỐI U Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Hà Thanh, Bùi Thu Trang, Nguyễn Quốc Nhật, Nguyễn Ngọc Ban, Vũ Hồng Nhung, Vũ Quang Hưng(*)

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của Hội chứng tiêu khối u ở các bệnh nhân Lơ xê mi.

Đối tượng nghiên cứu: 360 bệnh nhân mới chẩn đoán Lơ xê mi, trong đó có 34 bệnh nhân xuất hiện Hội chứng tiêu khối u tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ T11/2019 - T6/2020.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ xuất hiện hội chứng tiêu khối u là 9,4%, trong đó Hội tiêu khối u mức độ xét nghiệm chiếm khoảng 6,1%, mức độ lâm sàng 3,3%. Trong số các bất thường về xét nghiệm, tăng acid uric và tăng phospho máu hay gặp nhất với tỷ lệ lần lượt là 91% và 85%. Tỷ lệ suy thận và tử vong ở nhóm có Hội chứng tiêu khối u là 32,3% và 29,4%, cao hơn nhóm không có Hội chứng tiêu khối u.

Kết luận: Hội chứng tiêu khối u xảy ra phổ biến ở các bệnh nhân Lơ xê mi với các triệu chứng tăng acid uric, tăng phospho máu rất hay gặp. Hội chứng tiêu khối u làm tăng nguy cơ bệnh nhân bị suy thận và tử vong.

Từ khóa: Hội chứng tiêu khối u, Hội chứng tiêu khối u ở mức độ xét nghiệm, Hội chứng tiêu khối u mức độ lâm sàng.

SUMMARY

Objectives: describe characteristics of clinical symptoms, abnormal laboratory values of tumor lysis syndrome in leukemia patients.

Subjects: 360 patients newly diagnosed with Leukemia, of which 34 patients developed Tumor Lysis Syndrome in the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from November 2019 to Jun 2020.

Method: Descriptive cross-sectional study.

Result: The rate of tumor lysis syndrome was 9,4%, of which Laboratory tumor lysis syndrome was 6,1% and clinical tumor lysis syndrome was 3,3%. In the abnormal laboratory, hyperuricemia and hyperphosphorus are most common at 91% and 85%, respectively. The rates of renal failure and death in the group with tumor lysis syndrome were 32,3% and 29,4%, higher than the group with non - tumor lysis syndrome.

Conclusion: Tumor lysis syndrome was very common in patients diagnosed with leukemia. Hyperuricemia, hyperphosphorus were most common. Tumor lysis syndrome increases the risk of acute renal failure and death in patients.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong điều trị Lơ xê mi, Hội chứng tiêu khối u là biến chứng hay gặp và khá nguy hiểm, thường liên quan đến việc điều trị tiêu diệt tế bào bằng thuốc, hóa chất hay tia xạ, cũng có thể xảy ra một cách tự phát trước khi tiến hành điều trị, còn gọi là Hội chứng tiêu khối u tiên phát.[1,2,3].Hội chứng tiêu khối u xảy ra do sự tan vỡ nhanh chóng các tế bào ác tính trong cơ thể người bệnh, dẫn đến giải

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thu Trang
Email: buithutrang9497@gmail.com
Ngày nhận bài: 06/10/2020
Ngày phản biện khoa học: 09/10/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

phóng các chất nội bào như acid nucleic, protein, phospho và kali gây ra các triệu chứng tăng acid uric, phopho, kali máu và gây hạ calci máu thứ phát.

Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài *"Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của Hội chứng tiêu khối u ở bệnh nhân Lơ xê mi tại Viện Huyết Học - Truyền máu Trung ương"* với mục tiêu: mô tả đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của Hội chứng tiêu khối u.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: 360 bệnh nhân mới được chẩn đoán Lơ xê mi, trong đó có 34 bệnh nhân xuất hiện Hội chứng tiêu khối u tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ T11/ 2019 - T6/2020, từ 15 tuổi trở lên.

2.1.2. Cách chọn mẫu: Chọn mẫu ngẫu nhiên.

2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán: Tiêu chuẩn chẩn đoán Hội chứng tiêu khối u theo Cairo và Bisop 2004.[2]

- Hội chứng tiêu khối u mức độ xét nghiệm: Khi có ít nhất 2 bất thường chuyển hóa xét nghiệm máu trong thời gian từ trước điều trị 3 ngày đến 7 ngày sau khi bắt đầu điều trị hóa chất.

1. Acid uric ≥ 476 µmol/L hoặc tăng 25% so với lúc vào viện.

2. Kali ≥ 6,0 mmol/L hoặc tăng 25% so với lúc vào viện.

3. Phospho ≥ 2,1 mmol/L (trẻ em), ≥ 1,45 mmol/L (người lớn) hoặc tăng 25% so với lúc vào viện.

4. Calci toàn phần hiệu chỉnh < 7,0 mg/dl (1,75 mmol/l) hoặc giảm 25% so với lúc vào viện. Calci hiệu chỉnh (mg/dl) = calci đo được (mg/dl) + 0,8 × (4 - albumin (g/dl).

- Khi các bất thường về xét nghiệm gây ra các triệu chứng trên lâm sàng được gọi là hội chứng tiêu khối u mức độ lâm sàng, được định nghĩa bao gồm hội chứng tiêu khối u mức độ xét nghiệm kèm theo ít nhất một trong số các triệu chứng: Creatnine tăng trên 1,5 ULN (nữ 158,4 µmol/l, nam 171,6 µmol/l), co giật, rối loạn nhịp tim, đột tử.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

2.3. Xử lý số liệu: Nhập và xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 20.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

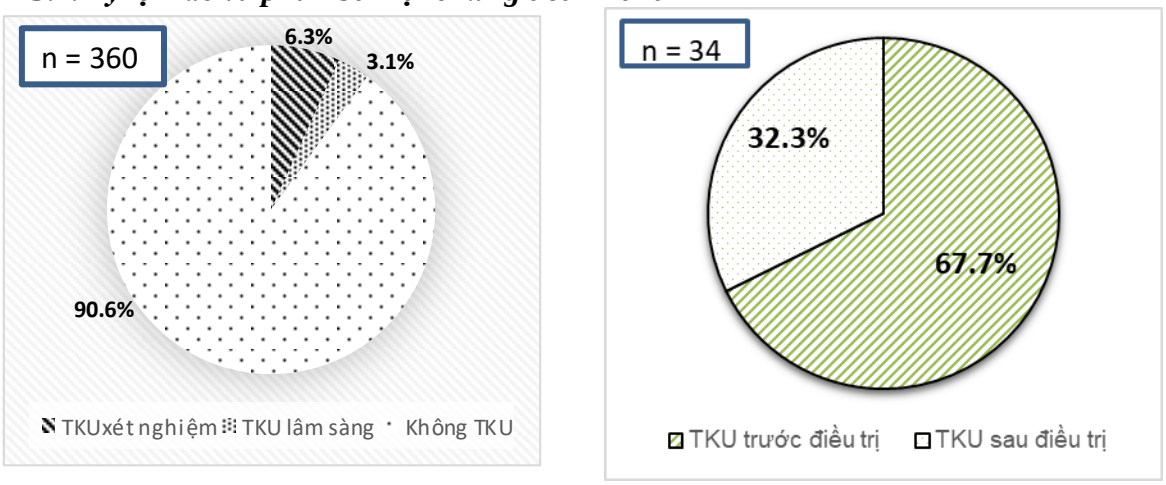
Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (n = 360)

Đặc điểm		n	%
Giới	Nam	191	53,1
	Nữ	169	46,9
Tuổi	15-64	281	78,1
	≥ 65	79	21,9
Thể bệnh	AML	192	53,6
	ALL	54	15
	CML	61	16,9
	CLL	32	8,9
	Khác*	20	5,6

*CMML, PLL, LXM cấp lai tủy-lympho, LXM không rõ thể.

Tỷ lệ nam, nữ của nhóm nghiên cứu gần như nhau. Tuổi trung bình là 50,70 ± 18,45, thấp nhất 15 tuổi, cao nhất 89 tuổi, nhóm tuổi dưới 65 tuổi chiếm tỷ lệ cao. LXM cấp dòng tủy là nhóm bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,6%.

3.2. Tỷ lệ mắc và phân bố Hội chứng tiêu khối u



Biểu đồ 1. Tỷ lệ mắc và phân bố Hội chứng tiêu khối u

Tỷ lệ mắc tiêu khối u là 9,4%, trong đó tiêu khối u mức độ xét nghiệm chiếm 6,3%, tiêu khối u mức độ lâm sàng chiếm 3,1%. Trong đó hội chứng tiêu khối u xảy ra trước điều trị là 67,7%, sau điều trị là 32,3%. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Mato AR (2006) là 9,8%, nghiên cứu trên 194 bệnh nhân AML tuổi 18 đến 86.[4]

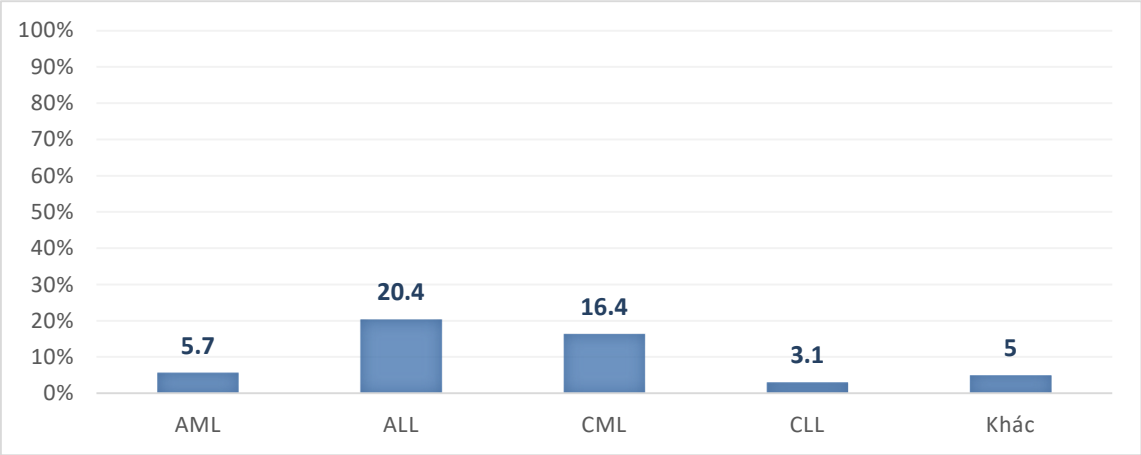
3.3. Ngày xuất hiện hội chứng tiêu khối u sau điều trị hóa chất

Bảng 2. Ngày xuất hiện hội chứng tiêu khối u sau điều trị hóa chất (n = 11)

Ngày xuất hiện	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
TKU xét nghiệm	1	1	1	0	3	0	2
TKU lâm sàng	1	0	1	0	0	0	1

Trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ cao các bệnh nhân (6/11 bệnh nhân) có Hội chứng tiêu khối u xuất hiện khá muộn vào ngày thứ 5 và 7 sau điều trị hóa chất. Trong khi nghiên cứu Montesinos P (2008), số ngày trung bình xuất hiện hội chứng tiêu khối u là 2 ngày sau khi bắt đầu điều trị hóa chất.[7] Vì vậy cần theo dõi và điều trị dự phòng ở các bệnh nhân nguy cơ vừa và cao không chỉ ở những ngày đầu mà còn ở các ngày sau của quá trình điều trị hóa chất.

3.4. Tỷ lệ mắc hội chứng tiêu khối u theo thể bệnh



Biểu đồ 2. Tỷ lệ mắc Hội chứng tiêu khối u của các thể bệnh (n = 34)

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ xuất hiện hội chứng tiêu khối u ở nhóm bệnh nhân chẩn đoán ALL là cao nhất 20,4%. Trong nghiên cứu của Wössmann và cộng sự (2003) tỷ lệ xuất hiện hội chứng tiêu khối u ở nhóm bệnh này là 26,4%.[5] Xếp thứ 2 về tỷ lệ xuất hiện hội chứng tiêu khối u là các bệnh nhân CML 16,4%. Mặc dù được xếp vào nhóm nguy cơ thấp nhưng tỷ lệ xuất hiện hội chứng tiêu khối u ở nhóm bệnh nhân này đến 16,4% so với tỷ lệ chung của nghiên cứu 9,4%. Số lượng bạch cầu lúc vào viện của chúng tôi có trung bình 189 G/L, trong khi theo WHO 2016, lượng bạch cầu trung bình ở các bệnh nhân CML là 80 G/L.[6] Vì thế số lượng bạch cầu cao trong nghiên cứu của chúng tôi làm tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng tiêu khối u so với các nghiên cứu khác. Có 5,7% các bệnh nhân được chẩn đoán AML xuất hiện hội chứng tiêu khối u, thấp hơn so với Montesinos P (2002) nghiên cứu trên 772 bệnh nhân AML được điều trị hóa chất là 17%.[7] Sự khác biệt này do ở nghiên cứu của Montesinos P đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân AML có điều trị hóa chất nên tỷ lệ xuất hiện hội chứng tiêu khối u sẽ cao hơn. Các bệnh nhân CLL tỷ lệ xuất hiện hội chứng tiêu khối u là thấp nhất 3,1%. Trong nghiên cứu của Howard và cộng sự (2016), các bệnh nhân CLL có điều trị bằng Venetoclax tỷ lệ xuất hiện hội chứng tiêu khối u là 8,6%.[8] Tuy nhiên, 32 bệnh nhân CLL trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có một bệnh nhân điều trị bằng phác đồ FCR. Do vậy tỷ lệ tiêu khối u trong nghiên cứu ở nhóm bệnh CLL của chúng tôi thấp hơn.

3.5. Các bất thường xét nghiệm ở bệnh nhân tiêu khối u

Bảng 3: Tỷ lệ xuất hiện các bất thường xét nghiệm ở bệnh nhân tiêu khối u (n = 34)

Xét nghiệm	TKU xét nghiệm n (%) (n = 22)	TKU lâm sàng n (%) (n = 12)
Acid uric > 475,8 µmol/l	20 (90,9)	11 (91,7)
Phospho > 1,5 mmol/l	17 (77,3)	12 (100)
Kali > 6 mmol/l	0	0
Calci TP < 1,75 mmol/l	1 (4,5)	3 (25)

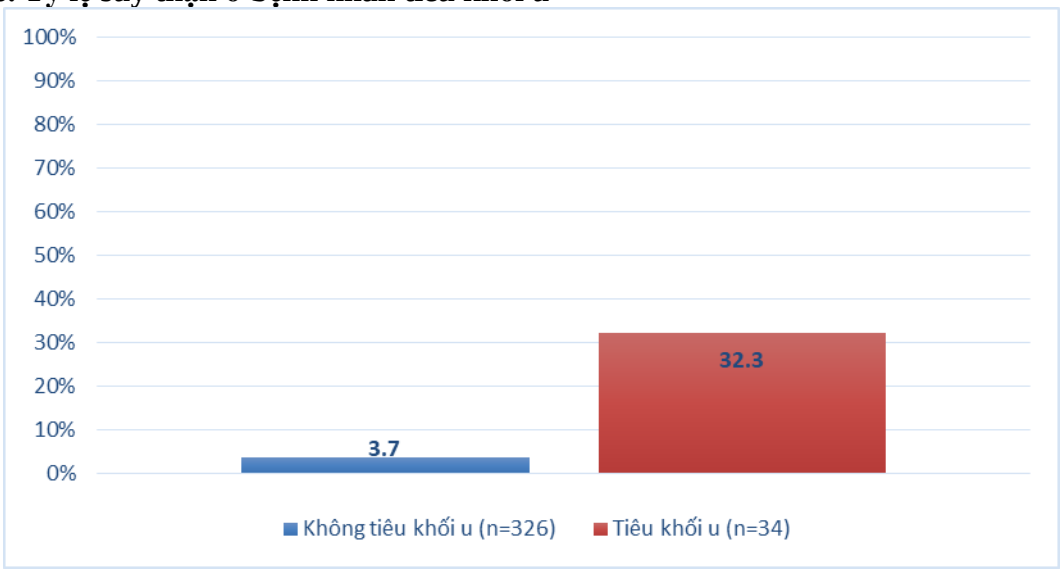
Hội chứng tiêu khối u xảy ra do sự tan vỡ nhanh chóng các tế bào ác tính trong cơ thể, dẫn đến giải phóng nhanh các chất nội bào như acid nucleic, protein, phospho và kali gây ra các triệu chứng tăng acid uric, phospho và kali và hạ calci máu thứ phát do tạo thành tủa calci phosphate.[1,2,3] Trong nghiên cứu của chúng tôi, tăng acid uric và tăng phospho máu rất hay gặp với tỷ lệ 77-100%. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu Montesinos P (2002) có tỷ lệ tăng acid uric và phospho lần lượt là 45 và 61%.[7] Hạ calci máu ít gặp hơn và không gặp trường hợp nào tăng kali máu. Trong nghiên cứu Montesinos P (2002) tỷ lệ hạ calci là 42%, tăng kali máu 36%. Sự khác biệt này có thể giải thích do trong nghiên cứu của Montesinos P (2008) có đến 95% số bệnh nhân được điều trị dự phòng bằng bicarbonat, điều này làm giảm nồng độ acid uric máu nhưng tăng nguy cơ kết tủa calciphosphate, nhất là ở các bệnh nhân có nồng độ phospho máu cao gây hạ calci máu thứ phát. Trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân có phospho máu tăng không dùng bicarbonate nên có nồng độ acid uric cao hơn nhưng ít có hạ calci máu. Đồng thời, ngưỡng chẩn đoán tăng kali máu của chúng tôi là 6 mmol/l, cao hơn trong nghiên cứu Montesinos P (5mmol/l) nên tỷ lệ tăng kali máu của chúng tôi thấp hơn.

Bảng 4: Giá trị trung bình các bất thường xét nghiệm ở bệnh nhân tiêu khối u (n=34)

		Trung bình	Thấp nhất	Cao nhất	p
Acid uric (µmol/l)	TKU xét nghiệm	593 ± 145	306	971	0,002
	TKU lâm sàng	985 ± 440	367	1821	
Phospho (mmol/l)	TKU xét nghiệm	1,68 ± 0,19	1,5	2,08	0,000
	TKU lâm sàng	2,66 ± 1,52	1,64	5,88	
Kali (mmol/l)	TKU xét nghiệm	3,98 ± 0,46	3,10	5,09	0,033
	TKU lâm sàng	4,21 ± 0,82	2,99	5,68	
Calci TP (mmol/l)	TKU xét nghiệm	2,26 ± 0,23	1,46	2,56	0,021
	TKU lâm sàng	2,14 ± 0,55	1,18	3,16	

Chỉ số trung bình của acid uric, phospho, kali, calci toàn phần giữa tiêu khối u mức độ lâm sàng cao hơn ở mức độ xét nghiệm. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy có có quá trình tiến triển từ tiêu khối u mức độ xét nghiệm thành tiêu khối u mức độ lâm sàng. Tuy nhiên, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tiến triển từ hội chứng tiêu khối u mức độ xét nghiệm thành hội chứng tiêu khối u mức độ lâm sàng trong nghiên cứu này. Có thể do với tất cả bệnh nhân nguy cơ vừa và cao chúng tôi đều truyền đủ dịch, lợi tiểu, allopurinol ngay từ sớm. Tuy nhiên, do các điều kiện khách quan, đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu chỉ được theo dõi các chỉ số liên quan đến hội chứng tiêu khối u một lần trong một tuần, bởi vậy cũng không bỏ qua khả năng chúng tôi không phát hiện được các trường hợp hội chứng tiêu khối u mức độ lâm sàng tiến triển từ hội chứng tiêu khối u mức độ xét nghiệm trước đó do thời gian giữa 2 lần xét nghiệm xa nhau.

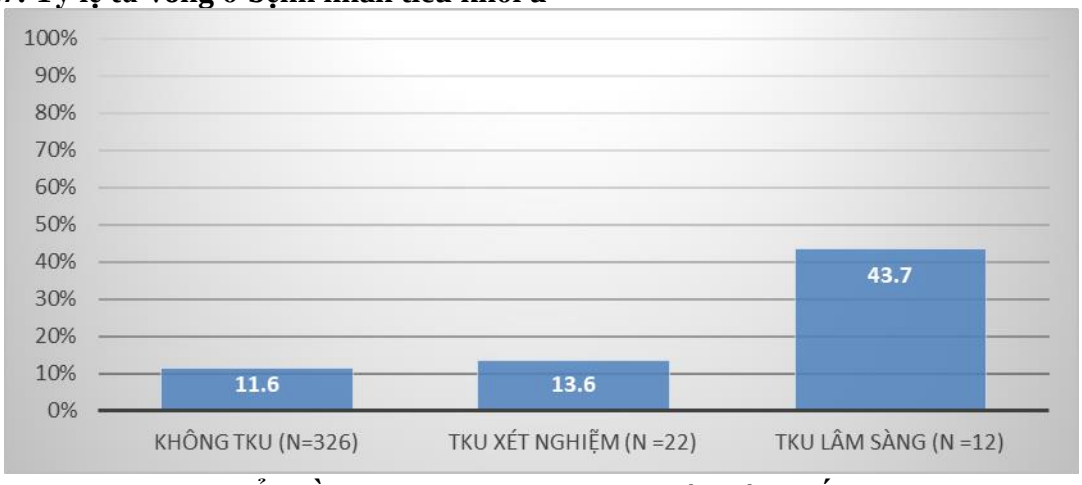
3.6. Tỷ lệ suy thận ở bệnh nhân tiêu khối u



Biểu đồ 2: Tỷ lệ suy thận ở bệnh nhân tiêu khối u

Hội chứng tiêu khối u có thể gây tổn thương thận cấp tính do sự lắng đọng của acid uric, xanthine và calci phosphate ở ống thận. Tổn thương thận cấp được chỉ ra ở đa số bệnh nhân có tăng acid uric máu, khi acid uric tăng trên 893 µmol/l nguy cơ suy thận tăng lên đáng kể.[6] Tỷ lệ ít các trường hợp suy thận có nồng độ acid uric bình thường có thể giải thích là do kết tủa calci phosphate trong ống thận. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ suy thận ở nhóm bệnh nhân tiêu khối u là 32,3%, cao hơn ở nhóm không tiêu khối u là 3,7%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So sánh với nghiên cứu Paul Montesinos (2008) tỷ lệ suy thận là 69%. Sự khác biệt này có thể do có tới 60% bệnh nhân không điều trị bằng các phác đồ hóa chất, điều này làm giảm nguy cơ suy thận do sử dụng hóa chất trong nghiên cứu của chúng tôi.

3.7. Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân tiêu khối u



Biểu đồ 3: Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân tiêu khối u

Tỷ lệ tử vong trung bình ở nhóm bệnh có hội chứng tiêu khối u là 26,4%, trong đó cao nhất ở nhóm bệnh nhân có Hội chứng tiêu khối u mức độ lâm sàng là 43,7%, cao hơn nhóm tiêu khối u mức độ xét nghiệm 13,6% và nhóm không tiêu khối u là 11,6%. So sánh với nghiên cứu Paul Montesinos (2008) tỷ lệ tử vong là 24% ở nhóm tiêu khối u mức độ xét nghiệm và 79% ở nhóm tiêu khối u mức độ lâm sàng thì tỷ lệ suy thận và tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. Sự khác biệt này có thể do tỷ lệ suy thận trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn - nguyên nhân chủ yếu gây tử vong ở gần 87% trường hợp các bệnh nhân tiêu khối u.[7]

IV. KẾT LUẬN

Trong 4 bất thường xét nghiệm của Hội chứng tiêu khối u ở bệnh nhân Lơ xê mi, tăng acid uric và tăng phospho máu là hay gặp nhất. Hạ calci máu là triệu chứng ít gặp và không gặp các trường hợp nào tăng kali máu trên 6 mmol/l. Tỷ lệ suy thận và tử vong ở nhóm bệnh nhân có Hội chứng tiêu khối u cao hơn nhóm không có tiêu khối u.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Howard SC, Jones DP, Pui C-H.** The Tumor Lysis Syndrome. N Engl J Med. 2011;364(19):1844-1854.
2. **Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome:** new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004;127(1):3-11.
3. **Hande KR, Garrow GC.** Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med. 1993;94(2):133-139.
4. **Mato AR, Riccio BE, Qin L, et al**. A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. Leuk Lymphoma. 2006;47(5):877-883.
5. **Wössmann W, Schrappe M, Meyer U, Zimmermann M, Reiter A.** Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. Ann Hematol. 2003;82(3):160-165.
6. **Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, et al.** Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. Haematologica. 2008;93(1):67-74.
7. **Howard SC, Trifilio S, Gregory TK, Baxter N, McBride A.** Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. Ann Hematol. 2016;95(4):563-573
8 **Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A.** Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. Br J Haematol. 2010;149(4):578-586.

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ LIÊN QUAN ĐẾN SỰ XUẤT HIỆN HỘI CHỨNG TIÊU KHỐI U Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Bùi Thu Trang, Nguyễn Hà Thanh, Nguyễn Quốc Nhật, Nguyễn Ngọc Ban, Vũ Hồng Nhung, Vũ Quang Hưng(*)

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định một số yếu tố nguy cơ liên quan đến sự xuất hiện Hội chứng tiêu khối u ở các bệnh nhân Lơ xê mi.

Đối tượng nghiên cứu: 360 bệnh nhân mới được chẩn đoán Lơ xê mi, trong đó có 34 bệnh nhân xuất hiện Hội chứng tiêu khối u tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ T11/2019 -T6/2020.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

Kết quả nghiên cứu: Nguy cơ xuất hiện hội chứng tiêu khối u cao hơn các nhóm có bạch cầu ≥ 100 G/L, creatinine > 124 µmol/l, acid uric > 476 µmol/l, LDH ≥ 3 ULN và các bệnh nhân ALL, CML. Trong mối tương quan đa biến, các bệnh nhân được chẩn đoán ALL và nồng độ acid uric > 476 µmol/l là các yếu tố tăng nguy cơ xuất hiện Hội chứng tiêu khối u.

Kết luận: Các bệnh nhân ALL, CML, số lượng bạch cầu, nồng độ LDH, acid uric, creatinine tăng cao lúc vào viện làm tăng nguy cơ xuất hiện Hội chứng tiêu khối u.

Từ khóa: Hội chứng tiêu khối u, Hội chứng tiêu khối u ở mức độ xét nghiệm, Hội chứng tiêu khối u mức độ lâm sàng.

SUMMARY

Objectives: Identification of risk factors associated with the occurrence of tumor lysis syndrome in leukemia patients.

Subjects: 360 patients newly diagnosed with Leukemia, of which 34 patients developed Tumor Lysis Syndrome in the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from November 2019 to Jun 2020.

Method: Descriptive cross-sectional study

Result: The patient in group with WBC ≥ 100 G/L, creatinin > 124 µmol/l, uric acid > 476 µmol/l, LDH ≥ 3 ULN and patients diagnosed with ALL, CML had a higher risk of developing tumor lysis syndrome. In a multivariate correlation, patients diagnosed with ALL and uric acid levels > 476 µmol/l were factors affecting the appearance of tumor lysis syndrome.

Conclusion: Patients diagnosed with ALL, CML, high white blood cell count, and high level of LDH, acid uric, creatinine at admission, increase the risk of appearance tumor lysis syndrome.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong điều trị Lơ xê mi, Hội chứng tiêu khối u là biến chứng hay gặp và khá nguy hiểm, xảy ra do sự tan vỡ nhanh chóng các tế bào ác tính trong cơ thể người bệnh, dẫn đến giải phóng các chất nội bào như acid nucleic, protein, phospho và kali. Hội chứng tiêu khối u thường liên quan đến việc điều trị tiêu diệt tế bào bằng thuốc, hóa chất hay tia xạ, cũng có thể xảy ra một cách tự phát trước khi tiến

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thu Trang
Email: buithutrang9497@gmail.com
Ngày nhận bài: 06/10/2020
Ngày phản biện khoa học: 09/10/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

hành điều trị, còn gọi là Hội chứng tiêu khối u tiên phát.[1,2,3]

Hội chứng tiêu khối u là tình trạng đe dọa tính mạng, xảy ra nhanh chóng nhưng có thể phòng ngừa được. Bởi vậy, nhận biết sớm bệnh nhân có nguy cơ và bắt đầu điều trị dự phòng hội chứng tiêu khối u là điều cần thiết. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài *"Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của Hội chứng tiêu khối u gặp ở bệnh nhân Lơ xê mi tại Viện Huyết Học - Truyền máu Trung ương"* với mục tiêu: Phân tích một số yếu tố nguy cơ liên quan đến xuất hiện Hội chứng tiêu khối u.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: 360 bệnh nhân mới được chẩn đoán Lơ xê mi, trong đó có 34 bệnh nhân xuất hiện Hội chứng tiêu khối u tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ T11/ 2019 - T6/2020, từ 15 tuổi trở lên.

2.1.2. Cách chọn mẫu: Chọn mẫu ngẫu nhiên.

2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán: Tiêu chuẩn chẩn đoán Hội chứng tiêu khối u theo Cairo và Bisop (2004).[2]

- Hội chứng tiêu khối u mức độ xét nghiệm: Khi có ít nhất 2 bất thường chuyển hóa xét nghiệm máu trong thời gian từ trước điều trị 3 ngày đến 7 ngày sau khi bắt đầu điều trị hóa chất.

1. Acid uric ≥ 476 µmol/L hoặc tăng 25% so với lúc vào viện.

2. Kali ≥ 6,0 mmol/L hoặc tăng 25% so với lúc vào viện.

3. Phospho ≥ 2,1 mmol/L (trẻ em), ≥ 1,45 mmol/L (người lớn) hoặc tăng 25% so với lúc vào viện.

4. Calci toàn phần hiệu chỉnh < 7,0 mg/dl (1,75 mmol/l) hoặc giảm 25% so với lúc vào viện. Calci hiệu chỉnh (mg/dl) = calci đo được (mg/dl) + 0,8 × (4 - albumin (g/dl).

- Khi các bất thường về xét nghiệm gây ra các triệu chứng trên lâm sàng được gọi là hội chứng tiêu khối u mức độ lâm sàng, được định nghĩa bao gồm hội chứng tiêu khối u mức độ xét nghiệm kèm theo ít nhất một trong số các triệu chứng: Creatnine tăng trên 1,5 ULN (nữ 158,4 µmol/l, nam 171,6 µmol/l), co giật, rối loạn nhịp tim, đột tử.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

2.3. Xử lý số liệu: Nhập và xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 20

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

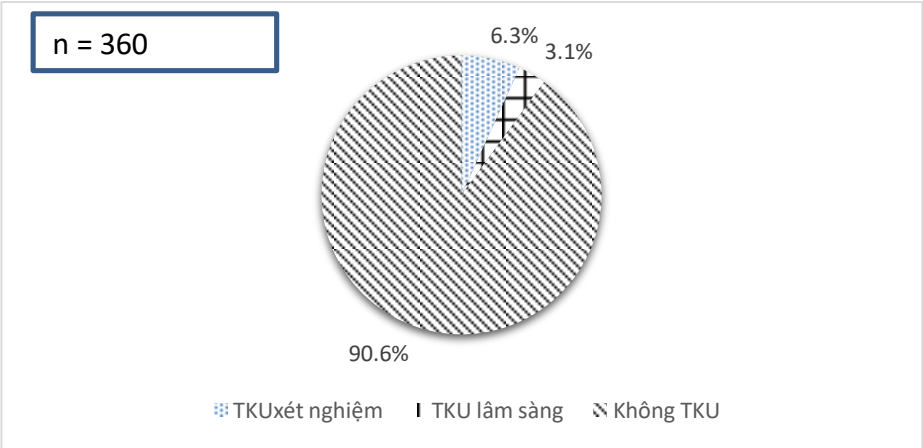
Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (n = 360)

Đặc điểm		n	%
Giới	Nam	191	53,1
	Nữ	169	46,9
Tuổi	15-64	281	78,1
	≥ 65	79	21,9
Thể bệnh	AML	192	53,6
	ALL	54	15
	CML	61	16,9
	CLL	32	8,9
	Khác*	20	5,6

*CMML, PLL, LXM cấp lai tủy-lympho, LXM không rõ thể.

Tỷ lệ nam, nữ của nhóm nghiên cứu gần như nhau. Tuổi trung bình là 50,70 ± 18,45, thấp nhất 15 tuổi, cao nhất 89 tuổi. LXM cấp dòng tủy là nhóm bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,6%.

3.2. Tỷ lệ mắc Hội chứng tiêu khối u

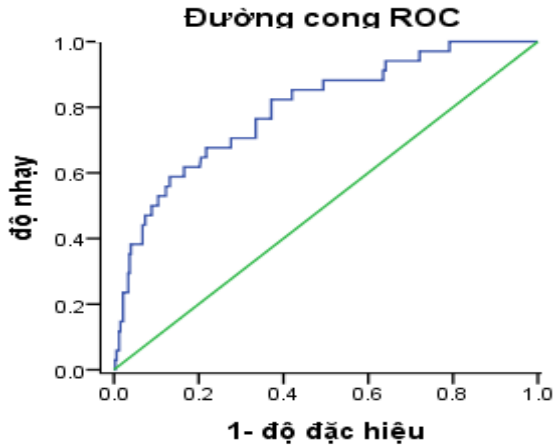


Biểu đồ 1. Tỷ lệ mắc Hội chứng tiêu khối u

Tỷ lệ mắc tiêu khối u là 9,4%, trong đó tiêu khối u mức độ xét nghiệm chiếm 6,3%, tiêu khối u mức độ lâm sàng chiếm 3,1%. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Mato AR (2006) là 9,8% ở các bệnh nhân AML, thấp hơn các bệnh nhân ALL 26,4% và các bệnh nhân u lympho không Hogkin 42%.[3,4,5]

3.3. Các yếu tố liên quan đến sự xuất hiện hội chứng tiêu khối u

3.3.1. Liên quan nồng độ LDH lúc vào viện và sự xuất hiện Hội chứng tiêu khối u



Biểu đồ 2. Đường cong ROC biểu diễn giá trị chẩn đoán của LDH và Hội chứng tiêu khối u

Chất chỉ điểm	LDH
Giá trị	1367
Độ nhạy %	82,4
Độ đặc hiệu %	62,9
AUC	0,796
p	0,000
95%CI	0,717- 0,876

Nhận xét: Giá trị LDH 1367 U/l (3 ULN) có độ nhạy 82,4% và độ đặc hiệu 62,9% trong chẩn đoán hội chứng tiêu khối u

Bảng 2. Liên quan nồng độ LDH lúc vào viện và sự xuất hiện tiêu khối u (n = 360)

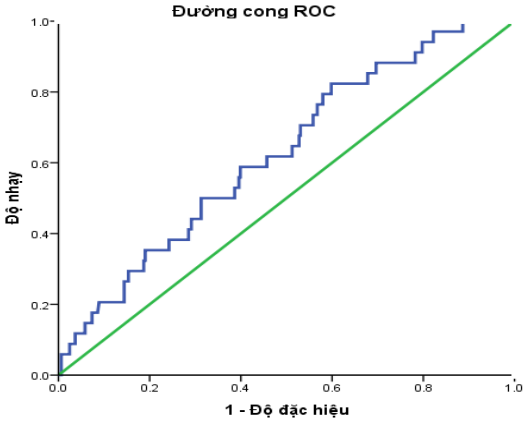
Yếu tố		Tiêu khối u n (%)	Không tiêu khối u n (%)	OR 95%CI
LDH	≥ 3 ULN	28 (18,8)	121 (81,2)	7,9 3,18 – 19,64
	< 3 ULN	6 (2,8)	205 (97,2)	

*ULN: Upper limits of normal: giới hạn trên của giá trị bình thường

Nguy cơ xuất hiện hội chứng tiêu khối u ở nhóm nồng độ LDH lúc vào viện ≥ 3 ULN cao gấp 7,9 lần nhóm nồng độ LDH nhỏ hơn 3 ULN. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu Cairo và cộng sự (2010), Paul Montesinos (2008) đều xếp nồng độ LDH cao là yếu tố nguy cơ xuất hiện hội chứng tiêu khối u. LDH (Lactate dehydrogenase) là một loại enzyme được tìm thấy trong hầu hết các mô của cơ thể. Nó đóng một vai trò quan trọng trong quá trình hô hấp tế bào, tham gia quá trình chuyển hóa năng lượng từ glucose. Mặc dù LDH có nhiều trong các tế bào mô, nhưng nồng độ enzym trong máu thường thấp. Tuy nhiên, khi các mô bị tổn thương do chấn thương hoặc bệnh tật, chúng sẽ giải phóng nhiều LDH vào máu hơn. Như vậy LDH tăng cao trong bệnh lơ xê mi thể hiện sự ly giải của tế bào ác tính càng nhiều, làm tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng tiêu khối u.

3.3.2. Liên quan của số lượng bạch cầu lúc vào viện và sự xuất hiện Hội chứng tiêu khối u

Chất chỉ điểm	Số lượng BC
Giá trị	100
Độ nhạy %	50
Độ đặc hiệu %	61,7
AUC	0,626
p	0,016
95%CI	0,533 – 0,718



Biểu đồ 3. Đường cong ROC biểu diễn giá trị chẩn đoán của số lượng bạch cầu và Hội chứng tiêu khối u

Nhận xét: Giá trị BC 100 G/L có độ nhạy 50% và độ đặc hiệu 61,7% trong chẩn đoán Hội chứng tiêu khối u.

Bảng 3. Liên quan của số lượng bạch cầu lúc vào viện và Hội chứng tiêu khối u (n = 360)

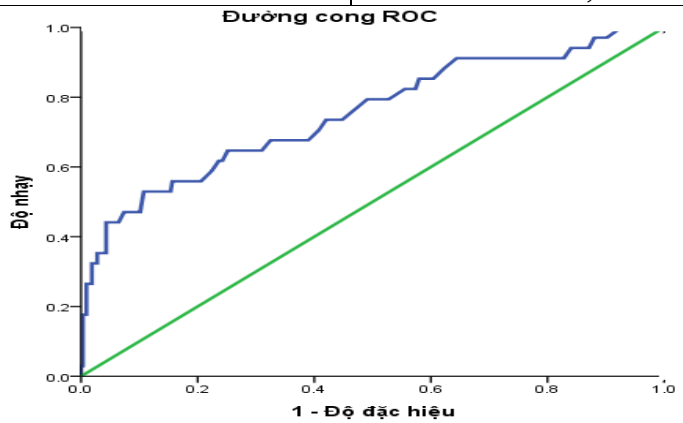
Yếu tố		Tiêu khối u n (%)	Không tiêu khối u n (%)	OR 95%CI
BC (G/L)	≥ 100	17 (14,3)	102 (85,7)	2,19 1,08 – 4,47
	< 100	17 (7,1)	224 (92,9)	

Tiêu khối u là hội chứng xảy ra do sự tan vỡ nhanh chóng các tế bào ác tính. Vì thế lượng

bạch cầu cao trong lơ xê mi là nguyên nhân gây ra hội chứng tiêu khối u khi các tế bào này bị ly giải. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ xuất hiện hội chứng tiêu khối u ở nhóm có số lượng BC ≥ 100 G/l gấp 2,19 lần ở nhóm có số lượng BC < 100G/l. Điều này phù hợp với các nghiên cứu Cairo và cộng sự (2010), Paul Montesinos (2008) đánh giá số lượng bạch cầu trên 100 G/L làm tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng tiêu khối u.

3.3.3. Liên quan của nồng độ acid uric lúc vào viện và Hội chứng tiêu khối u

Chất chỉ điểm	Acid uric
Giá trị	476
Độ nhạy %	88,2
Độ đăc hiệu%	82,5
AUC	0,908
p	0,027
95%CI	0,855 – 0,961



Biểu đồ 4. Đường cong ROC biểu diễn giá trị chẩn đoán của acid uric và hội chứng tiêu khối u

Nhận xét: Nồng độ acid uric từ 476 µmol/l có độ nhạy 88,2% và độ đặc hiệu 82,5% trong chẩn đoán hội chứng tiêu khối u

Bảng 4. Liên quan của nồng độ acid uric lúc vào viện và Hội chứng tiêu khối u (n = 360)

Yếu tố		Tiêu khối u n (%)	Không tiêu khối u n (%)	OR 95%CI
Acid uric (µmol/l)	≥ 476	30 (34,5)	57 (65,5)	35,4 11,9 – 104,5
	< 476	4 (1,5)	269 (98,5)	

Tỷ lệ xuất hiện hội chứng tiêu khối u ở nhóm có nồng độ acid uric ≥ 476 µmol/l ở thời điểm vào viện cao gấp 35,4 lần so với nhóm có acid uric < 476 µmol/l. Điều này phù hợp với các nghiên cứu Coffier (2008), Cairo và cộng sự (2010) đều xác định nồng độ acid uric ban đầu cao làm nguy cơ xuất hiện hội chứng tiêu khối u. Sự tăng cao nồng độ acid uric gây tắc nghẽn cơ học, đồng thời gây độc tính trực tiếp đối với tế bào biểu mô và nội mô ống thận và có khả năng kích hoạt hệ thống miễn dịch sản xuất ra cytokine gây hạ huyết áp, viêm và tổn

thương thận cấp tính. Từ đó gây giảm đào thải acid uric, kali, phospho, làm nồng độ các chất này tăng cao trong máu gây hội chứng tiêu khối u.

3.3.4. Liên quan của thể bệnh và sự xuất hiện Hội chứng tiêu khối u

Bảng 5. Liên quan của thể bệnh và sự xuất hiện Hội chứng tiêu khối u (n = 340)

Chẩn đoán	Tiêu khối u n (%)	Không tiêu khối u n (%)	OR 95%CI
AML	11 (5,7)	182 (94,3)	0,426 0,19 - 0,93
ALL	11 (20,4)	43 (79,6)	3,12 1,43 - 6,91
CML	10 (16,4)	51 (83,6)	2,60 1,15 – 2,87
CLL	1 (3,1)	31 (96,9)	0,317 0,04 – 2,40

Trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân ALL có nguy cơ xuất hiện Hội chứng tiêu khối u cao gấp 3,12 lần các bệnh nhân lơ xê mi khác, tương tự các bệnh nhân CML nguy cơ xuất hiện hội chứng tiêu khối u cao gấp 2,6 lần các bệnh lơ xê mi khác. Mặc dù được xếp vào nhóm nguy cơ thấp nhưng tỷ lệ xuất hiện hội chứng tiêu khối u ở nhóm bệnh nhân CML đến 16,4% so với tỷ lệ chung của nghiên cứu 9,4%. Số lượng bạch cầu lúc vào viện của chúng tôi có trung bình 189 G/L, trong khi theo WHO 2016, lượng bạch cầu trung bình ở các bệnh nhân CML là 80 G/L, làm tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng tiêu khối u so với các nghiên cứu khác.

3.3.5. Liên quan của tình trạng suy thận và sự xuất hiện Hội chứng tiêu khối u

Bảng 6. Liên quan hội chứng tiêu khối u với tình trạng suy thận (n = 360)

Yếu tố	Tiêu khối u n (%)	Không tiêu khối u n (%)	OR 95%CI
Cre ≥ 124 µmol/l	12 (52,2)	11 (47,8)	15,6 6,19 – 39,4
Cre < 124 µmol/l	22 (6,5)	315 (93,5)	

Tình trạng suy thận làm tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng tiêu khối u gấp 15,6 lần so với không suy thận. Điều này phù hợp với các nghiên cứu Coffier (2008), Cairo và cộng sự (2010) đều xác định bệnh nhân có nồng độ creatinin cao làm nguy cơ xuất hiện hội chứng tiêu khối u. Suy thận làm giảm khả năng thanh thải acid uric, xanhthin, phospho và kali, do đó làm tăng nồng độ các chất này trong máu làm tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng tiêu khối u. Ngày nay với sự sử dụng rộng rãi thuốc allopurinol ngay từ đầu thì suy thận do lắng đọng acid uric ngày càng thấp hơn và sự lắng đọng calci phosphate trở thành một trong những nguyên nhân quan trọng gây suy thận cấp trong hội chứng tiêu khối u.[6]

3.4. Phân tích đa biến yếu tố nguy cơ xuất hiện Hội chứng tiêu khối u

Bảng 7. Phân tích đa biến yếu tố nguy cơ xuất hiện Hội chứng tiêu khối u (n=360)

Yếu tố	p	Chỉ số B
ALL	0,043	2,788
Acid uric > 476 µmol/l	0,000	2,904

Nhận xét: Trong mối tương quan đa biến, các bệnh nhân được chẩn đoán ALL và nồng độ acid uric > 476 µmol/l là các yếu tố ảnh hưởng đến xuất hiện Hội chứng tiêu khối u với chỉ số B lần lượt là 2,788 và 2,904.

IV. KẾT LUẬN

Trong phân tích đơn biến các chỉ số xét nghiệm lúc vào viện gồm BC ≥ 100 G/L, nồng độ LDH ≥ 3 ULN, creatinin ≥ 124 µmol/l, acid uric ≥ 476 µmol/l và các bệnh nhân chẩn đoán ALL và CML làm tăng nguy cơ xuất hiện Hội chứng tiêu khối u. Trong mối tương quan đa biến, các bệnh nhân được chẩn đoán ALL và nồng độ acid uric ≥ 476 µmol/l là các yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện Hội chứng tiêu khối u.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Howard SC, Jones DP, Pui C-H.** The Tumor Lysis Syndrome. N Engl J Med. 2011;364(19):1844-1854.
2. **Cairo MS, Bishop M.** Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004;127(1):3-11.
3. **Hande KR, Garrow GC.** Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med. 1993;94(2):133-139.
4. **Mato AR, Riccio BE, Qin L, et al.** A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. Leuk Lymphoma. 2006;47(5):877-883.
5. **Wössmann W, Schrappe M, Meyer U,** Zimmermann M, Reiter A. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. Ann Hematol. 2003;82(3):160-165.
6. **Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, et al.** Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. Haematologica. 2008;93(1):67-74.
7. **Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A.** Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. Br J Haematol. 2010;149(4):578-586.
8. **Vardiman J.W, Melo J.V, Baccarani M.** Chronic myeloid leukemia, BCR - ABL1 positive. WHO 2016.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ CÁC BIẾN CHỨNG CỦA ỐNG THÔNG TĨNH MẠCH TRUNG TÂM DÀI NGÀY

Lê Thị Son*, Phù Chí Dũng*, Trần Thị Nhỏ*, Đinh Ngọc Quỳnh Tiên*, Nguyễn Thị Hồng Tươi*, Trực Thanh Xuân*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả sử dụng các ống thông tĩnh mạch trung tâm (Central venous catheter (CVCs)) dài ngày trong công tác Điều dưỡng tại bệnh viện Truyền máu Huyết học và khảo sát tỉ lệ các biến chứng của CVCs dài ngày, các nguyên nhân rút CVCs.

Đối tượng và phương pháp: Thống kê mô tả hàng loạt ca, hồi cứu 339 người bệnh có CVCs từ tháng 07/2018 đến tháng 08/2019 tại bệnh viện Truyền máu Huyết học thành phố Hồ Chi Minh

Kết quả: Tổng cộng 339 người bệnh có 339 CVCs, bao gồm 48 ống thông Hickman và 291 Buồng tiêm dưới da (BTDD). Thời gian lưu trung bình của ống thông Hickman là 183±95 ngày và BTDD là 214±211 ngày (p=0,38). Tỷ lệ người bệnh có Hickman hoặc BTDD cần bổ sung tĩnh mạch ngoại vi là 6,3% và 47,4% (p=0,000). Tỉ lệ biến chứng của Hickman 18,75% (9/48), BTDD 8,9% (26/291). Nguyên nhân biến chứng chủ yếu là do nhiễm khuẩn: Tỉ lệ nhiễm khuẩn chiếm của ống thông Hickman là 16,7% (8/48) và BTDD là **7,9% (**23/291), các biến chứng khác rất thấp. Ống thông Hickman: CRLI 0,31/1000 ngày và CLABSI 0,51/1000 ngày, BTDD: CRLI 0,14/1000 ngày và CLABSI 0,13/1000 ngày. Đa số CVCs rút do hoàn tất điều trị, ống thông Hickman 87% (28/32), BTDD 73,9% (34/46). Biến chứng dẫn đến rút CVCs chủ yếu là nhiễm trùng.

Kết luận: Qua nghiên cứu cho thấy CVCs dài ngày rất hiệu quả trong công tác điều dưỡng, thời gian lưu để sử dụng dài, tỉ lệ biến chứng của các CVCs đang sử dụng tại bệnh viện không cao, sonde hickman có tỉ lệ biến chứng nhiễm khuẩn cao hơn BTDD. Cần có những chương trình cải tiến, cập nhật các khuyến cáo để làm giảm hơn nữa các biến chứng liên quan đến CVCs dài ngày.

Từ khoá:Tĩnh mạch trung tâm dài ngày, CVCs, CLABSI, CLRI, biến chứng nhiễm trùng

SUMMARY

EFFECTION OF LONG-TERM CVCS IN NURSING CARE AND THE COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH USE OF LONG-TERM CVCS

Objectives: The aim of this study was to assess the effection of long-term CVCs in nursing care and the incidence rate for complications associated with use of long-term CVCs and the cause to remove CVCs.

Methods: A retrospective descriptive study of cases series of 339 patients who had long-term CVCs from 07/2018 to 08/2019 in Ho Chi Minh Blood transfusion and hematology hospital.

Results: A total of 339 patients, include 48 patients had Hickman catheters and 291 patients had Port-a-caths. The mean time of Hickman catheters were in place was 183±95 days and Port-a-caths was 241±211 days (p=0,38). The rate of patients with Hickman or Port-a cath who require supplemental peripheral veins was 6.3% and 47.4% (p = 0.000). Hickman's complication rate was 18.75% (9/48), Port-a-cath was 8.9% (26/291). The main causes of complications were

**Bệnh viện Truyền máu Huyết học.*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Son
Email: lethison05@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 08/9/2020

infection. The rate of infectious Hickman catheter was 16.7% (8/48) and Port-a-caths was 7.9% (23/291), the other complications was very low. Hickman catheters: CRLI: 0.31/1000 days and CLABSI: 0.51/1000 days, Port-a-cath: CRLI: 0.14/1000 days and CLABSI: 0.13/1000 days. The majority of CVCs were removed by finishing treatment, Hickman catheters 87% (28/32), Port-a-cath 73.9% (34/46). The common complication leading to CVCs removed was infection.

Conclusion: Research shows that long-term CVCs are very effective in nursing care, the complication rate of CVCs being used in my hospitals was not high, sonde Hickman has the rate of infectious complications higher than Port-a-cath but the rate of Port-a-cath removed due to complications was higher than that of Hickman catherter. Improving programs and updating of recommendations about taking care CVCs was necessary to reduce complications related to long-term CVCs.

Key words: Long term-CVCs, CRLI, CLABSI, infection complication.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Catheter tĩnh mạch trung tâm dài ngày (CVCs) cung cấp đường truyền vào hệ tuần hoàn chính. Các CVCs giúp người bệnh được điều trị một cách dễ dàng và thuận lợi hơn như là tiếp nhận hóa trị liệu, dinh dưỡng ngoài ruột, tĩnh mạch, truyền các chế phẩm máu, lấy máu xét nghiệm và đặc biệt trong ghép tế bào gốc. Sự hiện diện của các CVCs cũng dẫn đến nhiều nguy cơ, đặc biệt là nhiễm trùng huyết liên quan đến CVCs. Những phương pháp và kỹ thuật chăm sóc trong suốt thời gian đặt CVCs của điều dưỡng thì đặc biệt quan trọng để ngăn ngừa các biến chứng của các CVCs dài ngày.

Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học CVCs dài ngày được sử dụng phổ biến cho hầu hết NB có hóa trị liệu, gồm 2 loại sonde Hickman và buồng tiêm cấy ghép dưới da (BTDD), sự duy trì được CVCs lâu dài hết sức quan trọng với liệu trình điều trị của NB. Tuy nhiên cũng chưa có nhiều báo cáo về việc sử dụng các CVCs dài ngày này, đặc biệt là BTDD. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm:

Đánh giá hiệu quả sử dụng CVCs dài ngày (BTDD, ống thông Hickman) trong công tác Điều dưỡng tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Khảo sát các biến chứng của CVCs dài ngày và các nguyên nhân rút (BTDD, ống thông Hickman).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tất cả NB tại bệnh viện Truyền máu Huyết học có CVCs dài ngày (từ tháng 07/2018 đến tháng 08/2019).

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Người bệnh đang có CVCs trong khoảng thời gian từ tháng 7/2018 đến tháng 08/2019 tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp mà ĐD không ghi nhận đầy đủ nội dung yêu cầu của mẫu thu thập số liệu ("Sổ theo dõi Buồng tiêm dưới da", "Sổ theo dõi sonde Hickman").

Phương pháp nghiên cứu: Thống kê mô tả hàng loạt ca, hồi cứu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi đã khảo sát 339 trường hợp có đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm dài ngày tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 07/2018 đến tháng 08/2019, bao gồm 48 trường hợp có ống thông Hickman và 291 trường hợp có BTDD, trong đó số ống thông Hickman và BTDD đã được rút trong thời gian theo dõi là 32 và 46 trường hợp.

Mô tả đặc diểm mẫu quan sát

Bảng 1. *Mô tả đặc điểm của người bệnh (n(%))*

Đặc điểm	**Hickman** 48(14,2)	**BTDD** 291(85,8)	N=339(100)
a. Giới tính			
▪ Nam	28(58,3)	142(48,8)	170(50,1)
▪ Nữ	20(41,7)	149(51,2)	169(49,9)
b. Nhóm tuổi			
▪ Dưới 15	**0**	**169(58,1)**	**169(49,9)**
▪ Từ 15-45	27(56,3)	65(22,3)	92(27,1)
▪ Từ 45-60	15(31,3)	49(16,8)	64(18,9)
▪ Trên 60	**6(12,4)**	**8(2,8)**	**14(4,1)**
c. Chẩn đoán			
▪ Bạch cầu cấp dòng tủy	23(47,9)	89(30,6)	**112(33)**
▪ Bạch cầu cấp dòng lympho	3(6,3)	160(55)	**163(48,1)**
▪ LYMPHOMA	10(20,8)	24(8,3)	34(10)
▪ Suy tủy	0	1(0,3)	1(0,3)
▪ Loạn sinh tủy	0	4(1,4)	4(1,2)
▪ Đa u tủy	11(22,9)	8(2,7)	19(5,6)
▪ Hội chứng thực bào máu	1(2,1)	2(0,7)	3(0,9)
▪ Bạch cầu mạn dòng lympho	0	1(0,3)	1(0,3)
▪ Bạch cầu mạn dòng tủy	0	2(0,7)	2(0,6)
d. Yếu tố liên quan đến mục đích đặt sonde Hickman và BTDD			
▪ Hóa trị liệu	40(83,3)	267(91,8)	307(90,6)
▪ Hóa trị liệu+GTBG	8(16,7)	24(8,2)	32(9,4)

Nhận xét: 85,8% (291) các CVCs dài ngày tại thời điểm quan sát là loại BTDD, còn lại là ống thông Hickman 14,2% (48), không có ống thông Hickman ở trẻ em dưới 15 tuổi. Tỉ lệ NB có đặt CVCs tương đương giữa người lớn và trẻ em, tuy nhiên người lớn trên 60 tuổi chiếm tỉ lệ thấp (12,4%). NB bạch cầu cấp dòng tủy và bạch cầu cấp dòng lympho chiếm đa số (33% và 48,1%). Hầu hết NB đặt CVCs dài ngày để điều trị đặc hiệu (hóa trị liệu (100%) hoặc ghép tế bào gốc (9,4%)).

Hiệu quả sử dụng CVCs dài ngày trong công tác Điều dưỡng

Thời gian lưu CVC trung bình: Trong 339 trường hợp ống thông được sử dụng trên 339 NB có 32 ống thông Hickman và 46 BTDD đã chấm dứt lưu trên người bệnh (rút CVC).

Bảng 2. *Thời gian lưu CVCs trung bình*

Thời gian lưu trung bình (ngày)	**Loại CVCs**	**Trung bình (M±SD)**	**Tối thiểu** (ngày)	**Tối đa** (ngày)	**p**
	Hickman (32)	183 ± 95,4	18	361*	0,38
	BTDD (46)	214±211,2	12	1.130	

Bảng 3. *Thời gian lưu CVCs trung bình theo nhóm (n(%))*

Thời gian lưu trung bình	**Hickman** (32)	**BTDD** (46)	**p**
Dưới 1 tháng	3(9,4)	7(15,2)	**0,001**
Từ 1 đến 6 tháng	13(40,6)	**17(37)**	
Từ 6 tháng đến 1 năm	**15(46,9)**	11(23,9)	
Từ 1 đến 3 năm	1(3,1)	10(21,7)	
Trên 3 năm	0*	1(2,2)**	

*Hiện còn 01 người bệnh có sonde Hickman đang sử dụng đến ngày thứ 894 nhưng chưa rút nên chưa đưa vào số liệu này.**1.130 ngày

Nhận xét: Thời gian lưu trung bình cao (183 ngày với ống thông Hickman và 214 ngày với BTDD), phổ biến nhất là khoảng từ 01 tháng đến 01 năm, trên 01 năm BTDD chiếm tỉ lệ cao hơn ống thông Hickman (21,7% và 3,1%).

Hiệu quả sử dụng trong công tác chăm sóc hàng ngày:

Bảng 4. *Hiệu quả sử dụng CVCs hàng ngày*

Nội dung	**ĐVT**	**Loại CVCs**	**Trung bình (M±SD)**	**Tối thiểu**	**Tối đa**	**p**
Số ml dịch+máu qua sonde trung bình/ ngày	ml	Hickman (48)	1.853 ± 598,9	500	3.465	**0,000**
		BTDD (291)	1.334± 364,5	500	2.175	
Số lần lấy máu qua tĩnh mạch trung bình/ngày	lần	Hickman (48)	1 ± 0,7	0	2	0,54
		BTDD (291)	1 ± 0,5	0	3	
Số lần tiêm thuốc qua sonde trung bình 01 ngày	lần	Hickman (48)	6 ± 1,7	1	9	**0,007**
		BTDD (291)	5 ± 2,1	1	8	

Nhận xét: Lượng dung dịch và số lần tiêm thuốc qua ống thông Hickman lớn hơn qua BTDD (p<0,05).

Sử dụng bổ sung đường truyền TM ngoại biên (mặc dù có CVC): Tỷ lệ sử dụng bổ sung đường truyền TM ngoại biên: Ống thông Hickman là 6,3% (3/48), BTDD là 47,4% (139/291) (p=0,000).

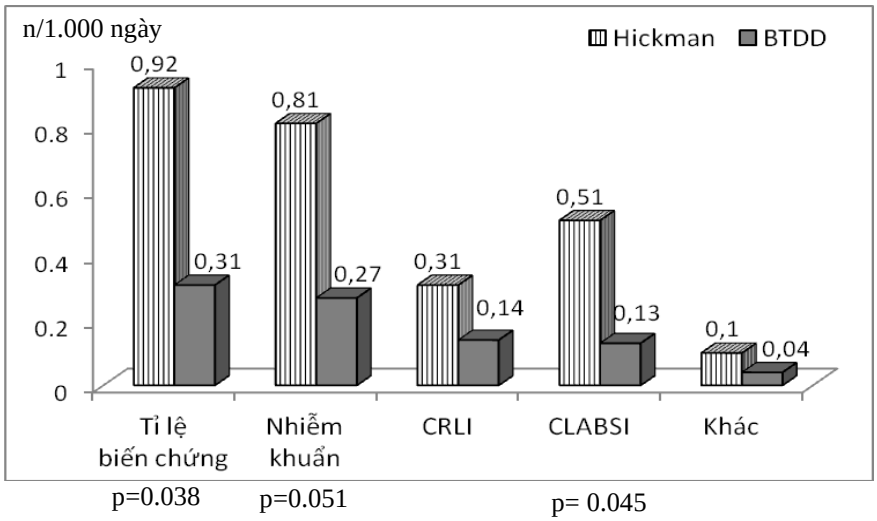
Bảng 5. *Nguyên nhân sử dụng bổ sung đường truyền TM ngoại biên n(%)*

Nguyên nhânsử dụng đường truyền TM ngoại biên	**Hickman** (3)	**BTDD** (139)
Không đủ đường truyền	3(100)	136(97,8)
Tắc CVCs	0	2(1,5)
Khác	0	1(0,7)

Nhận xét: Nguyên nhân chủ yếu cần bổ sung thêm đường truyền TM ngoại biên là do không đủ đường truyền để thực hiện hết y lệnh.

Các biến chứng liên quan đến CVCs và các nguyên nhân rút CVCs. Qua theo dõi 48 ống thông Hickman (**t**ổng số ngày theo dõi 9.832 ngày) và 291 BTDD (tổng số ngày theo dõi là 83.722 ngày).

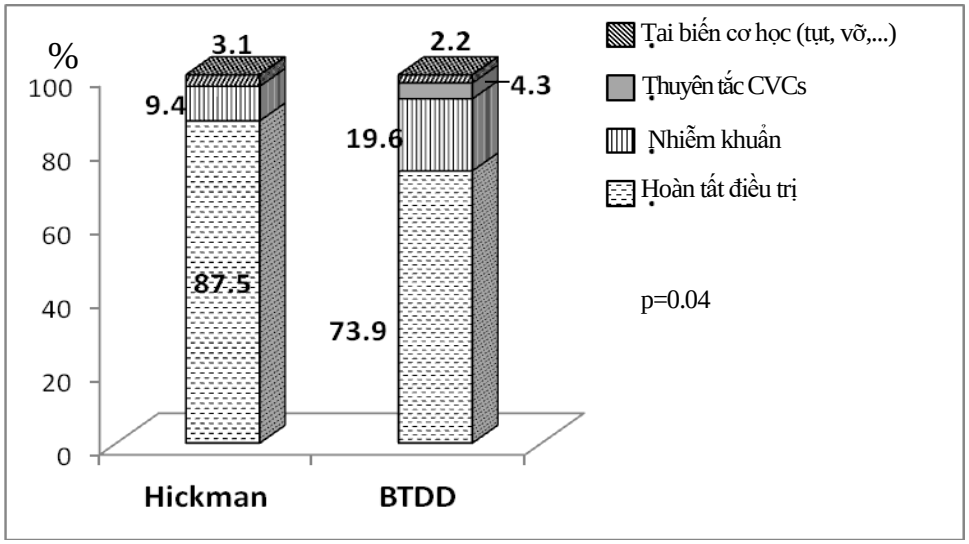
- Tỉ lệ CVCs dài ngày bị biến chứng là 10,3% (35/339), trong đó: ống thông Hickman 18,75% (9/48), BTDD 8,9% (26/291). Nguyên nhân biến chứng chủ yếu là do nhiễm khuẩn: ống thông Hickman là 16,7% (8/48) và BTDD là **7,9% (**23/291), các biến chứng khác rất thấp (tổng các biến chứng khác ở cả 2 loại**<3%**). Tỉ lệ biến chứng/1000 ngày:



Biểu đồ 1*. Tỷ lệ CVCs bị biến chứng*

Nhận xét: Số ca biến chứng/1000 ngày lưu ống thông của Hickman cao hơn BTDD, đặc biệt là biến chứng CLABSI (nhiễm khuẩn huyết liên quan đến ống CVCs) (p<0,05).

Nguyên nhân liên quan đến chỉ định rút: Trong 339 trường hợp CVCs được theo dõi có 78 ca rút ống thông trong giai đoạn khảo sát, bao gồm: 32 ca ống thông Hickman và 46 ca BTDD.



Biểu đồ 2. *Các nguyên nhân rút CVCs*

Nhận xét: Đa số rút do hoàn tất điều trị, ống thông Hickman 87% (28/32), BTDD 73,9% (34/46). Biến chứng dẫn đến rút CVCs chủ yếu là nhiễm trùng, Hickman 9,4% (3/32), BTDD 19,6% (9/46).

IV. BÀN LUẬN

CVCs dài ngày rất quan trọng trong điều trị bệnh nhân ung thư nói chung và bệnh lý ác tính về máu nói riêng. Tổng cộng 339 ống thông tĩnh mạch trung tâm dài ngày được khảo sát tại bệnh viện Truyền máu Huyết học bao gồm phần lớn là BTDD (85,8%) và một phần nhỏ là ống thông Hickman 14,2%, hầu hết NB đặt CVCs dài ngày để điều trị đặc hiệu (hóa trị liệu hoặc ghép tế bào gốc).

Thời gian lưu trung bình tương đương giữa ống thông Hickman và BTDD (183 ngày và 214 ngày với p>0,05). Một trường hợp BTDD được duy trì đến 1.130 ngày và một trường hợp ống thông Hickman đang còn sử dụng ở ngày thứ 894. Thời gian lưu trung bình của các CVCs dài ngày tại bệnh viện chúng tôi là tương đối cao so với các nghiên cứu khác [1,5]. Điều này chứng tỏ CVCS dài ngày có hiệu quả tốt trong vấn đề cung cấp một đường truyền chắc chắn và lâu dài để hóa trị liệu cho NB ung thư và huyết học. Đặc biệt đối với ống thông Hickman, đáp ứng gần như toàn bộ lượng dịch truyền, chế phẩm máu và số lần tiêm thuốc trong ngày của NB qua đường tĩnh mạch, tỉ lệ NB có ống thông Hickman phải bổ sung đường truyền ngoại biên chỉ chiếm hơn 6%, trong khi đó BTDD chiếm hơn 47% (p=0,000). Nguyên nhân sử dụng bổ sung tĩnh mạch ngoại biên chủ yếu là do không đủ đường truyền sử dụng. Sự khác biệt này là do cấu hình của BTDD đang sử dụng tại bệnh viện Truyền máu Huyết học chỉ có một đường truyền (một buồng) trong khi ống thông Hickman có hai đường truyền, nếu triển khai đặt BTDD loại 02 buồng thì NB cũng sẽ không phải sử dụng đến tĩnh mạch ngoại biên nữa.

Biến chứng chung của CVCs dài ngày trong ngiên cứu của chúng tôi xảy ra tương đối ít (10,3%) mặc dù quá trình lưu CVCs kéo dài, trong đó biến chứng của ống thông Hickman cao hơn gấp đôi BTDD (18,75% so với 8,9%). Nguyên nhân biến chứng chủ yếu là do nhiễm khuẩn, các biến chứng khác như tắc ống thông, biến chứng tuột, vỡ chiếm tỉ lệ rất thấp (dưới 3%). Điều này cũng tương đồng với tỉ lệ rút CVCs, đa số CVCs rút do hoàn tất điều trị (ống thông Hickman 87%, BTDD 73,9%). Biến chứng dẫn đến rút CVCs chủ yếu là nhiễm trùng (Hickman 9,4%, BTDD 19,6%). So với kết quả nghiên cứu khác, tỉ lệ rút do các biến chứng cơ học và thuyên tắc trong nghiên cứu của chúng tôi rất ít [3,4,6,7]. Kết quả này phần nào cho thấy kỹ thuật sử dụng và chăm sóc CVCs dài ngày tại bệnh viện chúng tôi tương đối tốt. Ngoài ra, khảo sát tỉ lệ biến chứng/1000 ngày, chúng tôi ghi nhận phổ biến nhất là nhiễm khuẩn tại chỗ (CRLI) và nhiễm khuẩn huyết liên quan đến CVCs (CLABSI), BTDD có tỉ lệ nhiễm khuẩn thấp hơn ống thông Hickman đáng kể (CRLI: 0,14/1000 ngày so với 0,31/1000 ngày và CLABSI: 0,13/1000 ngày so với 0,51/1000 ngày) ($p<0,05$). Điều này là một trong những ưu điểm của BTDD. Nguyên nhân trong thời gian lưu giữ tương đối dài ngày, có nhiều ngày CVCs không cần sử dụng, BTDD với đặc điểm được che phủ bởi lớp da lành lặn nên sẽ giảm nguy cơ nhiễm khuẩn so với ống thông Hickman, kết luận này cũng tương đồng với một số nghiên cứu khác [2,4]. Mặc dù có những tiến bộ nhất định so với trước đây trong công tác chăm sóc và sử dụng CVCs dài ngày [1], tuy nhiên so với một báo cáo gần đây tại Đài Loan, sau khi áp dụng những khuyến nghị từ CDC về chăm sóc CVCs dài ngày như sử dụng dung dịch tắm chlohexidine 2%, sử dụng miếng tẩm chlohexidine 2% tại chân ống thông, cũng như chương trình nâng cao kiến thức và sự tuân thủ của điều dưỡng, tỉ lệ nhiễm trùng liên quan đến CVCs giảm gần như bằng "0" [8]. Vì vậy, chúng tôi nhận thấy chúng tôi vẫn cần có những chương trình để cải thiện hơn nữa chất lượng chăm sóc các CVCs dài ngày tại bệnh viện chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu cho thấy CVCs dài ngày rất hiệu quả trong công tác điều dưỡng, thời gian lưu để sử dụng dài, tỉ lệ biến chứng của các CVCs đang sử dụng tại bệnh viện không cao, ống thông Hickman có tỉ lệ biến chứng nhiễm khuẩn cao hơn BTDD.

Cần có những chương trình cải tiến, cập nhật các khuyến cáo để làm giảm hơn nữa các biến chứng liên quan đến CVCs dài ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Thị Son, Ngô Thị Xuân Thảo và cộng sự (2014),** Sử dụng và chăm sóc sonde Hickman tại Bệnh viện Truyền máu-Huyết học, Hội nghị Khoa học huyết học-truyền máu toàn quốc, tập 423, trang 482-489.
2. **Birgit Linnemann, et al. (2014),** Management of complications related to central venous catheters in cancer patients: An update, Semin Thromb Hemost, 40:382-394.
3. **Dumyati G., Concannon C., et al. (2014),** Sustained reduction of central line-associated bloodstream infections outside the intensive

care unit with a multimodal intervention focusing on central line maintenance, American journal of infection control, 42(7):723-30.

4. **F.Ng., H.Mastoroudes, et al. (2007),** A comparison of Hickman line-and port-a-cath-associated complications in patients with solid tumours undergoing chemotherapy, Clin Oncol (R Coll Radiol), 19(7):551-6.
5. **Frantion G., et al (2005),** Central venous catheter-related complication in children with oncological/hematological diseases: an observational study of 418 devices, Ann Oncol, 16(4), 648-654.
6. **William Paul Skelton, Aaron J Franke, et al. (2019**), Investigation of complications following port insertion in a cacer patient population: A retrospective analysis, Clin Med insights Oncol, 13:117-125.
7. **Xin-Yan Yu, Jia-Lan Xu, et al. (2018),** Late complications of totally implantable venous access ports in patients with cancer: Risk factors and related nursing strategies, Medicine Baltimore, 97(38):12427.
8. **Yen-Ping Hung, et al. (2019),** Reducing infection density of central catheter-associated bloodstream infections due to Gram-positive Cocci in the hematology, Blood research, Vol.54, No.Suppl.2, 195pp, 24th Annual Congress of APBMT&ICBMT 2019.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỦY THỨ PHÁT (t-AML) SAU ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT Ở BỆNH NHÂN U LYMPHO KHÔNG HODGKIN

Đặng Trần Hữu Hiếu[1], Nguyễn Đắc Duy Nghiêm[2]

TÓM TẮT

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả trường hợp bạch cầu cấp dòng tủy thứ phát sau điều trị hóa chất ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin.

Kết quả: Bệnh nhân nữ, 22 tuổi, tiền sử u lympho không Hodgkin tế bào B lớn, lan tỏa được điều trị hóa chất theo phác đồ R-CHOP 6 đợt (3/2018-7/2018). Sau đó, bệnh nhân được tái khám thường xuyên hằng tháng (biểu hiện thiếu máu nhược sắc vừa, huyết tủy đồ chưa phát hiện tình trạng ác tính các dòng tế bào máu). Tháng 11/2019, bệnh nhân tái khám có kết quả công thức máu (Bạch cầu: 81 G/L, trung tính: 7%, Lympho: 22%, Mono: 2%, Blast: 69%; Hồng cầu: 2,6 T/L, Hemoglobin: 78 g/L, Tiểu cầu: 192 G/L). Tủy đồ: Bạch cầu cấp dòng tủy khả năng AML5; sinh thiết tủy xương: tủy tăng sinh ác tính dòng bạch cầu; huyết học tế bào: Myeloperoxidase (-), Sudan black (-), Pas (+); kiểu hình miễn dịch là CD (+): CD13, CD33, CD64, HLA-DR, CD (±): CD117, CD14, CD 16, CD34; CD (-): CD11b, CD35, CD71, CD15, CD19, CD20, CD7, CD3, CD38 biểu hiện quần thể tế bào mono bất thường chiếm 90% tủy.

Kết luận: Bạch cầu cấp dòng tủy AML5 thứ phát.

Từ khóa: U lympho không Hodgkin, bạch cầu cấp dòng tủy thứ phát.

SUMMARY

THERAPY-RELATED ACUTE MYELOID LEUKEMIA (t-AML) FOLLOWING CHEMOTHERAPY FOR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Objective: To have much more experience of diagnose of rare entity.

Subjects and Methods: A clinical case report of a t-AML following chemotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma (LNH).

Results: The patient, a 22-year-old female, was diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma (is an aggressive non-Hodgkin's lymphoma). The patient had undergone 6 cycles of chemotherapy with R-CHOP (from March 2018 to July 2018). After that, the patient was re-examined regularly every month (manifested with moderate hypochromic anemia, bone marrow is no malignant expression). In November 2019, the complete blood cell (CBC) findings were as follows: White blood cell (WBC) count 81 G/L, neutrophils 7%, lymphocytes 22%, monocytes 2%, blasts 69%; red blood cell count 2,6 T/L, hemoglobine 78 g/L, platelet count 192 G/L. Bone marrow (BM): acute myelogenous leukemia (AML5?) (81% blasts in BM); the blasts were positive for PAS, negative for myeloperoxidase (MPO), sudan black. The bone marrow biopsy: malignant

[1]*Trung tâm Huyết học-Truyền máu, Bệnh viện Trung Ương Huế*
[2]*Bộ môn Huyết học, Trường Đại học Y Dược Huế*
Chịu trách nhiệm chính: Đặng Trầng Hữu Hiếu
Email: bs.dthhieu@gmail.com
Ngày nhận bài: 31/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 01/9/2020
Ngày duyệt bài: 28/9/2020

proliferation of myeloid. Cluster of differentiation with CD (+): CD13, CD33, CD64, HLA-DR, CD (±): CD117, CD14, CD 16, CD34; CD (-): CD11b, CD35, CD71, CD15, CD19, CD20, CD7, CD3, CD38; expressing with Monoblast 90% in bone marrow.

Conclusion: Diagnosis: Therapy-related acute myeloid leukemia.

Key words: Non-Hodgkin's Lymphoma, t-AML.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo phân loại hệ thống của Tổ chức y tế thế giới (WHO), AML được phân thành những dưới nhóm khác nhau. T-MDS/t-AML là một biến chứng sau điều trị hóa chất và/hoặc tia xạ và/hoặc thuốc ức chế miễn dịch ở bệnh nhân mắc bệnh lý ác tính nguyên phát (khối u đặc hoặc bệnh lý ác tính huyết học) hoặc không phải bệnh lý ác tính (lupus ban đỏ hệ thống). T-AML chiếm 10-20% tổng số trường hợp AML (4). T-MDS/t-AML thường gặp sau các bệnh lý: u lympho Hodgkin (HL), u lympho không Hodgkin, bạch cầu cấp dòng lympho (acute lymphoblastic leukemia), sarcoma, ung thư buồng trứng, ung thư tinh hoàn, ung thư vú, đặc biệt là sau ghép tế bào gốc tạo máu thể tự ghép (autologous hematopoietic cell transplantation) (6) (7).

U lympho không Hodgkin tế bào B lớn, lan tỏa là một dạng u lympho không hodgkin xâm lấn, chiếm 25-30% u lympho và là típ thường gặp nhất trên thế giới. Phác đồ R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine và Prenisolon) giúp cải thiện rõ rệt thời gian sống (8).

T-AML sau NHL thường ít được báo cáo hơn t-ALL, trong khi đó t-MPAL (therapy-related mixed phenotype acute leukemia) thì rất ít gặp (8).

Đặc điểm về hình thái và bất thường gen của t-MDS/t-AML liên quan đến với loại tác nhân gây độc tế bào đã được điều trị cho bệnh nhân trước đó (7). Mất một phần hoặc toàn bộ nhiễm sắc thể (NST) số 5 và/hoặc số 7 thường do các tác nhân ankyl hóa (alkylating agents: AA) gây đứt gãy NST ở tâm động; t-MDS/t-AML do AA thường xuất hiện sau thời gian 5-7 năm và tiên lượng thường nghèo nàn. Trong khi đó các tác nhân ức chế Topoisomerase II (Topoisomerase II Inhibitors: TI) thường gây inv (16), t (15,17), chuyển đoạn liên quan đến 11q23 hay 21q22; t-AML do TI thường xuất hiện sau thời gian 2-3 năm và thường không trải qua giai đoạn t-MDS (khác với AA), tiên lượng xấu (7).

Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân t-AML khởi phát sau điều trị LNH bằng hóa chất sau 18 tháng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Mô tả một trường hợp bạch cầu cầu dòng tủy thứ phát sau điều trị hóa chất được chẩn đoán tại Bệnh viện Trung Ương Huế.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Họ và tên: Đoàn Thị Trà My, 22 tuổi, Nữ.

Địa chỉ: Thừa Thiên Huế. Nghề nghiệp: ở nhà.

Nhập viện Bệnh viện Trung ương Huế ngày 05/11/2019.

Số vào viện: 108531. Lý do vào viện: Bạch cầu máu tăng cao.

Tiền sử gia đình: Không ai mắc bệnh lý gì liên quan.

Tiền sử bản thân: U lympho không Hodgkin được điều trị hóa chất theo phác đồ R-CHOP (3/2018-7/2018), tái khám thường xuyên hằng tháng.

Khám lúc vào viện: Mạch: 75 lần/phút, HA: 110/60 mmHg, nhiệt độ: 37^0C.

Tổng trạng chung bình thường. Không sốt, không phù. Da, niêm mạc nhạt. Không thấy dấu xuất huyết, tuyến giáp không lớn. Gan, lách, hạch không sờ thấy.

Xét nghiệm:

Hồng cầu: 2,6 T/L, Hb: 78g/L. Tiểu cầu: 192 G/L

Bạch cầu: 81 G/L, Blast: 69 %, Neu: 7%, Mono: 2%, Lym: 22%

Ure: 5,4 mmol/L; Cre: 51 µmol/L, LDH: 256 U/L. sGOT: 25 U/L, sGPT: 18 U/L

Siêu âm bụng: chưa phát hiện bất thường.

Huyết đồ: Theo dõi bạch cầu cấp.

Tủy đồ: Tủy loạn sản tế bào, dòng hồng cầu tỉ lệ bình thường, dòng bạch cầu hạt tỉ lệ giảm nặng. Blast chiếm 81% kích thước vừa và lớn, nhân lớn, nhân lớn, ít có hạt nhân, NSC vừa. Mẫu tiểu cầu có thấy nhiều trên tiêu bản tủy.

Sinh thiết tủy xương: Hình ảnh tăng sinh ác tính dòng bạch cầu (>60%)

Kiểu hình miễn dịch: + Dương tính: CD13, CD33, CD64, HLA-DR.

+ Âm tính: CD11b, CD35, CD71, CD15, CD19, CD20, CD7, CD3, CD38.

IV. BÀN LUẬN

Về chẩn đoán: chẩn đoán bạch cầu cấp trên bệnh nhân đã rõ với ≥ 20% Blast trong tủy xương. Dựa trên kiểu hình miễn dịch, dễ dàng xác định Bạch cầu cấp dòng tủy thể AML5. Điểm quan trọng trên bệnh nhân cần phân biệt ở đây là Bạch cầu cấp dòng tủy thứ phát (t-AML) hay là U lympho giai đoạn IV xâm lấn tủy xương. Bệnh nhân có tại thời điểm chẩn đoán U lympho không Hodgkin, tủy xương vẫn chưa có biểu hiện ác tính, kết quả giải phẫu bệnh sinh thiết hạch và hóa mô miễn dịch cho thấy là U lympho không Hodgkin tế bào B lớn, lan tỏa; tuy nhiên bạch cầu cấp dòng tủy thể AML5 vì thế các tế bào ác tính trong tủy xương chính là Monoblast (nếu u lympho xâm lấn tủy xương thì tế bào ác tính trong tủy phải là tế bào lympho ác tính). Bệnh nhân lại được điều trị hóa chất với Doxorubicin (nhóm TI) và Cyclophosphamide (nhóm AA), như đã giới thiệu là những tác nhân làm biến đổi DNA, nhiễm sắc thể gây bạch cầu cấp thứ phát sau điều trị hóa chất 18 tháng.

Đây là ca bệnh t-AML sau điều trị hóa chất ở bệnh nhân NHL. Theo nghiên cứu của Jone Bennett và cộng sự, có 35 t-AML sau điều trị hóa chất trên 995 bệnh nhân NHL (chiếm 3.5%) điều trị với I^{131} Tositumomab (5). The German Hodgkin's Lymphoma Study Groupthông báo rằng t-AML/t-MDS được chẩn đoán ở 106/11952 bệnh nhân u lympho Hodgkin (chiếm 0,9%); thời gian khởi phát trung bình là 31 tháng, thời gian sống trung bình là 7,2 tháng; có 61/106 bất thường karyotype (8/61 bất thường NST 5 và/hoặc NST 7, 19/61 MPAL) (3). Tác giả Delwail và công sự phân tích 462 bệnh nhân HL điều trị với ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine) và 373 bệnh nhân HL điều trị với MOPP (Mustargen, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone) có 11 t-AML và 2 t-ALL (phát hiện đột biến chuyển đoạn 11q23) (2).

Bảng 1.So sánh đặc điểm lâm sàng của một số case bệnh được báo cáo.

Đặc điểm	Xubo Gong (8)	Jingfang S. (4)	Dan Yang (1)	Chúng tôi
Tuổi	56	42	56	22
Giới	Nam	Nam	Nam	Nữ
U lympho	NHL tế bào B lớn lan tỏa	NHL tế bào NK/T	NHL tế bào T	NHL tế bào B lớn lan tỏa
Điều trị	R-CHOP	CHOP	CHOP, CVAP	R-CHOP
Thời gian khởi phát t-AML	33 tháng	48 tháng	14 tháng	18 tháng
Triệu chứng lâm sàng	Sốt, sụt cân, đau bụng, xuất huyết. Hạch lớn.	Xung huyết vùng hầu họng, da nhợt nhạt.	Hạch lớn	Da nhợt nhạt, hạch lớn.
Hemoglobin	67 g/L	68 g/L	96 g/L	78 g/L
Tiểu cầu	137 G/L	26 G/L	106 G/L	192 G/L
Bạch cầu	6,7 G/L (75% Blast)	1,5 G/L (30% Monoblast)	24 G/L (53% Myeloblast)	81 G/L (69% Blast)
Tủy đồ	85.5% Blast	49% Monoblast	87 Blast	81% Blast
KHMD	(+): CD13, cMPO, CD15, CD19, cCD79a, CD117, CyCD22, CD 34, HLA-DR → MPAL	CD 34, CD117, HLA-DR, CD38, CD33, CD13→ AML5	CD34, CD33, CD13, CD7,CD56 → AML2	CD13, CD33, CD64, HLA-DR → AML5
Đột biến gen	46, XY, del (7)(q22), t(6;9)(p23;q34)	CBFB-MYH11		
Điều trị tiếp	Ghép tế bào gốc tạo máu dị ghép	Daunorubicin Arabinoside	Daunorubicin Cytarabine	Daunorubicin Cytarabine

Trường hợp của chúng tôi gần giống nhất với trường hợp của Jingfang S. về lâm sàng, hình thái tế bào, KHMD và chẩn đoán của chúng tôi là bạch cầu cấp dòng tủy AML5 thứ phát sau điều trị hóa chất ở bệnh nhân NHL.

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi trình bày một trường hợp t-AML/t-MDS sau điều trị hóa chất ở bệnh nhân NHL. T-AML/t-MDS xuất hiện ngày càng nhiều và tiên lượng rất xấu cho bệnh nhân (3). Việc dùng đúng liều thuốc hóa chất rất quan trọng (1). Hiện nay, ghép tế bào gốc tạo máu dị ghép đang là phương pháp điều trị hữu hiệu nhất cho bệnh nhân t-AML/t-MDS (1), (6), (3).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dan Yang, et al.** T-AML in patients with lymphoma: A report of four cases and review of the literature, 2014.
2. **Delwail V, et al.** Fifteen-year secondary leukemia risk observed in 761 patients with Hodgkin's disease prospectively treatd by MOPP or ABVD chemotherapy plus high-dose irradiation, 2002.
3. **Dennis A. Eichenauer, et al.** T-AML/t-MDS in patients with Hodgkin Lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group, 2014.
4. **Jingfang Sun, et al.** T-AML with type D CBFB-MYH11 after chemotherapy in NHL: a rare case report, 2016.
5. **John M. Bennett, et al.** Assessment of t-AML/t-MDS in patients with NHL treated with tositumomab and iodine I^{131} tositumomab, 2016.
6. **NIH Public Access,** Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia, Semin Oncol, 2013.
7. **NIH Public Access,** Therapy-related Myeloid Leukemia, Semin Oncol, 2008.
8. **Xubo Gong, et al. T**-AML following chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma: a case report and review of the literature, 2011.

ĐIỀU TRỊ VÀ THEO DÕI BỆNH NHÂN TĂNG TIỂU CẦU TIÊN PHÁT MANG THAI

Nguyễn Lan Phương, Vũ Đức Bình, Đặng Hoàng Hải, Bạch Quốc Khánh(*)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo phân loại của tổ chức y tế thế giới năm 2016, tăng tiểu cầu tiên phát (Essential thrombocythemia- ET) là một bệnh lý thuộc Hội chứng tăng sinh tủy mạn tính ác tính Myeloproliferative neoplasms (MPNs), liên qua chủ yếu tới dòng mẫu tiểu cầu. Biểu hiện chính của bệnh đặc trưng bởi số lượng tiểu cầu tăng cao ≥ 450 G/L trong máu ngoại vi, tăng số lượng mẫu tiểu cầu lớn, trưởng thành trong tủy xương, các đột biến thường gặp của MPNs là các đột biến liên quan đến gien JAK2 (JAK V617F, JAK2 exon 12), calreticulin (CALR), và myeloproliferative leukemia virus (MPL), dẫn đến hoạt hóa bất thường cytokine receptor/JAK2 và các protein đích khác, nhất là STATs. Bệnh thường diễn biến thầm lặng, các biểu hiện bệnh thường liên quan đến biến chứng huyết khối và/hoặc chảy máu [1]. Tỷ lệ mắc của ET trung bình là 0.2-0.3 ca trên 100.000 dân, trong đó bệnh hay gặp nhất ở những bệnh nhân trong khoảng từ 50 đến 60 tuổi, ngoài ra còn gặp ở bệnh nhân khoảng trên dưới 30 tuổi, nữ nhiều hơn nam. Nhóm phụ nữ trong độ tuổi sinh sản (~20%) [2], ảnh hưởng trực tiếp tới khả năng mang thai và làm mẹ của họ [3] [1]. Do vậy, điều trị và theo dõi thai kỳ ở các phụ nữ bị bệnh tăng tiểu cầu tiên phát từ lâu đã được các bác sĩ sản khoa và huyết học rất quan tâm, đặc biệt là ở 3 vấn đề sau đây:

+ Độc tính của các thuốc điều trị tăng tiểu cầu tiên phát đối với thai nhi
+ Nguy cơ sảy thai
+ Các biến chứng có thể xảy ra cho mẹ trong và sau thai kỳ như huyết khối, tắc mạch, chảy máu, tiền sản giật …

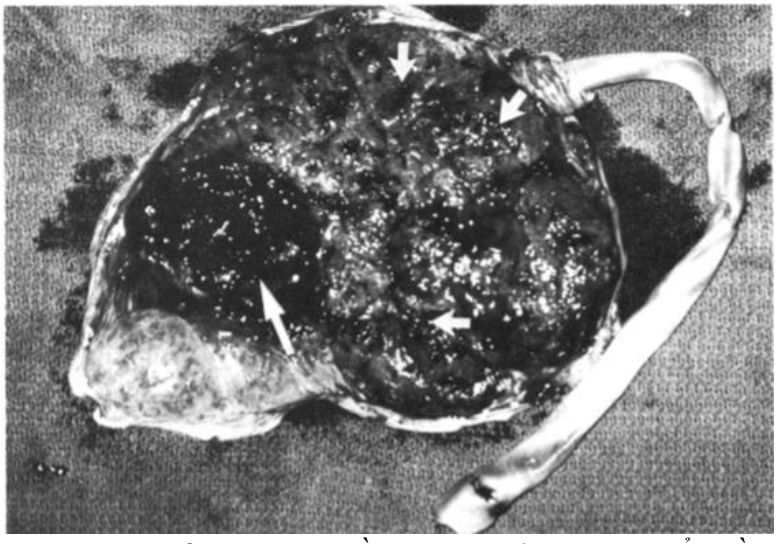
Trong bài viết này, chúng tôi xin được tập trung vào các nguy cơ có thể xảy ra đối với việc mang thai ở bệnh nhân ở tăng tiểu cầu tiên phát và chiến lược theo dõi và điều trị cho nhóm đối tượng này.

II. NGUY CƠ VÀ BIẾN CHỨNG ĐỐI VỚI THAI NHI VÀ SẢN PHỤ

Sự phát triển bình thường của thai nhi trong buồng tử cung chịu ảnh hưởng rất lớn bởi sự phát triển bình thường của bánh rau cũng như lưu lượng máu bình thường đi qua tử cung để cung cấp dinh dưỡng cho thai [4]. Do các cục máu đông có thể xuất hiện ở bất kỳ mạch máu nào của bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát, từ các mạch máu lớn hay vi mạch của sản phụ, đến các mạch máu của bánh rau. Huyết khối hình thành ở bánh rau do số lượng tiểu cầu tăng cao hay do sự tăng hoạt hóa tiểu cầu ở một số bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát và sự xuất hiện của các tự kháng thể gây tổn thương bánh rau có thể góp phần gây nên tình trạng này [5]. Kết quả khám nghiệm các bánh rau ở sản phụ bị sảy

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Lan Phương
Email: nguyenlanphuong791977@gmail.com
Ngày nhận bài: 21/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 22/9/2020
Ngày duyệt bài: 08/10/2020

thai đã tìm thấy sự tồn tại của đa huyết khối trong các mạch máu của bánh rau cũng như các ổ nhồi máu [6]. Các bằng chứng khác về sự tồn tại huyết khối cũng được tìm thấy ở những thai kỳ có các biến chứng như xảy thai, đẻ non, thai chậm phát triển trong tử cung. Ngoài ra một số sản phụ cũng gặp biến chứng liên quan đến huyết khối như đột quỵ não, nhồi máu cơ tim, nhồi máu phổi, tắc các mạch ngoại biên … [4]. Mang thai là một tình trạng tăng đông sinh lý, kết hợp với các rối loạn về đông cầm máu trong bệnh tăng tiểu cầu tiên phát có thể đã làm cho các biến chứng huyết khối/tắc mạch trở nên trầm trọng hơn [7]. Ngoài ra, chảy máu là một biến chứng có thể gặp do tiền sử điều trị các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu hoặc ở những trường hợp có số lượng tiểu cầu tăng quá cao, từ trên 1000 đến 1500 G/L, gây nên bệnh lý Von-Willerbrand mắc phải. Bởi vậy, việc loại trừ bệnh lý này ở những sản phụ có số lượng tiểu cầu >1000 G/L là cần thiết trước khi điều trị các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu [8]. Do bằng chứng trên cũng như tỷ lệ gặp biến chứng huyết khối/ tắc mạch, chảy máu và biến chứng trong thai kỳ đều cao ở các bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát nhiều tác giả đã nghi ngờ có mối liên quan giữa các hiện tượng này [4], [5].



Hình ảnh bánh rau của bệnh nhân ET với nhiều cục máu đông và một ổ nhồi máu đường kính khoảng 5cm (Mercer, B., Drouin, J., Jolly, E., & d' Anjou, G. (1988). Primary thrombocythemia in pregnancy: A report of two cases. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 159(1), 127–128.)

Biến chứng xảy ra với thai nhi thường liên qua tới huyết khối xuất hiện ở bánh rau, hay gặp nhất là xảy thai tự phát trong quý đầu của thai kỳ, ngoài ra còn có thể gặp xảy thai tái diễn, thai chậm phát triển trong tử cung, đẻ non, nhồi máu rau …

Các biến chứng hay gặp ở sản phụ là: huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới, tắc các mạch ngoại biên, thuyên tắc phổi, nhồi máu cơ tim, đột quỵ não, tiền sản giật, chảy máu sau đẻ, rau bong non …

Vai trò của đột biết gen JAK 2 và các bệnh lý tăng đông di truyền trong việc đánh giá nguy cơ xảy ra biến chứng trong thai kỳ cũng còn nhiều tranh cãi. Theo tác giả Francesco Passamonti và cộng sự (2007) khi

nghiên cứu 103 thai kỳ ở bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát đã cho rằng, các bệnh nhân có tình trạng tăng đông di truyền có nguy cơ sảy thai và gặp các biến chứng cao hơn hẳn nhóm chứng, do đó việc khai thác tiền sử cũng như xét nghiệm sàng lọc là rất cần thiết ở bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát có kế hoạch mang thai. Nhóm sản phụ có mang đột biến JAK2 (V617F) cũng có nguy cơ gặp biến chứng trong thai kỳ cao hơn [9]. Điều này có thể được giải thích do ở các bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát nói chung, đột biến này liên quan tới nguy cơ huyết khối cao hơn. Tuy nhiên một nghiên cứu của tác giả Maria Luigia Randi và cộng sự (2013) trên 158 sản phụ và 237 thai kỳ đã chỉ ra rằng không có sự liên quan giữa đột biến JAK2 (V617F) và bệnh lý tăng đông di truyền với nguy cơ xuất hiện biến chứng trong thai kỳ. Cũng trong nghiên cứu này, khi phân tích đa biến, các tác giả đã chỉ ra không có mối liên quan giữa các biến chứng chảy máu, huyết khối/ tắc mạch với tuổi, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, số lần mang thai từ trước. Các bệnh nhân trong nghiên cứu này có trung vị các chỉ số lần lượt là: tuổi 28, huyết sắc tố 14 g/dL, tiểu cầu 1093 G/L, bạch cầu 10.9 G/L [4]. Năm 2019, 1 nghiên cứu phân tích gộp và tổng quan hệ thống từ 22 nghiên cứu trên 1210 thai kỳ đã chỉ ra rằng không có sự liên quan giữa đột biến ở gen JAK 2 và tỷ lệ thai sống [10]. Tuy vậy, đa số nghiên cứu thành phần là những nghiên cứu hồi cứu, trải dài trong 4 thập kỷ, các đối tượng nghiên cứu có chiến lược quản lý và điều trị khác nhau. Do đó, những nghiên cứu có cỡ mẫu lớn, được thiết kế tốt vẫn hết sức cần thiết.

III. ĐIỀU TRỊ VÀ THEO DÕI BỆNH NHÂN TĂNG TIỂU CẦU TIÊN PHÁT MANG THAI:

Tăng tiểu cầu tiên phát không phải là chống chỉ định của việc mang thai ở phụ nữ bị bệnh, tuy nhiên cần có chiến lược theo dõi và xử trí phù hợp. Có sự khác biệt giữa việc đánh giá nhóm nguy cơ cũng như chiến lược điều trị giữa hai nhóm bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát có thai và không có thai. Hiện nay việc quản lý và điều trị bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát có thai rất đa dạng, đi từ quan sát đơn thuần tới việc sử dụng các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu, heparin trọng lượng phân tử thấp, hay sử dụng các phương pháp làm giảm số lượng tế bào máu như thuốc diệt tế bào interferon α, gạn tách tiểu cầu.

Một số thuốc diệt tế bào thường dùng để điều trị tăng tiểu cầu tiên phát như Busulfan, Hydroxyurea (HU), pipobroman, và anagrelide hiện vẫn có sẵn ở thị trường Việt Nam tuy nhiên những nhóm thuốc này đều không được khuyến cáo để điều trị cho bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát có thai vì không đủ bằng chứng về độ an toàn. Busulfan là tác nhân alkyl hóa có khả năng gây lơ xê mi cấp thứ phát, thường chỉ được chỉ định cho bệnh nhân tuổi cao. HU là thuốc diệt tế bào không đặc hiệu, đã có những nghiên cứu phát hiện về khả năng gây quái thai ở động vật thực nghiệm [11]. Anagrelide là thuốc diệt tế bào có tác dụng chọn lọc trên dòng mẫu tiểu cầu và chỉ có tác dụng tối thiểu trên các tế bào đầu dòng sinh máu khác. Anagrelide có thể đi qua hàng rào nhau thai và gây giảm tiểu cầu ở bào thai. Có một vài nghiên cứu khuyến cáo cần ngừng HU và anagrelide trước khi bắt đầu thụ thai từ 3-6 tháng. Tuy nhiên, việc sử dụng 2 thuốc trên trong khoảng thời gian 3-6 tháng trước có thai không phải chỉ định tuyệt đối đình chỉ thai nghén [3].

a) Phân nhóm nguy cơ và chỉ định các phương thức điều trị theo khuyến cáo của mạng lưới toàn diện về ung thư của quốc gia-Mỹ (NCCN Guidelines)

- Bệnh nhân trước khi mang thai cần được đánh giá và chia nhóm nguy cơ. Thai kỳ có nguy cơ cao có 1 trong số các yếu tố sau đây: [12]

+ Tiền sử có biến cố vi mạch hoặc có ≥ 2 yếu tố tăng đông di truyền

+ Biến chứng trong các thai kỳ trước:

. Xảy thai ≥ 3 lần trong quý đầu hoặc ≥ 1 lần trong quý 2, quý 3

. Cân nặng của thai thấp hơn đường bách phân vị thứ 5 trong suốt thai kỳ

. Thai chết trong buồng tử cung hoặc khi chuyển dạ, tiền sản giật cần lấy thai ra trước 37 tuần

+ Hoặc có các biến chứng tương tự ở lần mang thai hiện tại

+ Tuổi >35

+ Tiểu cầu >1000 G/L

- Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp có thể điều trị bằng aspirin liều thấp (50-100mg/ngày) trong suốt thai kỳ tới sau đẻ 6 tuần. Cần dừng aspirin trước chuyển dạ 2 tuần và thay thế bằng heparin trọng lượng phân tử thấp.

- Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao: cân nhắc phối hợp aspirin liều thấp và heparin trọng lượng phân tử thấp trong suốt thai kỳ tới sau đẻ 6 tuần. Cần dừng aspirin trước chuyển dạ 1 đến 2 tuần, và heparin trọng lượng phân tử thấp trước 12 đến 24 giờ.

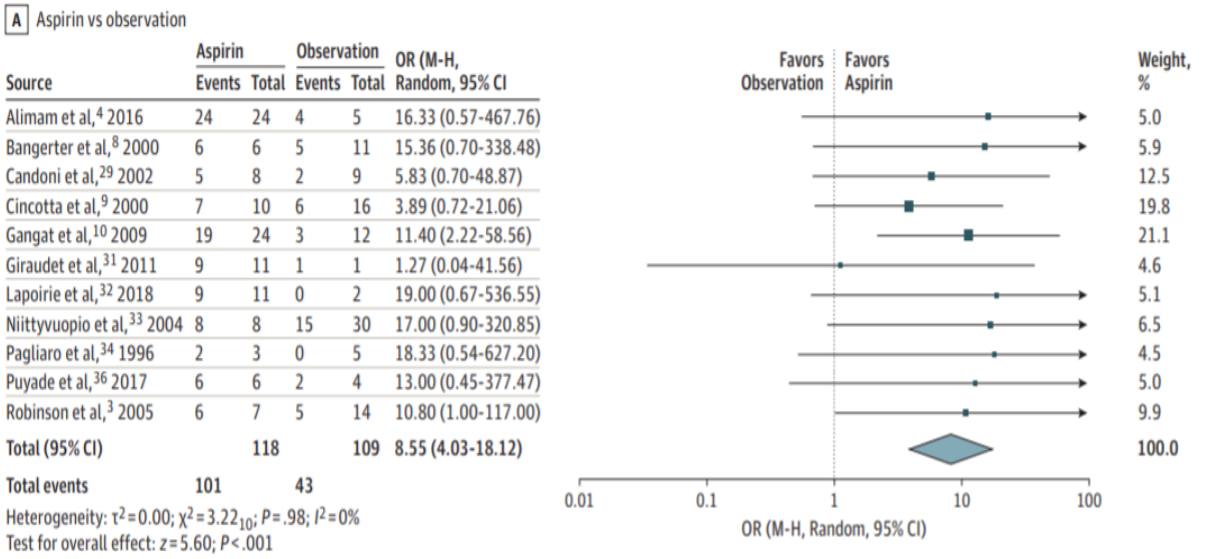
- Bệnh nhân có tiền sử huyết khối nếu đang điều trị các thuốc chống đông máu huyết tương được khuyến cáo sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp với liều điều trị trong suốt thai kỳ và thời kỳ hậu sản, nếu chưa được điều trị các thuốc chống đông thì nên kết hợp heparin trọng lượng phân tử thấp liều dự phòng và aspirin liều thấp.

- Trong thời kỳ nuôi con bằng sữa mẹ, không nên sử dụng các thuốc chống đông trực tiếp đường uống. Heparin không phân đoạn, heparin trọng lượng phân tử thấp, warfarin và fondaparinux là các lựa chọn an toàn cho phụ nữ đang cho con bú.

- Liệu pháp giảm giảm số lượng tế bào máu có thể chỉ định khi có tiền sử xảy thai từ trước, có các biến chứng khác (tiền sản giật …), tăng bạch cầu, tiểu cầu mất kiểm soát. Thuốc được ưu tiên sử dụng là peginterferon alfa-2a. Các interferons là thuốc được cân nhắc khi lợi ích vượt trội hơn so với nguy cơ tiềm ẩn có thể xảy ra với thai nhi (không dùng HU trong thai kỳ và trong thời kỳ cho con bú vì thuốc có thể được bài tiết vào sữa mẹ) [12].

b) Các thuốc dự phòng huyết khối trong thai kỳ: Aspirin và heparin trọng lượng phân tử thấp là hai thuốc thường được lựa chọn để điều trị.

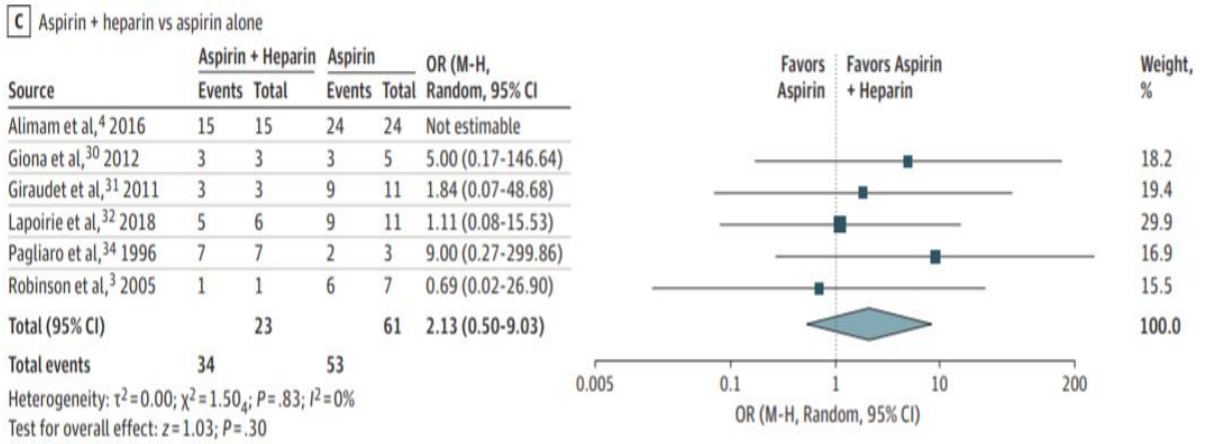
- Aspirin liều thấp (50-100mg/ngày) được chứng minh là an toàn để sử dụng trong toàn bộ thai kỳ, không làm tăng nguy cơ chảy máu cho sản phụ [13]. Các nghiên cứu chỉ ra rằng sử dụng aspirin làm giảm thiểu biến chứng [3], [14], [15], [16], trong đó, nghiên cứu của tác giả Niittyvuopio et al (2004) có tỷ lệ thai sống là 100% (40/40). Theo tác giả Maze. D và cộng sự, aspirin có tác dụng có lợi, làm giảm tỷ lệ biến chứng và có tỷ lệ thai sống cao hơn so với nhóm chứng (11 nghiên cứu, 227 bệnh nhân, OR 8.6, 95%CI 4.0-18.1, I^2= 0%), cũng như không làm gia tăng nguy cơ chảy máu: 4.3% ở nhóm sử dụng aspirin (191 thai kỳ) so với 4.9% của nhóm chứng (123 thai kỳ)



Maze, D., Kazi, S., Gupta, V., Malinowski, A. K., Fazelzad, R., Shah, P. S., & Shehata, N. (2019). Association of Treatments for Myeloproliferative Neoplasms During Pregnancy With Birth Rates and Maternal Outcomes. JAMA Network Open, 2(10

Tuy nhiên cần tránh sử dụng aspirin ở bệnh nhân có tiền sử chảy máu hoặc số lượng tiểu cầu quá cao (>1500G/L), với nguy cơ bị bệnh Von-Willer Brand mắc phải [3]. Nếu kết quả ngưng tập tiểu với Ristocetin > 30% thì vẫn có thể sử dụng [17].

- Aspirin đơn độc trong một số trường hợp không phải là liệu pháp tối ưu. Một số nghiên cứu đã chứng minh lợi ích của heparin trọng lượng phân tử thấp khi kết hợp cùng aspirin liều thấp, nhất là ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao [16], [18]. Heparin trọng lượng phân tử thấp nên được cân nhắc ở bệnh nhân từng có tiền sử huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch [19]. Heparin trọng lượng phân tử thấp đã được khẳng định về tính an toàn và hiệu quả dự phòng huyết khối ở phụ nữ có thai [20].



Maze, D., Kazi, S., Gupta, V., Malinowski, A. K., Fazelzad, R., Shah, P. S., & Shehata, N. (2019). Association of Treatments for Myeloproliferative Neoplasms During Pregnancy With Birth Rates and Maternal Outcomes. JAMA Network Open, 2(10

c) Nhóm thuốc Interferon:

Hiện nay, việc sử dụng interferon đã được chấp thuận như một liệu pháp giảm số lượng tế bào máu ở nhóm bệnh nhân tăng sinh tủy mạn tính ác tính có thai, trong đó Pegylated interferon alfa-2a là lựa chọn ưu tiên cho những bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát mang thai có chỉ định điều trị giảm số lượng tế bào máu (tiểu cầu >1500 G/L, tiền sử huyết khối …). Peginterferon alfa-2a khi được lựa chọn điều trị cho những bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát kháng trị hoặc không dung nạp với HU đã cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 60%, nhóm bệnh nhân có đột biết CALR sẽ cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn. Các tác dụng không mong muốn về huyết học có thể gặp ở mức độ III, IV, tuy nhiên độc tính ngoài huyết học đa số gặp ở mức độ I, II. Pegylated interferon alfa-2a có khả năng kiểm soát số lượng tiểu cầu tương tự như IFN tuy nhiên thời gian bán thải dài hơn do đó số lần sử dụng trong tuần (tiêm dưới da) ít hơn, khả năng dung nạp thuốc cũng tốt hơn [21] [12]. Cơ chế chủ yếu thông qua tác dụng ức chế tăng sinh mẫu tiểu cầu trong tủy xương và giảm đời sống tiểu cầu ở máu ngoại vi làm giảm số lượng tiểu cầu và tăng lượng máu trao đổi oxy và các chất dinh dưỡng ở rau thai [10].

IFNα có kích thước phân tử lớn nên không qua được hàng rào rau thai và đã được chứng minh là không gây ra các đột biến in vitro, quái thai ở động vật thực nghiệm, khả năng sinh sản cũng như các phản ứng lâm sàng bất lợi ở phụ nữ có thai [2]. Tuy nhiên, một số báo cáo chỉ ra rằng IFNα có thể được bài tiết vào sữa mẹ nên cần tranh sử dụng cho phụ nữ nuôi con bằng sẽ mẹ [19]

IFNα giúp cải thiện tình trạng bệnh và giảm biến chứng gặp phải trong thai kỳ, đã được sử dụng cho nhiều bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát có thai: IFNα khi kết hợp hoặc không kết hợp với aspirin, heparin trọng lượng phân tử thấp, đều tăng tỷ lệ thai sống so với nhóm chứng (6 nghiên cứu, 90 bệnh nhân, OR 9.7, 95% CI 2.3-41 I^2= 0%), tuy nhiên liều của các thuốc sử dụng không được báo cáo trong các nghiên cứu này [10] [22] [23]

Trong nghiên cứu của tác giả Melillo và cộng sự (2009), có 20 bệnh nhân sử dụng IFN (10 bệnh nhân sử dụng trước khi thụ thai, 10 bệnh nhân sử dụng khi được chẩn đoán có thai), với mục tiêu duy trì số lượng tiểu cầu < 600 G/L, điều chỉnh liều dựa vào số lượng tiểu cầu và tác dụng không mong muốn: liều trung vị là 6 MU/tuần (3-21 MU/tuần), không có bệnh nhân phải ngưng điều trị [7].

Năm 2016, tác giả Beauverd và cộng sự đã công bố nghiên cứu quan sát 10 thai kỳ ở 8 bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát có thai được điều trị bằng Pegylated interferon alfa-2a kết hợp với các thuốc chống huyết khối aspirin và heparin trọng lượng phân tử thấp với liều Pegylated interferon alfa-2a thay đổi từ 45 mcg mỗi tuần tới cao nhất là 270 mcg mỗi tuần tùy thuộc vào số lượng tiểu cầu ban đầu và mức độ đáp ứng của mỗi bệnh nhân: 9/10 thai sống (8 đẻ thường, 1 đẻ mổ) sinh đủ tháng, cân nặng khi sinh từ 2.5-4.1 kg, số lượng tiểu cầu đều duy trì < 600 G/L (quý 3 đều dưới 450 G/L) mà đều không có tác dụng phụ không mong muốn ở mức độ III/IV và không có ca nào phải chấm dứt điều trị do không dung nạp thuốc [21].

d) Gạn tách tiểu cầu: (Plateletpheresis)

Nhóm bệnh nhân có số lượng tiểu cầu quá cao cần được điều trị giảm tế bào máu bằng các thuốc diệt tế bào hoặc gạn tách tiểu cầu. Theo khuyến cáo của hiệp hội gạn tách Mỹ, gạn tách tiểu cầu được chỉ định để dự phòng

hoặc điều trị các biến chứng liên quan tới huyết khối và chảy máu ở những bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát không kiểm soát được bằng những phương pháp điều trị khác. Gạn tách tiểu cầu được chỉ định ở bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát đang mang thai nhóm nguy cơ cao để dự phòng xảy thai tái diễn, mặc dù không được chỉ định và chứng minh có lợi với nhóm nguy cơ tiêu chuẩn. Cơ chế tác dụng chưa được làm rõ, nhưng việc làm giảm số lượng tiểu cầu một cách nhanh chóng làm giảm các yếu tố có thể gây tăng đông liên quan tới các tiểu cầu có chức năng bất thường. với mục đích đưa số lượng tiểu cầu về mức bình thường giúp hồi phục số lượng các phân tử VWF multimers có thời gian bán hủy ngắn, điều này rất quan trọng với những bệnh nhân mắc bệnh VWF mắc phải hoặc khi số lượng tiểu cầu > 1000-1500 G/L [17].

Gạn tách tiểu cầu có thể được cân nhắc chỉ định ở nhóm bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát có nguy cơ chảy máu cao mà có chống chỉ định với HU như ở phụ nữ mang thai hoặc trong các trường hợp cấp cứu, vì đây là phương pháp làm giảm số lượng tiểu cầu nhanh nhất. Ngoài ra, bệnh nhân còn có thể giảm nguy gặp huyết khối thứ phát. Tuy vậy, hiệu quả của gạn tiểu cầu chỉ duy trì trong thời gian ngắn, sau đó số lượng tiểu cầu sẽ tăng cao trở lại do không kiểm soát được cơ chế bệnh sinh của bệnh. Bởi vậy, nên kết hợp với các thuốc diệt tế bào để đưa số lượng tiểu cầu về bình thường một cách bền vững. Khi đó, gạn tách tiểu cầu như là một phương pháp điều trị bắc cầu trong thời gian chờ đợi đáp ứng với thuốc. Ở những sản phụ không dung nạp hoặc không đáp ứng với IFN, gạn tách tiểu cầu là một phương pháp có thể được sử dụng để kiểm soát số lượng tiểu cầu trong thai kỳ [3]

Với các biến chứng huyết khối và chảy máu cấp tính, mục tiêu là đưa số lượng tiểu cầu về bình thường (< 350- 450 G/L) và/hoặc tới khi các triệu chứng lâm sàng cải thiện. Khi dự phòng ở những nhóm phụ nữ tăng tiểu cầu có thai ở nhóm nguy cơ cao, mục tiêu điều trị cần cân nhắc theo từng ca bệnh cụ thể, dựa vào tiền sử huyết khối hoặc chảy máu tương ứng với một mức tiểu cầu xác định. Nếu không đủ thông tin, nên duy trì số lượng tiểu cầu ≤ 450-600 G/L.

Do chỉ có tác dụng tức thời, thủ thuật có thể cần được thực hiện hai lần trong một tuần [3]. Hiện nay, chưa có nghiên cứu nào với cỡ mẫu đủ lớn để chứng minh lợi ích của phương pháp điều trị này khi được tiến hành với mục đích điều trị dài hạn trong suốt thai kỳ ở bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát có thai. Tuy nhiên đã có nhiều bài báo cáo ca bệnh nói tới hiệu quả của phương pháp này [24] [25]. Tác giả Mercer (1988) đã báo cáo một một ca bệnh được điều trị đơn thuần bằng gạn tách tiểu cầu để duy trì số lượng tiểu cầu dưới 2000 G/L. Thai sinh mổ vào tuần thứ 39, nặng 4020g, Apgar 9 điểm/ 5 phút và bánh rau không có biểu hiện của huyết khối/tắc mạch, sau đó bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc diệt tế bào [6]. Kết quả tương tự cũng được báo cáo bởi tác giả Beard (1991) khi thực hiện thủ thuật liên tục trong 30 tuần cuối của thai kỳ. Năm 2006, tác giả Yamaguchi. K và cộng sự đã báo cáo một ca bệnh: phụ nữ 31 tuổi, với số lượng tiểu cầu trung bình 1500-2000 G/L đã được điều trị bằng dùng aspirin 81mg/ ngày và gạn tách tiểu cầu định kỳ 2 lần 1 tuần bắt đầu từ tuần thứ 5 sau thụ thai, sau mỗi thủ thuật, số lượng tiểu cầu của bệnh nhân giảm xuống còn khoảng 700 G/L. Không có biến chứng nào xảy ra với sản phụ và thai nhi trong suốt thai kỳ, sản phụ cũng không còn biểu hiện

xuất huyết dưới da, trẻ được sinh mổ chủ động (có gạn tách tiểu cầu dự phòng trước mổ) vào tuần thứ 34 của thai kỳ với cân nặng 2074g, chỉ số Apgar bình thường sau sinh. Sau đẻ, sản phụ có hiện tượng tiểu cầu tăng rất cao hơn mức nền, bởi vậy gạn tách tiểu cầu được thực hiện để phối hợp cùng các thuốc chống huyết khối để duy trì số lượng tiểu cầu ở mức ổn định cho tới khi đáp ứng với các thuốc diệt tế bào [24].

V. KẾT LUẬN

Tăng tiểu cầu tiên phát không phải là bệnh hiếm gặp ở nhóm phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ. Điều trị cho nhóm bệnh nhân này còn gặp nhiều khó khăn do các biến chứng có thể gặp phải trong thai kỳ và thời kỳ hậu sản rất nguy hiểm, trong khi đó, hầu hết các nhóm thuốc diệt tế bào đều có hại cho thai nhi, IFNα được coi là thuốc an toàn nhất nhưng ở Việt Nam hiện nay, việc tiếp cận với IFNα còn nhiều trở ngại. Các thuốc chống huyết khối như aspirin và heparin trọng lượng phân tử thấp đã được chứng minh là có hiệu quả giảm thiểu các biến chứng của bệnh, và được đưa vào là phương pháp điều trị nền tảng trong khuyến cáo điều trị của NCCN. Gạn tách tiểu cầu là phương pháp điều trị được chỉ định để điều trị và dự phòng ở nhóm bệnh nhân có số lượng tiểu cầu quá cao (>1000-1500 G/L), có các biến chứng liên quan tới huyết khối/tắc mạch và chảy máu, đặc biệt ở các thai kỳ có nguy cơ cao. Việc thực hiện thủ thuật này thường xuyên trong suốt thai kỳ để kiểm soát số lượng tiểu cầu của bệnh nhân đã được sử dụng và báo cáo trên nhiều ca bệnh trên thế giới, bước đầu đem lại một số kết quả khả quan, tuy nhiên việc việc đánh giá lợi ích thật sự cũng như tính an toàn cần được nghiên cứu thêm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **WHO** classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (2016), .
2. **Kanellopoulou T. (2017).** Patients with essential thrombocytosis during pregnancy: Challenges and therapeutic dilemmas. Obstet Gynecol Rep, **1**(**1**).
3. **Valera M.-C., Parant O., Vayssiere C., et al. (2011).** Essential thrombocythemia and pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, **158**(**2**), 141–147.
4. **Randi M.L., Bertozzi I., Rumi E., et al. (2014).** Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia. Am J Hematol, **89**(**3**), 306–309.
5. **Elliott M.A. and Tefferi A. (2003).** Thrombocythaemia and pregnancy. Best Pract Res Clin Haematol, **16**(**2**), 227–242.
6. **Mercer B., Drouin J., Jolly E., et al. (1988).** Primary thrombocythemia in pregnancy: A report of two cases. Am J Obstet Gynecol, **159**(**1**), 127–128.
7. **Melillo L., Tieghi A., Candoni A., et al. (2009).** Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. Am J Hematol, **84**(**10**), 636–640.
8. **Rumi E. and Cazzola M. (2016).** How I treat essential thrombocythemia. Blood, **128**(**20**), 2403–2414.
9. **F P., Ml R., E R., et al. (2007).** Increased Risk of Pregnancy Complications in Patients With Essential Thrombocythemia Carrying the JAK2 (617V>F) Mutation. Blood, 110, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426257/>, accessed: 07/02/2020.
10. **Maze D., Kazi S., Gupta V., et al. (2019).** Association of Treatments for Myeloproliferative Neoplasms During Pregnancy With Birth Rates and Maternal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open, **2**(**10**), e1912666.

11. **Y A. and A O. (1987). I**n Utero Morphological Effects of Hydroxyurea on the Fetal Development in Sprague-Dawley Rats. Jikken dobutsu. Experimental animals, 36, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3609151/>, accessed: 07/02/2020.
12. **NCCN guidelines 2020: MPN. .**
13. **E K., S N., A C., et al. (2002).** Aspirin Consumption During the First Trimester of Pregnancy and Congenital Anomalies: A Meta-Analysis. American journal of obstetrics and gynecology, 187, <https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 12501074/>, accessed: 07/02/2020.
14. **Niittyvuopio R., Juvonen E., Kaaja R., et al. (2004).** Pregnancy in essential thrombocythaemia: experience with 40 pregnancies. Eur J Haematol, **73**(**6**), 431–436.
15. **Gangat N., Wolanskyj A.P., Schwager S., et al. (2009).** Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. Eur J Haematol, **82**(**5**), 350–353.
16. **M B., C G., H B., et al. (2000).** Pregnancy in Essential Thrombocythaemia: Treatment and Outcome of 17 Pregnancies. European journal of haematology, 65, <https:// pubmed. ncbi.nlm.nih.gov/ 11007051/>, accessed: 07/02/2020.
17. **Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N., et al. (2019).** Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. J Clin Apheresis, **34**(**3**), 171–354.
18. **Pagliaro P., Arrigoni L., Muggiasca M.L., et al. (1996).** Primary thrombocythemia and pregnancy: treatment and outcome in fifteen cases. Am J Hematol, **53**(**1**), 6–10.
19. **Griesshammer M., Struve S., and Harrison C.M. (2006).** Essential thrombocythemia/ polycythemia vera and pregnancy: the need for an observational study in Europe. Semin Thromb Hemost, **32**(**4 Pt 2**), 422–429.
20. **Greer I.A. and Nelson-Piercy C. (2005).** Low-molecular-weight heparins for thrombo prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood, **106**(**2**), 401–407.
21. **Beauverd Y., Radia D., Cargo C., et al. (2016).** Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythemia during pregnancy: outcome and safety. A case series. Haematologica, **101**(**5**), e182–e184.
22. **Puyade M., Cayssials E., Pierre F., et al. (2017).** Pregnancy and myeloproliferative neoplasms : A retrospective monocentric cohort. Obstet Med, **10**(**4**), 165–169.
23. **Palandri F., Polverelli N., Ottaviani E., et al. (2010).** Long-term follow-up of essential thrombocythemia in young adults: treatment strategies, major thrombotic complications and pregnancy outcomes. A study of 76 patients. Haematologica, **95**(**6**), 1038–1040.
24. **Yamaguchi K., Hisano M., Sakata M., et al. (2006).** Periodic plateletpheresis during pregnancy in a high-risk patient with essential thrombocythemia. J Clin Apheresis, **21**(**4**), 256–259.
25. **Harrison C. (2005).** Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. Br J Haematol, **129**(**3**), 293–306.

ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG NHIỄM TRÙNG TRÊN BỆNH NHÂN BẠCH CẦU CẤP DÒNG TUỶ SAU GIAI ĐOẠN CỦNG CỐ CÓ SỬ DỤNG CYTARABINE LIỀU CAO TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Huỳnh Dương Bích Trâm*, Huỳnh Văn Mẫn*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tình trạng nhiễm trùng trên bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy sau giai đoạn củng cố có sử dụng Cytarabine liều cao (HiDAC) tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH) thành phố Hồ Chí Minh từ ngày 1 tháng 1 năm 2016 đến ngày 31 tháng 12 năm 2018.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân AML đạt lui bệnh sau hoá trị giai đoạn tấn công và bắt đầu điều trị giai đoạn củng cố với phác đồ có Cytarabine liều cao tại BV TMHH, trong khoảng thời gian từ ngày 1 tháng 1 năm 2016 đến ngày 31 tháng 12 năm 2018

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

Kết quả: trong thời gian từ ngày 1/1/2016 đến ngày 31/12/2018, tại BV TMHH, chúng tôi ghi nhận 90 chu kỳ hoá trị củng cố có Cytarabine liều cao trên tổng số 48 bệnh nhân vào nghiên cứu. Tỷ lệ chu kỳ hoá trị có sốt sau hoá trị phác đồ có Cytarabine liều cao là 98,9%, đa số sốt diễn ra trong giai đoạn giảm bạch cầu hạt (BCH), thường xảy ra từ 1 – 2 tuần sau khi bắt đầu Cytarabine liều cao, thời gian giảm BCH trong giai đoạn củng cố 3 dài hơn có ý nghĩa so với giai đoạn củng cố 1 và củng cố 2 (p = 0,023). Nhiễm trùng huyết và nhiễm trùng hô hấp dưới là hai vị trí nhiễm trùng thường gặp nhất. Vi khuẩn Gram âm là tác nhân nhiễm trùng nhiều nhất, chiếm 81,3%, trong đó thường gặp nhất là Escherichia Coli, chiếm 37,5%. Phác đồ sử dụng KS-KN theo kinh nghiệm tại BV TMHH vẫn còn có hiệu quả tốt, với tỷ lệ đáp ứng lần lượt 97,9%, 96,0% và 73,3% trong các giai đoạn củng cố 1, 2 và 3. Tỷ lệ đáp ứng KS-KN trong giai đoạn củng cố 3 thấp hơn có ý nghĩa so với giai đoạn củng cố 1 và 2, p = 0,004.

Kết luận: Nhiễm trùng là biến chứng rất thường gặp ở bệnh nhân AML được điều trị với phác đồ có Cytarabine liều cao, đặc biệt là trong giai đoạn giảm BCH. Liều Cytarabine không ảnh hưởng đến thời điểm giảm BCH, nhưng liều càng cao làm kéo dài thời gian giảm BCH. Nhiễm trùng huyết và nhiễm trùng hô hấp dưới là hai vị trí thường gặp nhất với tác nhân vi khuẩn phân lập được thường là vi khuẩn Gram âm. Phác đồ sử dụng kháng sinh-kháng nấm (KS-KN) theo kinh nghiệm tại BV TMHH vẫn còn có hiệu quả tốt, vì thế bệnh nhân sốt cần được điều trị khẩn cấp với kháng sinh kinh nghiệm. Tỷ lệ đáp ứng KS-KN trong giai đoạn củng cố 3 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với giai đoạn củng cố 1 và 2.

Từ khóa: Nhiễm trùng, sốt giảm bạch cầu hạt (BCH), kháng sinh – kháng nấm kinh nghiệm (KS – KN).

**Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Dương Bích Trâm
Email: Hdbtram2201@gmail.com
Ngày nhận bài: 12/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 28/9/2020

SUMMARY

EVALUATION OF INFECTION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENTS RECEIVING CONSOLIDATION THERAPY WITH

HIGH DOSE CYTARABINE AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: we evaluated of infection in acute myeloid leukemia receiving consolidation therapy with high dose Cytarabine at blood transfusion hematology hospital from 1st January 2016 to 31st December 2018.

Subjects and Methods:

Subjects: all acute myeloid leukemia patients achieved remission after induction therapy and received consolidation therapy with high dose Cytarabine at blood transfusion hematology hospital from 1st January 2016 to 31st December 2018.

Methods: Descriptive and observational study.

Results: From January 1, 2016 to December 31, 2018, at Blood Transfusion Hematology hospital, we had 90 high-dose Cytarabine consolidation cycles in 48 patients enrolled in the study. Fever was identified in 98.9% high-dose Cytarabine cycles. Most of all, fever occurred during the period of neutropenia, especially 1 to 2 weeks after the initiation of high-dose Cytarabine, the period of neutropenia in consolidation 3 was significantly longer than in consolidation periods 1 and 2 (p = 0,023). In our study, bloodstream and lower respiratory were the two most common sites of infection. Gram-negative bacteria were the most regular infectious group, accounting for 81.3%, and the most general agent was Escherichia Coli, accounting for 37.5%. Empiric antibiotic therapy was still effective, with response rates during consolidation periods 1 and 2 and 3 were 97.9%, 96.0% and 73.3%, respectively. The response rate to empiric antibiotic therapy in consolidation 3 was significantly lower than in consolidation periods 1 and 2, p = 0.004.

Conclusion: Infection is a very common complication in AML patients treated with high-dose cytarabine regimens, especially during the period of neutropenia. Cytarabine dose does not impact on the time-point of neutropenia, but higher dose, the longer their neutropenia duration. Bloodstream and pulmonary were most common sites for bacterial pathogens, which were usually Gram-negative. Empiric antibiotic therapy was still effective. Therefore, patients with fever after high-dose cytarabine regimens need urgent treatment with Empiric antibiotic therapy. The response rate to empiric antibiotic therapy in consolidation 3 was significantly lower than in consolidation periods 1 and 2.

Keywords: infection, neutropenic fever (NF), Empiric antibiotic therapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp dòng tuỷ (Acute myeloid leukemia: AML) là một rối loạn ác tính do sự chuyển dạng bất thường của tế bào đầu dòng tạo máu. Theo một nghiên cứu về tỷ lệ bệnh huyết học ác tính ở trẻ em và người lớn ở Mỹ từ năm 2005 – 2009 cho thấy gần 50% trường hợp bệnh huyết học ác tính ở người lớn là AML[1]. Mặc dù là bệnh không thể chữa khỏi từ cách đây 50 năm, nhưng hiện nay đối với bệnh nhân trẻ tuổi (≤ 60 tuổi), với việc thực hiện hoá trị liệu củng cố và ghép tế bào gốc, tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn là ≥ 80%, tỷ lệ sống còn 5 năm khoảng 40% [2].

Trong giai đoạn điều trị củng cố AML trên bệnh nhân trẻ tuổi, Cytarabine liều cao đóng vai trò quan trọng. Bên cạnh lợi ích làm tăng tỷ lệ đạt lui bệnh, kéo dài thời gian sống còn, liệu pháp điều trị này cũng gây ra nhiều biến chứng trong quá trình điều trị, trong đó, nhiễm trùng là biến chứng thường gặp nhất và là nguyên nhân thường nhất dẫn đến tử vong. Giảm BCH là biến chứng phổ biến ở những bệnh nhân có bệnh lý ác tính về huyết học được điều trị bằng Cytarabine liều cao và điều này có thể làm nặng thêm tình trạng

nhiễm trùng.

Khống chế nhiễm trùng đóng vai trò cực kỳ quan trọng trong chăm sóc hỗ trợ những bệnh nhân này. Vì vậy việc cân nhắc lựa chọn kháng sinh được đặt ra ở mỗi cơ sở điều trị bệnh lý huyết học. Điều quan trọng là việc lựa chọn kháng sinh phải phụ thuộc vào mô hình tác nhân gây bệnh, sự nhạy cảm kháng sinh khác nhau giữa những cơ sở điều trị, phụ thuộc vào đối tượng bệnh và môi trường điều trị cụ thể ở từng nơi.

Tại BV TMHH TP Hồ Chí Minh, khoa Lâm sàng người lớn 2 và khoa Ghép Tế Bào Gốc là hai khoa điều trị đặc hiệu bệnh AML với nhiều loại thuốc chống ung thư gây ra tình trạng giảm BCH, suy giảm hệ miễn dịch cơ thể, do đó làm tăng nguy cơ nhiễm trùng và tử vong. Phác đồ điều trị giai đoạn củng cố gồm 3 giai đoạn với liều Cytarabine và sự kết hợp thuốc khác nhau, từ đó đặt ra câu hỏi, liệu sự khác nhau này có gây ra tình trạng nhiễm trùng khác nhau hay không. Để làm rõ mối liên hệ giữa điều trị hoá trị giai đoạn củng cố sử dụng Cytarabine liều cao trong AML và tình trạng nhiễm trùng từ đó giúp các bác sĩ lâm sàng có định hướng về tình trạng nhiễm trùng, loại vi khuẩn gây nhiễm trùng, sử dụng kháng sinh hợp lý, an toàn và hiệu quả, chúng tôi thực hiện đề tài này. **Mục tiêu**

Xác định tỷ lệ, đặc điểm lâm sàng – sinh học của tình trạng nhiễm trùng ở bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy qua từng giai đoạn củng cố có sử dụng Cytarabine liều cao.

Xác định mối tương quan giữa các yếu tố lâm sàng và sinh học với tình trạng nhiễm trùng.

Đánh giá đáp ứng điều trị nhiễm trùng với phác đồ kháng sinh, kháng nấm kinh nghiệm tại bệnh viện.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hàng loạt ca

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân AML đạt lui bệnh sau hoá trị giai đoạn tấn công và bắt đầu điều trị giai đoạn củng cố với phác đồ có Cytarabine liều cao tại BV TMHH, trong khoảng thời gian từ ngày 1 tháng 1 năm 2016 đến ngày 31 tháng 12 năm 2018 thỏa các tiêu chuẩn chọn bệnh.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu**:

+ Tất cả các bệnh nhân AML đạt lui bệnh sau hoá trị giai đoạn tấn công và bắt đầu điều trị giai đoạn củng cố với phác đồ có Cytarabine liều cao.

+ Tuổi ≥ 16 tuổi.

+ Nhập vào khoa Lâm Sàng Người Lớn 2, khoa Ghép BV TMHH TP Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ ngày 1 tháng 1 năm 2016 đến ngày 31 tháng 12 năm 2018.

- **Tiêu chuẩn loại trừ**:

+ Những bệnh nhân AML có sốt tại thời điểm bắt đầu điều trị củng cố Cytarabine liều cao.

+ Những bệnh nhân xuất hiện sốt trong vòng 12 giờ sau dùng Cytarabine liều cao.

Phương pháp nghiên cứu

- **Các bước tiến hành nghiên cứu**:

Lập danh sách hồ sơ bệnh án những bệnh nhân AML trong thời gian nghiên cứu thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ.

Thu thập số liệu lâm sàng, xét nghiệm, vi sinh, chẩn đoán hình ảnh và việc điều trị kháng sinh, dựa vào hồi cứu hồ sơ bệnh án theo nội dung ở phiếu thu thập số liệu.

- **Các vấn đề khảo sát**:

+ Mô tả đặc điểm của nhóm nghiên cứu: tuổi, giới tính, bệnh kèm theo, tiền căn nhiễm trùng trước đó,….

+ Khảo sát tỷ lệ sốt nhiễm trùng sau hóa trị Cytarabine liều cao.

+ Khảo sát vị trí nhiễm trùng và đặc điểm lâm sàng.

+ Tỷ lệ các tác nhân vi sinh phân lập được.

+ Đánh giá sự nhạy cảm và đề kháng kháng sinh.

+ Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng kháng sinh, kháng nấm sau hóa trị.

+ Đánh giá đáp ứng với các phác đồ điều trị kháng sinh, kháng nấm theo kinh nghiệm.

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm thống kê y học Stata 14.1. Các phân tích có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, khoảng tin cậy (KTC) 95%. Trình bày kết quả của số liệu dưới hình thức bảng biểu. Sử dụng các test thống kê y học: T-test, Mann-whitney (trong trường hợp phân phối không chuẩn), chi bình phương, ANOVA (đối với phân phối chuẩn), Kruskal-Wallis (đối với phân phối không chuẩn).

- **Định nghĩa biến số**

Chu kì hoá trị: được định nghĩa là thời gian từ lúc bắt đầu hoá trị đến trước khi bắt đầu chu kì kế tiếp.

Giảm BCH: Khi Neutrophil< 0,5 K/uL hoặc <1 K/uL và dự đoán sẽ giảm trong 48h tới <0,5 K/uL. Đây là biến số định tính, có 2 giá trị: có giảm BCH và không giảm BCH.

Sốt nhiễm trùng khi nhiệt độ đo ở miệng ≥ $38,3^0$C một lần hoặc ≥ 38ºC ($37,8^0$C nếu đo ở nách) ít nhất 2 lần hoặc nhiều lần cách nhau ít nhất 1 giờ trong một khoảng thời gian 12 giờ. Loại trừ tất cả các trường hợp sốt do thuốc hoặc do truyền máu.

Phác đồ KS-KN kinh nghiệm tại BV TMHH: bệnh nhân khởi phát sốt, được điều trị đầu tiên với kháng sinh kết hợp phủ vi trùng Gram (-) (Carbapenem + Amikacin). Nếu bệnh nhân vẫn còn sốt liên tục sau 48 – 96 giờ hoặc sốt lại sau ≥ 48 giờ hết sốt, bổ sung kháng nấm Amphotericin B. Nếu bệnh vẫn còn sốt liên tục sau 48 – 96 giờ hoặc sốt lại sau ≥ 48 giờ hết sốt, bổ sung kháng sinh phủ Gram (+) (Vancomycin).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm mẫu nghiên cứu:

Trong thời gian từ ngày 1/1/2016 đến ngày 31/12/2018, tại Khoa Lâm sàng người lớn 2 và khoa Ghép Tế Bào Gốc BV TMHH, chúng tôi ghi nhận 90 chu kỳ hoá trị củng cố có Cytarabine liều cao trên tổng số 48 bệnh nhân với 119 đợt sốt vào nghiên cứu. Kết quả thu được như sau:

Bảng 1: Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tổng số bệnh nhân		48
Tổng số chu kỳ hoá trị		90
Tổng số đợt sốt		119
Tuổi trung bình		37.1 tuổi (19 – 59)
Giới	Nam	22 (46%)
	Nữ	26 (54%)
Phác đồ điều trị giai đoạn tấn công	A7D3	30 (62.5%)
	A7D3 sau đó cứu vớt với Mito-FLAG	48 (37.5%)
Sốt giảm BCH		114 (95.8%)
Sốt không giảm BCH		5 (4.2%)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là 37,1 ± 11,3 tuổi. Trong đó, tập trung chủ yếu ở nhóm 26 – 45 tuổi. Tỷ lệ nam : nữ tương đương nhau. Đa số bệnh nhân đạt lui bệnh sau phác đồ tấn công A7D3. 98,9% chu kì hoá trị có hiện diện tình trạng sốt và phải sử dụng kháng sinh tĩnh mạch, hầu hết sốt đều xảy ra trong giai đoạn giảm BCH.

Đặc điểm lâm sàng

Thời điểm ghi nhận tình trạng sốt trung bình là ngày 11,2 ± 3,2 của hoá trị, sớm nhất là ngày 2, muộn nhất là ngày 21 và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời điểm bắt đầu sốt giữa các giai đoạn hoá trị củng cố (p = 0,592). Thời điểm bắt đầu giảm BCH trung bình là 8,8 ± 2,2, sớm nhất là 6 ngày, muộn nhất là 17 ngày và không có sự khác biệt về thời điểm bắt đầu giảm BCH giữa các giai đoạn củng cố (p=0,408). Thời gian giảm BCH trung bình là 13,2 ± 4,1 ngày, ngắn nhất là 5 ngày, dài nhất là 25 ngày. Giảm BCH thường kéo dài trong khoảng thời gian 1 tuần đến 2 tuần, chiếm tỷ lệ 51,1% và thời gian giảm BCH trong giai đoạn củng cố 3 dài hơn có ý nghĩa so với giai đoạn củng cố 1 và củng cố 2 (p = 0,023).

Vị trí nhiễm trùng

Bảng 2: Vị trí nhiễm trùng thường gặp trong các giai đoạn hoá trị

Vị trí nhiễm trùng	Củng cố 1 n = 48	Củng cố 2 n = 25	Củng cố 3 n = 16
NT đường niệu	0(0,0%)	1(4,0%)	0(0,0%)
NT tiêu hoá	1(2,1%)	0(0,0%)	0(0,0%)
NT da, mô mềm	1(2,1%)	0(0,0%)	0(0,0%)
NT miệng họng	2(4,2%)	2(8,0%)	0(0,0%)
NT hô hấp dưới	6(12,5%)	2(8,0%)	3(18,8%)
NT huyết	9(18,8%)	2(8,0%)	2(12,5%)
NT kết hợp	8(16,5%)	7(28,0%)	5(31,2%)
NT CRNN	21(43,8%)	11(44,0%)	6(37,5%)

Nhìn chung, trong cả 3 giai đoạn củng cố, đa số các trường hợp đều không ghi nhận được vị trí nhiễm trùng. Đối với các trường hợp xác định được ổ nhiễm, nhiễm trùng huyết và nhiễm trùng hô hấp dưới là 2 vị trí thường gặp nhất, lần lượt với tỷ lệ 18,8% và 12,5% trong giai đoạn củng cố 1; 12,5% và 18,8% trong giai đoạn củng cố 3, trong giai đoạn củng cố 2, tỷ lệ hai loại nhiễm trùng này đều là 8,0%. Trong các trường hợp xác định được vị trí nhiễm trùng trên lâm sàng, chúng tôi ghi nhận những bệnh nhân biểu hiện nhiễm trùng tại 2 vị trí cùng lúc, chiếm tỷ lệ lần lượt 16,5%, 28,0% và 31,2% trong các giai đoạn củng cố 1, 2 và 3, chủ yếu là nhiễm trùng hô hấp dưới kết hợp với nhiễm trùng huyết hoặc nhiễm trùng miệng họng.

Tác nhân nhiễm trùng

Bảng 3: Tác nhân phân lập

Loại vi khuẩn	Tổng số (n)	Tỷ lệ (%)
Vi khuẩn Gram âm	**26**	**81,3**
Escherichia Coli	12	37,5
Burkholderia Cepacia	3	9,4
Klebsiella Pneumoniae	4	12,5
Klebsiella ozaenae	4	12,5
Proteus Mirabilis	1	3,1
Pseudomonas Putida	1	3,1
Pseudomonas Aeruginosa	1	3,1
Vi khuẩm Gram dương	**4**	**12,5**
Staphylococcus Aureus	1	3,1
Staphylococcus Epidermidis	1	3,1
Streptococcus Mitis	1	3,1
Streptococcus Oralis	1	3,1
Nấm	**2**	**6,3**
Candida spp	1	3,1
Candida Tropicalis	1	3,1
Tổng	**32**	**100**

Loại vi trùng thường gặp nhất là Escherichia Coli (37,5%), kế đến là Klebsiella Pneumoniae và Klebsiella ozaenae.

Phân bố mức nhạy cảm với kháng sinh của các vi khuẩn

Vi trùng Gram âm còn nhạy với Colistine, Meronem, Imipenem và Amikacin với tỷ lệ nhạy tương ứng 85,7%, 65,4%, 54,2% và 88%. Ghi nhận 66,7% đề kháng nhiều với Ciprofloxacin. Vi trùng Gram dương còn nhạy với nhiều kháng sinh chống Gram dương như kháng sinh uống Amoxicillin + clavulinic, Vancomycin, Linezolid, Teicoplanin, tỷ lệ nhạy là 100%. Cũng ghi nhận sự đề kháng 100% với Ciprofloxacin. Vi nấm còn nhạy tốt với các kháng nấm tại BV. Tuy nhiên, có sự đề kháng đối với các kháng nấm dự phòng đường uống, tỷ lệ kháng là 100% đối với Fluconazole, và tỷ lệ kháng là 50% đối với Itraconazole.

Hiệu quả điều trị nhiễm trùng

Trong giai đoạn hoá trị củng cố 1, đa số bệnh nhân chỉ sử dụng 2 loại kháng sinh, chiếm tỷ lệ 40,4%. Nhưng trong giai đoạn hoá trị củng cố 2 và 3, tỷ lệ bệnh nhân sử dụng 3 loại kháng sinh kinh nghiệm chiếm tỷ lệ cao nhất, gần 50%. Điều trị bổ sung kháng sinh thứ 3 hoặc bổ sung kháng nấm khác nhau không ý nghĩa thống kê giữa các giai đoạn củng cố, chỉ số p lần lượt 0,872 và 0,530. Thời gian sử dụng KS-KN kinh nghiệm trung bình là 14,0 ± 5,5 ngày. Thời gian dùng ngắn nhất là 7 ngày, dài nhất là 30 ngày. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sử dụng KS-KN kinh nghiệm giữa các giai đoạn củng cố (p=0,128). Đa số tình trạng nhiễm trùng đáp ứng với việc sử dụng kháng sinh kháng nấm

kinh nghiệm tại bệnh viện, chiếm tỷ lệ 93,3%. Tỷ lệ đáp ứng KS-KN trong giai đoạn điều trị củng cố 3 thấp hơn có ý nghĩa so với giai đoạn điều trị củng cố 1 và 2, p = 0,004. Số ngày nằm viện trung bình là 28,1 ± 6,9 ngày, ngắn nhất là 15 ngày, dài nhất là 63 ngày và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian nằm viện giữa các giai đoạn củng cố (p = 0.431).

IV. BÀN LUẬN

Nhiễm trùng là biến chứng thường xảy ra sau hoá trị cường độ mạnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết các chu kỳ hoá trị trên bệnh nhân nghiên cứu xuất hiện biến chứng sốt trong quá trình điều trị, chiếm tỷ lệ 98,9% với 119 đợt sốt, hầu hết triệu chứng sốt xuất hiện trong giai đoạn giảm BCH, tỷ lệ này tương đương với các nghiên cứu của Sari Hamalainen [3] (n = 84; 97%), và cao hơn so với nghiên cứu của Caitlin Siebenaller [4] (n=150; 86%).

Chúng tôi cũng ghi nhận thời điểm sốt kể từ khi bắt đầu Cytarabine liều cao, kết quả ghi nhận thời điểm sốt trung bình là 11,2 ± 3,2 ngày (tính theo ngày hoá trị). Kết quả này cho thấy các bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi xuất hiện tình trạng sốt sớm hơn so với nghiên cứu Caitlin Siebenaller [4] (18 ngày). Sự khác biệt này do trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 5,6% chu kỳ hoá trị xuất hiện tình trạng sốt ngay cả khi BCH chưa giảm, nguyên nhân có thể do môi trường chăm sóc, điều kiện hỗ trợ tại từng cơ sở y tế khác nhau.

Chúng tôi cũng so sánh thời điểm bắt đầu sốt giữa các giai đoạn hoá trị củng cố, kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p = 0,592. Như vậy, giữa các phác đồ có sử dụng liều cao Cytarabine, sự khác biệt về liều không ảnh hưởng đến thời điểm biểu hiện lâm sàng của tình trạng nhiễm trùng.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhiễm trùng hô hấp dưới và nhiễm trùng huyết chiếm tỷ lệ cao, đây là 2 vị trí nhiễm trùng quan trọng, dễ có nguy cơ tử vong. Tỷ lệ này tương đồng với các tác giả trong và ngoài nước.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận chỉ có một đỉnh giảm BCH, thời điểm bắt đầu giảm trung bình vào ngày 8,3 ± 2 kể từ lúc bắt đầu HiDAC, sớm nhất là 6 ngày sau Cytarabine và muộn nhất là 17 ngày sau Cytarabine. Thời điểm giảm BCH trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương đương với nghiên cứu của Daniel Shepshelovich [5] (10 – 14 ngày), nghiên cứu này nghiên cứu về dược động học của Cytarabine trên bệnh nhân huyết học, cụ thể là AML và khi so sánh thời điểm giảm BCH giữa các giai đoạn củng cố, rút ra kết luận các liều Cytarabine liều cao khác nhau không ảnh hưởng đến thời điểm giảm BCH.

Về thời gian giảm BCH, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thời gian giảm BCH trung bình là 13,2 ± 4,1, kết quả này tương đương với các nghiên cứu khác trên thế giới. Liều Cytarabine càng cao, càng kéo dài thời gian giảm BCH. Như vậy, thời điểm và thời gian giảm BCH sau củng cố Cytarabine trên bệnh nhân AML có thể có ý nghĩa lâm sàng. Các dữ kiện liên quan đến việc giảm BCH có thể thiết lập các chương trình theo dõi bệnh nhân, nhập viện khi nào, chăm sóc hỗ trợ (KS-KN dự phòng) cũng như điều trị sốt giảm BCH.

Theo kết quả trong nghiên cứu chúng tôi, tác nhân chủ yếu là Gram âm, chiếm 81,3%, với vi khuẩn thường gặp nhất là Escherichia Coli (37,5%). Như vậy, với những bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt trung tính sau hoá trị

liệu, cần phải giả định rằng đây là một nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm và cần được điều trị ngay với kháng sinh phù hợp.

Thời gian sử dụng KS-KN trung bình là 14,0 ± 5,5. Việc tiếp tục hoặc ngưng KS-KN phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: diễn tiến lâm sàng, ổ nhiễm trùng, số lượng và thời gian hồi phục bạch cầu hạt. So sánh thời gian sử dụng KS-KN giữa 3 giai đoạn củng cố, không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Như vậy, sự khác nhau về liều Cytarabine không ảnh hưởng đến thời gian sử dụng KS-KN. Thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân là 28,1 ± 6,9 ngày, dài hơn so với nghiên cứu của Ling Wang [6] (19 ngày). Về tình trạng đáp ứng KS-KN, nghiên cứu này ghi nhận 93,3% bệnh nhân đáp ứng với phác đồ KS-KN tại bệnh viện, cho thấy phác đồ kháng sinh kháng nấm tại bệnh viện còn hiệu quả. Thêm vào đó, các vi khuẩn phân lập được nhạy với hầu hết các kháng sinh trong phác đồ KS-KN kinh nghiệm tại bệnh viện, điều đó giải thích cho tỷ lệ cao đáp ứng sau điều trị kinh nghiệm.

V. KẾT LUẬN

Nhiễm trùng là biến chứng rất thường gặp ở bệnh nhân AML được điều trị với phác đồ có Cytarabine liều cao, tỷ lệ chu kỳ hoá trị có sốt sau hoá trị phác đồ có Cytarabine liều cao là 98,9%, đa số sốt diễn ra trong giai đoạn giảm BCH, thường xảy ra từ 1 – 2 tuần sau khi bắt đầu Cytarabine liều cao. Liều Cytarabine không ảnh hưởng đến thời điểm giảm BCH, nhưng liều càng cao làm kéo dài thời gian giảm BCH. Nhiễm trùng huyết và nhiễm trùng hô hấp dưới là hai vị trí thường gặp nhất với tác nhân vi khuẩn pfhân lập được thường là vi khuẩn Gram âm vì thế bệnh nhân sốt cần được điều trị khẩn cấp với kháng sinh kinh nghiệm. Phác đồ sử dụng KS-KN theo kinh nghiệm tại BV TMHH vẫn còn có hiệu quả tốt. Tỷ lệ đáp ứng KS-KN trong giai đoạn củng cố 3 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với giai đoạn củng cố 1 và 2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Wilson Anthony.** Leukemia In The Young – Incidence And Survival Statistics. 2012.
2. **Dombret Hervé, Gardin Claude (2016),** "An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia". Blood, 127 (1), pp. 53-61.
3. **Hamalainen S., Kuittinen T., Matinlauri I., Nousiainen T., Koivula I., et al. (2008),** "Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia (AML) patients receiving intensive chemotherapy: Causes and consequences". Leuk Lymphoma, 49 (3), pp. 495-501.
4. **Siebenaller Caitlin, Radivoyevitch Tomas, Cheng Connie, Carraway Hetty, Mukherjee Sudipto, et al. (2017),** "Hospital readmission rate for febrile neutropenia (FN) following high dose cytarabine (HiDAC) consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML)". Journal of Clinical Oncology, 35 (15_suppl), pp. e18513-e18513.
5. **Shepshelovich D., Edel Y., Goldvaser H., Dujovny T., Wolach O., et al. (2015),** "Pharmacodynamics of cytarabine induced leucopenia: a retrospective cohort study". Br J Clin Pharmacol, 79 (4), pp. 685-91
6. **Wang L., Hu J., Sun Y., Huang H., Chen J., et al. (2016),** "Does High-Dose Cytarabine Cause More Fungal Infection in Patients With Acute Myeloid Leukemia Undergoing Consolidation Therapy: A Multicenter, Prospective, Observational Study in China". Medicine (Baltimore), 95 (4), pp. e2560.

BÁO CÁO MỘT CA BỆNH CHẨN ĐOÁN WALDENSTROM ĐẶC BIỆT CÓ TỔN THƯƠNG XƯƠNG, CD 20 ÂM TÍNH VÀ GEN MYD88L265P ÂM TÍNH

Trần Thị Phương Túy*, Tôn Thất Minh Trí*, Hoàng Thị Thanh Thúy*, Phan Thị Hương*, Hoàng Thị Xuân Thạnh*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhằm đóng góp kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả trường hợp hiếm bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom.

Kết quả: Bệnh nhân nam, 70 tuổi, vào viện vào tháng 12 năm 2019 vì suy kiệt, sút cân, bầm tím dưới da đã 3 tháng. Lách lớn. Thiếu máu nặng (hồng cầu 1,1 $x10^{12}$/l, Hb 45g/l), số lượng bạch cầu 9,9 $x10^9$/l (trong đó 74% lymphocyt, 11% lympho dạng tương bào, 1% tương bào, 11% neutrophil (1,08 $x10^9$/l), 3% monocyt), số lượng tiểu cầu 15 $x10^9$/l. LDH, chức năng gan, thận, điện giải đồ: bình thường. Test HIV, HCV và HBV âm tính. Karyotype: không có phân bào. Đột biến gen MYD88 L265P âm tính. Tủy đồ và sinh thiết tủy xương: Tăng sinh tế bào dòng lympho (61% lymphocyt, 17% lympho dạng tương bào, 3% tương bào). Kiểu hình miễn dịch: Dương tính: CD45, CD19, CD22, HLA-DR, CD79a. Âm tính: CD20, CD34, CD10, CD5, CD3, CD7, CD38, CD58, CD56, CD66c, CD117, CD33, CD13. Tốc độ lắng máu tăng: 49mm/giờ đầu, 94mm/giờ thứ hai. Hồng cầu chuỗi tiền. Protein/máu 90g/l. Albumin 27,5g/l. A/G: 0,44. Gamma 51,1g/l. IgM 5,47g/dl. SPECT/CT xương: Hình ảnh tăng tập trung phóng xạ bất thường tại cung trước xương sườn 5 và cung bên xương sườn 6,7 bên trái.

Kết luận: Chẩn đoán bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom với tổn thương xương và CD20 âm tính.

Từ khóa: Tăng globulin đại phân tử Waldenstrom, tăng độ nhớt máu, thiếu máu, lách lớn.

SUMMARY

A RARE WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA WITH BONE LESIONS, CD 20 NEGATIVE AND MYD88L265P MUTATION NEGATIVE

Objective: To have much more experience of diagnosis of rare entity.

Subjects and Methods: A clinical case report of a Waldenstrom Macroglobulinemia.

Results: A 70-year-old male hospitalized in December 2019 with weakness, weight loss, bruising, splenomegaly, no hepatomegaly, no lymphadenopathy. Severe anemia (RBC: 1.1 $x10^{12}$/l, Hb 45g/l), the white blood count (9.9 $x10^9$/l in which 74% lymphocytes, 11% plasmacytoid lymphocytes, 1% plasmocyte, 11% neutrophils (1.08 $x10^9$/l), 3% monocytes), and thrombocytopenia (Platelet count: 15 $x10^9$/l). LDH, liver and renal function tests were normal. Serology for HIV, hepatitis B and hepatitis C were normal. Karyotype had no metaphase cells. MYD88 L265P mutation was negative. The bone marrow aspiration and biopsy showed a massive proliferation of small lymphocytes (61% lymphocytes of all nucleated cells) mixed with

**Trung tâm Huyết học Truyền máu, Bệnh viện Trung Ương Huế*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Phương Túy
Email: phuongtuy07@gmail.com
Ngày nhận bài: 06/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 08/9/2020

plasmacytoid lymphocytes (17%) and plasma cells (3%). Immunophenotype: Positive for CD45, CD19, CD22, HLA-DR, CD79a. Negative for CD20, CD34, CD10, CD5, CD3, CD7, CD38, CD58, CD56, CD66c, CD117, CD33, CD13. Elevated erythrocyte sedimentation rate: 49mm/1st and 94mm/2nd hour. Rouleaux formation. Protein 90g/l; Albumin 27.5g/l; A/G: 0.44; Monoclonal Gamma: 51.1g/l; IgM: 5.47g/dl. The bone SPECT image showed an abnormal concentration of radiation at the front arc of the rib 5 and the left side of the ribs 6 and 7.

Conclusion: Diagnosis: A Waldenstrom's Macroglobulinemia Case with Bone Lesions and CD20 negative.

Key words: Waldenstrom Macroglobulinemia, hyperviscosity, anemia, splenomegaly.

Từ viết tắt: LPL: Lymphoplasmacytic lymphoma: U lympho tế bào lympho dạng tương bào, WM: Waldenstrom Macroglobulinemia: Bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom. MZL: Marginal Zone Lymphoma: U lympho vùng lề.

SMZL: Splenic Marginal Zone Lymphoma: U lympho vùng lề lách.

MALT Lymphoma: Extranodal MZL of mucosa-associated lymphoid tissue: U lympho vùng lề ngoài hạch của tổ chức lympho liên kết với niêm mạc.

MGUS: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Bệnh lý gamma đơn dòng không xác định.

Nodal MZT: Nodal Marginal Zone Lymphoma: U lympho vùng lề hạch.

CLL/SLL: Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma: Lơ xê mi kinh dòng lympho/ U lympho tế bào lympho nhỏ.

IPSS: International Prognostic Scoring System: Hệ thống điểm tiên lượng Quốc tế.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho tế bào lympho dạng tương bào (LPL) là loại u lympho không Hodgkin hiếm, đặc trưng bởi sự pha trộn tế bào lympho B nhỏ tân sinh, tế bào lympho dạng tương bào và tương bào ở tủy xương đôi khi ở hạch hay lách [3], [4], [11].

Bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom (WM) thường được định nghĩa như dưới nhóm của LPL là bệnh lý gamma đơn dòng ác tính hiếm gặp, chiếm khoảng 1 - 2% trong tất cả u lympho không Hodgkin, đặc trưng bởi thâm nhiễm tủy xương bởi các tế bào B đơn dòng và sản xuất quá mức protein đơn dòng typ IgM, còn được gọi là WM/LPL. Bệnh biểu hiện các triệu chứng liên quan đến sự thâm nhiễm các tổ chức tạo máu hoặc ảnh hưởng của IgM đơn dòng trong máu. Không có căn nguyên xác định đối với WM, nhưng các yếu tố môi trường, gia đình, gen và vi rút đã được báo cáo. Tỷ lệ gặp xấp xỉ 3 trường hợp/ 1 triệu dân/ năm ở Mỹ. Mặc dù bệnh được xem xảy ra rải rác nhưng yếu tố gia đình hiện diện đến 20% trường hợp [3], [4], [6], [8], [11].

Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân với tiền sử ba tháng mệt mỏi, sút cân, cơ thể suy kiệt, đau hông sườn bên trái, bầm tím dưới da, lách lớn, xét nghiệm máu, kiểu hình miễn dịch tế bào, chọc hút và sinh thiết tủy xương, SPECT/CT xương đưa đến chẩn đoán Bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom có tổn thương xương và CD20 âm tính.

Mục tiêu nhằm góp thêm kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị bệnh lý tăng sinh dòng lympho ác tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Mô tả một trường hợp hiếm bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom được chẩn đoán tại Bệnh viện Trung ương Huế.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân nam 70 tuổi.

Nhập viện Bệnh viện Trung ương Huế ngày 5/12/2019.

Lý do vào viện: Suy kiệt, sút cân, bầm tím dưới da.

Tiền sử bệnh lý: Không có tiền sử bệnh lý gì đặc biệt.

Tiền sử gia đình: Không ai mắc bệnh lý gì liên quan.

Khám lúc vào viện: Mạch: 80 lần/phút. HA: 100/60 mmHg. Nhiệt: 37^0C.

Tổng trạng chung gầy yếu, suy kiệt. Đau hông sườn bên trái.

Không sốt. Không phù. Bầm tím dưới da.

Tuyến giáp không lớn. Gan không lớn. Hạch: không lớn. Lách lớn.

Xét nghiệm:

Hồng cầu: $1,1x10^{12}$/l. Hb: 45g/l. Bạch cầu: $9,9x10^9$/l. Tiểu cầu: $15x10^9$/l.

Tốc độ lắng máu: 49mm/giờ đầu và 94mm/ giờ thứ hai.

Glucose máu: 4,5 mmol/l. Ure: 5,3 mmol/l. Creatinin: 66 µmol/l. LDH: 257 U/l. SGOT: 30 U/l. SGPT: 18U/l. Điện giải đồ: bình thường. Acid Uric: 316 µmol/l.

Protein: 90g/l. A/G: 0,44 (Albumin: 30,6% (27,5g/l). Alpha1: 1,8% (1,6g/l).

Alpha2: 4,9% (4,4g/l). Beta: 6,0% (5,4g/l). Gamma: 56,7% (51,1g/l).

β2 microglobulin: 4,02mg/l. TPU/ nước tiểu: 0,24g/l.

Siêu âm bụng: Lách lớn.

Tỷ prothrombin 53%, Fibrinogen: 0,68g/l, Thời gian APTT: bình thường.

IgA: 147,9 mg/dl. IgG: 1055,9 mg/dl. IgM: 5470 mg/dl. IgE: 725 IU/ml.

Kappa tự do/ Huyết thanh: 16mg/l, Lamda tự do/ Huyết thanh: 30,1mg/l

Xét nghiệm HBsAg, Anti HCV và HIV: âm tính.

Huyết đồ: Thiếu máu bình sắc nặng (hồng cầu $1,1 x10^{12}$/l, Hb 45g/l). Số lượng bạch cầu $9,9 x10^9$/l (có 74% lymphocyt, 11% lympho dạng tương bào, 1% tương bào, 11% neutrophil ($1,08 x10^9$/l), 3% monocyt), số lượng tiểu cầu $15 x10^9$/l. Hồng cầu chuỗi tiền.

Tủy đồ và sinh thiết tủy xương: Số lượng tế bào tủy bình thường. Dòng hồng cầu và bạch cầu tỷ lệ giảm, tăng tỷ lệ tế bào lympho (với 61% lymphocyt, 17% lympho dạng tương bào, 3% tương bào).

SPECT/CT Xương: Hình ảnh tăng tập trung phóng xạ bất thường tại cung trước xương sườn 5 và cung bên xương sườn 6,7 bên trái. Phần còn lại của hệ thống xương phân bố hoạt tính phóng xạ bình thường.

Karyotype: Không có phân bào.

Kiểu hình miễn dịch: Dương tính: CD45, CD19, CD22, HLA-DR, CD79a.

Âm tính: CD20, CD34, CD10, CD5, CD3, CD7, CD38, CD58, CD56, CD66c, CD117, CD33, CD13.

Chẩn đoán cuối cùng: Bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom có tổn thương xương và CD20 âm tính.

IV. BÀN LUẬN

Bệnh nhân của chúng tôi là nam, 70 tuổi, WM thường xảy ra ở người lớn tuổi 60 -70 tuổi, nam hơi nhiều hơn nữ [8], [11].

Phần lớn bệnh nhân WM biểu hiện các triệu chứng thực thể không đặc hiệu như suy kiệt, mệt mỏi (các dấu hiệu này thường liên quan với thiếu máu), sút cân, cũng như gan to, lách to, hạch to, chảy máu hoặc các triệu chứng do tăng độ nhớt máu như nhìn mờ, đau đầu, chóng mặt, rung giật nhãn cầu, ù tai, nhìn đôi, hoặc thất điều [1], [3].

Thiếu máu được thấy trong 40% trường hợp. Khi bệnh tiến triển, các triệu chứng đặc

hiệu như giảm tế bào, đau bụng, rối loạn thị lực và bệnh lý ngoại biên trở nên rõ ràng. Những triệu chứng này phản ảnh sự thâm nhiễm u vào tổ chức lympho và tủy xương, tăng globulin miễn dịch huyết thanh, lắng đọng IgM tổ chức và hoạt tính tự kháng thể của IgM [6]. Bệnh nhân của chúng tôi thiếu máu bình sắc nặng (hồng cầu 1,1 $x10^{12}$/l, Hb 45g/l), giảm bạch cầu hạt trung tính (1,08 $x10^9$/l) và giảm số lượng tiểu cầu (15 $x10^9$/l); có tình trạng thâm nhiễm tủy xương với hình thái tế bào nổi bật của WM là sự thâm nhiễm lan tỏa của tế bào lympho nhỏ (61%), tế bào lympho dạng tương bào (17%) và tương bào (3%) [6].

Gan to, lách to hay hạch to gặp khoảng 15 - 30%, bệnh nhân của chúng tôi có lách to, không có hạch to và không có gan to [11].

Hội chứng tăng độ nhớt máu có tỷ lệ giảm dần ở bệnh nhân WM vì bệnh này ngày càng được chẩn đoán sớm hơn. Hội chứng tăng độ nhớt của máu hiếm gặp ở bệnh nhân với nồng độ IgM dưới 4000mg [5], [7]. Bản thân IgM có thể gây ra vài dấu hiệu lâm sàng, thường xảy ra khi độ nhớt máu tương ứng với mức IgM tối thiểu 3000mg/dl, gồm các triệu chứng chảy máu, triệu chứng về mắt, thần kinh, tim mạch [1]. Mức IgM cao trên 4000mg/dl biểu hiện yếu tố nguy cơ đối với hội chứng tăng độ nhớt máu có triệu chứng, xảy ra 10 - 15% bệnh nhân lúc chẩn đoán [1], [5], [7]. Bệnh nhân của chúng tôi có biểu hiện tăng độ nhớt máu với protein máu tăng (90g/l) với albumin giảm (30,6% hay 27,5g/l), gamma globulin tăng (56,7% hay 51,1g/l), mức IgM tăng cao (5470mg/dl (khoảng tham chiếu 40 - 230mg/dl) với hình ảnh hồng cầu chuỗi tiền trên tiêu bản máu, tốc độ lắng máu tăng 49mm/giờ đầu và 94mm/ giờ thứ hai; bệnh nhân vào viện quá muộn (sau 3 tháng khởi phát bệnh), với thể trạng suy kiệt, thiếu máu rất nặng (Hb 45g/l) nên các triệu chứng thần kinh trung ương như hoa mắt, chóng mặt, mệt mỏi toàn thân... có thể là do thiếu máu nặng hoặc do tăng độ nhớt máu hoặc cả hai.

IgM >3000mg/dl, thậm chí dù không có biểu hiện lâm sàng, nên soi đáy mắt để phát hiện sớm những dấu hiệu của tổn thương vi tuần hoàn [1], [5], [11].

Bệnh nhân bầm tím dưới da ngoài số lượng tiểu cầu rất thấp (15 $x10^9$/l), còn có rối loạn đông máu đường ngoại sinh với tỷ prothrombin giảm (53%) (bình thường >70%), fibrinogen giảm (0,68g/l) (bình thường 2 - 4g/l), bệnh lý đông máu có thể gây ra do IgM kết hợp với các yếu tố đông máu, fibrin, và tiểu cầu [1], [2], [11].

Có tỷ lệ nhỏ tăng IgM kèm tăng IgG hoặc với Ig khác, ở bệnh nhân chúng tôi tăng cao IgM (5470mg/dl) có kèm theo tăng IgE (725 IU/ml (khoảng tham chiếu <100 IU/ml) [11].

Về kiểu hình miễn dịch, những dấu ấn thuần lympho B là CD19, CD20, CD79a và PAX5. Kiểu hình miễn dịch cơ bản của WM là dương tính với CD19, CD20, CD79a; âm tính với CD5, CD10 [5], [6], [11]. Bệnh nhân của chúng tôi dương tính với CD19, CD79a và âm tính với CD5, CD10, tuy nhiên CD20 âm tính. CD20 là phosphoprotein đường hóa được biểu hiện trên tất cả tế bào pro B muộn qua tế bào B nhớ (ngoại trừ tế bào tiền B sớm, nguyên tương bào và tương bào), đóng vai trò trong việc biệt hóa, trưởng thành và hoạt hóa tế bào B [12]. Biểu hiện CD20 thay đổi trong các dưới nhóm u lympho khác nhau. Hầu hết các u lympho không Hodgkin tế bào B đều dương tính với CD20. CD20 âm tính hiếm gặp, chiếm 1 - 2% của tất cả u lympho không Hodgkin tế bào B. Hóa mô

miễn dịch CD19, CD79a và PAX5 là những dấu ấn sinh học chính trong chẩn đoán u lympho tế bào B có CD20 âm tính [6], [12].

Bệnh nhân của chúng tôi xét nghiệm karyotyp không có phân bào, tương tự như bệnh nhân của Vishwanath S. [13]. Không có sai lạc nhiễm sắc thể đặc hiệu nào kết hợp đặc hiệu với WM [5], [6], [11]. Tuy nhiên, tỷ lệ gặp của các bất thường nhiễm sắc thể riêng biệt khác với u lympho vùng lề hay lơ xê mi kinh dòng lympho. Đặc biệt, mất 6q và trisomy 4 dường như kết hợp đáng kể với trisomy 18, thường gặp ở WM trong khi chuyển đoạn liên quan với gen IGH rất hiếm. Hơn nữa, chuyển đoạn t (11;14) định kỳ trong đa u tủy xương IgM lại không xảy ra với WM [5].

Đại đa số (hơn 90%) WM có đột biến MYD88 L265P và được xác định khoảng 10% ở MZL và rối loạn lympho khác, vì vậy không thể sử dụng đột biến này như một dấu ấn duy nhất trong phân biệt với WM [5]. Tuy nhiên, đột biến này không có trong đa u tủy xương IgM và có thể dùng để chẩn đoán phân biệt giữa đa u tủy xương IgM với WM [5], [11].

Bệnh nhân của chúng tôi có MYD88 L265P âm tính, cũng có thể do tính nhạy cảm thay đổi giữa các phương pháp thăm dò đột biến [4]. Đột biến soma định kỳ trong gen MYD88 (MYD88 L265P) được tìm thấy trong 91% bệnh nhân WM bằng cách sử dụng kỹ thuật giải trình tự (toàn bộ) bộ gen bình thường hoặc giải trình tự bộ gen của khối u ghép (dùng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (NGS). Sử dụng PCR đặc hiệu alen có độ nhạy cao hơn đã cho thấy đột biến MYD88 L265P biểu hiện 93 - 97% bệnh nhân WM. Đột biến MYD88 non-L265P cũng được tìm thấy 1 - 2% ở bệnh nhân WM. Hiện tại, MYD88 có thể giúp chẩn đoán và tiên lượng ở bệnh nhân WM, bệnh nhân thiếu đột biến MYD88 bởi phân tích bằng kỹ thuật PCR đặc hiệu alen đối với đột biến L265P nên thăm dò đột biến non-L265P bởi kỹ thuật giải trình tự Sanger [10].

Khả năng kết hợp giữa vi rut viêm gan C và herpes người 8 với WM đã được gợi ý, tuy nhiên vai trò sinh bệnh học chính xác của vi rút chưa được biết rõ, ở bệnh nhân của chúng tôi xét nghiệm huyết thanh về virut viêm gan B, viêm gan C và HIV đều âm tính [1], [6], [13].

Chẩn đoán chính xác của WM có thể khó vì không có các dấu ấn hình thái, kiểu hình miễn dịch hay nhiễm sắc thể đặc hiệu, nên việc gián biệt với các trường hợp u lympho tế bào lympho B nhỏ gặp nhiều thách thức [9], [13].

Phân biệt WM với MGUS với cận protein IgM huyết thanh dưới 3000mg/dl, thâm nhiễm tủy xương dưới 10% tế bào lympho dạng tương bào và không có các triệu chứng thực thể như thiếu máu, tăng độ nhớt máu, không hạch to, không gan to, không lách to [1], [9]. Mất 6q- không gặp ở MGUS, được coi như là dấu ấn lâm sàng để phân biệt WM và MGUS [1].

Phân biệt với WM âm ỉ (smoldering WM) với cận protein IgM huyết thanh trên 3000mg/dl và/hoặc thâm nhiễm tủy xương hơn 10% tế bào lympho dạng tương bào nhưng vẫn không có các triệu chứng thực thể như thiếu máu, tăng độ nhớt máu, không hạch to, không gan to, không lách to [9].

Chẩn đoán WM là chẩn đoán loại trừ với những thực thể như Lơ xê mi kinh dòng lympho B /U lympho tế bào lympho nhỏ (CLL/SLL), u lympho vùng lề (MZL) và đa u tủy xương IgM [1], [6], [9], [13].

CLL có thể giống WM về mặt lâm sàng, thường gặp nhất của CLL là hạch lớn. Hình thái tế bào và kiểu hình miễn dịch đủ để chẩn đoán CLL là những tế bào lympho nhỏ và trưởng thành điển hình, không có hạt nhân và các tế bào "nhòe" đặc trưng và CD5 dương tính [1], [2], [8], [11], [13]. Ngoài khác biệt về hình thái tế bào, ở bệnh nhân của chúng tôi không có hạch lớn và CD5 âm tính. Ngoài ra, số lượng bạch cầu trong WM điển hình thấp hơn trong CLL [11], [13].

Phân biệt WM với MZL có thể đặc biệt khó khăn vì cả hai đều là u lympho tế bào B mức độ thấp có chung kiểu hình miễn dịch không đặc hiệu CD5 và CD10 âm tính; và thiếu các dấu hiệu di truyền phân tử xác định bệnh. MZL được chia thành 3 loại: (1) MZL ngoài hạch của tổ chức lympho liên kết với niêm mạc (U lympho MALT); (2) MZL lách (SMZL) và (3) MZL hạch (NMZL). Trong 3 loại này, phân biệt WM với u lympho MALT có lẽ là rõ ràng nhất.

Thông thường, u lympho MALT không có bệnh lý gamma đơn dòng, và thường liên quan các vị trí ngoài hạch đặc biệt các vị trí như dạ dày ruột và tuyến nước bọt, là vị trí không thường gặp trong WM. Các tế bào lympho có thể thâm nhiễm thượng bì và phá hủy chúng. Về mặt mô học, các đặc điểm khác biệt của u lympho MALT là các tổn thương tế bào lympho ở thượng bì và các tế bào lympho B dạng mono [2], [9].

Phân biệt WM với SMZL có thể rất khó khăn. Giống WM, SMZL luôn liên quan đến tủy xương và thường liên quan đến cận protein IgM. Phân biệt WM với SMZL trên sinh thiết tủy xương đơn thuần hầu như là không thể, và đánh giá mô học của lách có thể là cần thiết để xác định chẩn đoán. Không có dấu ấn hóa mô miễn dịch hay phân tử nào đặc hiệu cho SMZL, chẩn đoán dựa vào hình thái: điểm đặc trưng của tế bào SMZL là có tua bào tương đặc trưng thường chỉ phân bố 2 đầu của tế bào, có thể có hạt nhân nhỏ; ở bệnh nhân của chúng tôi là hình thái tế bào lympho, hoặc lympho dạng tương bào, bào tương của chúng không có tua [1], [2], [6], [9], [13].

NMZL rầm rộ hơn u lympho MALT và SMZL. Bệnh nhân thường biểu hiện rải rác với bệnh lý đa hạch, liên quan đến tủy xương và bệnh lý IgM chỉ một phần ba trường hợp, ít liên quan đến tổ chức ngoài hạch hoặc lách, trong khi WM thường liên quan đến tủy xương [9], [13].

Sự khác biệt về lâm sàng giữa đa u tủy xương và WM rất rõ ràng. Chẩn đoán đa u tủy xương phù hợp với tổn thương xương, giảm albumin huyết thanh, tỷ lệ albumin/globulin giảm; tuy nhiên chẩn đoán WM phù hợp hơn vì trong đa u tủy xương, tăng IgM là rất hiếm, hình thái tế bào trong tủy xương điển hình là thuần tương bào, không có tế bào lympho dạng tương bào, tổn thương hủy xương, tăng calci máu; tỷ lệ tổn thương thận xảy ra 30 - 40%, suy thận thường gặp hơn WM [1], [9].

Trong đa u tủy xương, tương bào sản xuất globulin miễn dịch đơn dòng cũng như yếu tố hoạt hóa hủy cốt bào, là những chất huy động calci. Yếu tố hoạt hóa hủy cốt bào kích thích hủy cốt bào vì vậy tái hấp thu xương tại chỗ quanh ổ tương bào trong khi ức chế hoạt tính tạo cốt bào tại chỗ, dẫn đến tăng calci máu [1], [8], [9].

Bệnh nhân của chúng tôi, hình ảnh tế bào trong tủy xương chủ yếu là tế bào lympho (61%), tế bào lympho dạng tương bào (17%) và tương bào rất ít (3%) và không tăng calci máu (mặc dù có tổn thương xương

(SPECT/CT xương: Hình ảnh tăng tập trung phóng xạ bất thường tại cung trước xương sườn 5 và cung bên xương sườn 6,7 bên trái), không suy thận (ure, creatinine, Kali/máu trong giới hạn bình thường) [1], [9]. Ngoài ra, kiểu hình miễn dịch đặc hiệu của WM là tế bào B có CD19, CD20, CD22 dương tính, trong khi của đa u tủy xương là CD38, CD138 dương tính [1], [5], [9].

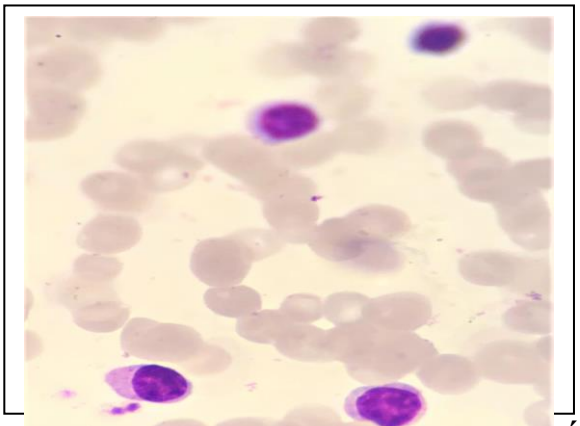
Chẩn đoán cuối cùng: Bệnh lý tăng globulin đại phân tử Waldenstrom đặc biệt có tổn thương xương, CD20 âm tính và gen MYD88L265P âm tính.

Bệnh nhân của chúng tôi có tiên lượng nguy cơ cao với 4 điểm tiên lượng theo Hệ thống điểm tiên lượng Quốc tế (IPSS) (bảng 1) [7].

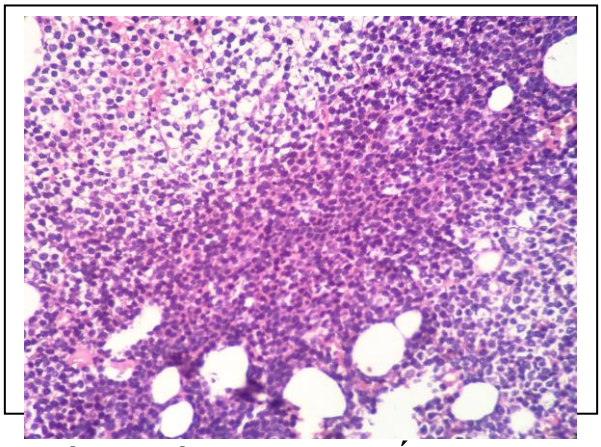
Bảng 1: Hệ thống điểm tiên lượng Quốc tế (IPSS) đối với WM [7]

Các yếu tố liên quan đến tiên lượng		**Giá trị**
Tuổi (năm)		> 65
Hemoglobin (g/dl)		< 11,5
Số lượng tiểu cầu ($x10^9$/l)		< 100
β2 microglobulin (mg/l)		> 3
IgM đơn dòng (mg/dl)		> 7000
Phân tầng nguy cơ và sống còn		
Nguy cơ	**Điểm**	**Thời gian sống trung bình (tháng)**
Thấp	0 hoặc 1 (ngoại trừ tuổi)	142,5
Vừa	2 hoặc tuổi > 65	98,6
Cao	> 2	43,5

1 điểm tương ứng với 1 yếu tố dương tính. Điểm nguy cơ là tổng số các điểm.



Hình 1. Hình ảnh tiêu bản máu (x1000): tế bào lympho dạng tương bào và hồng cầu chuỗi tiền).



Hình 2. Hình ảnh sinh thiết tủy xương (x400): tăng tỷ lệ tế bào lympho.

V. KẾT LUẬN

Chẩn đoán chính xác của WM có thể khó vì không có các dấu ấn hình thái, kiểu hình miễn dịch hay nhiễm sắc thể đặc hiệu, nên việc giãn biệt với các trường hợp u lympho tế bào lympho B nhỏ nhiều thách thức. Chẩn đoán WM là chẩn đoán loại trừ, ở đây chúng tôi trình bày trường hợp hiếm. Bệnh lý tăng globulin đại phân tử Waldenstrom đặc biệt có tổn thương xương, CD20 âm tính và gen MYD88L265P âm tính nhằm góp thêm kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị bệnh lý tăng sinh dòng lympho ác tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arun Vijay (2007),** Waldenstrom Macroglobulinemia, Blood, 15, 109 (12), pp 5096 - 5103.
2. **Elizabeth M. (2018),** Lymphoproliferative Disorders, Wintrobe's Atlas of Clinical Hematology, 2nd Edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, pp 526 - 530.
3. **Ivan Budimir (2014),** Waldenstrom Macroglobulinemia as a diagnostic challenge: case report, Acta Clin Croat, 53 (1), pp 1 - 4.
4. **Kazmierski D. (2017),** Utility of MYD88 in the Differential Diagnosis and Choice of Second-line Therapy in a Case of Nonsecretory Lymphoplasmacytic Lymphoma versus Free Light Chain Waldenstrom's Macroglobulinemia, Case Report in Hematology, pp 204 - 208.
5. **Maddalena M. (2018),** Waldenstrom Macroglobulinemia: An Update, Medit J Hematol Infect Dis, 10, pp 1 - 18.
6. **Michail C. (2010),** Spontaneous splenic rupture in Waldenstrom's Macroglobulinemia: A case report, Journal of Medical Case Report, 4, pp 300 - 304.
7. **Morie A (2017),** Waldenstrom Macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management, American Journal of Hematology, 92, pp 209 - 215.
8. **Mukta P. (2013),** Waldenstrom's macroglobulinemia presenting with lytic bone lesions: a rare presentation, Blood Research, 48 (3), pp 1 - 5.
9. **Nadia Naderi (2013),** Lymphoplasmacytic Lymphoma and Waldenstrom Macroglobulinemia, Arch Pathol Lab Med, 137, pp 580 - 585.
10. **Steven P.T. (2019),** Genomic landscape of Waldenstrom's Macroglobulinemia HemaSphere, Educational Updates in Hematology Book, 3 (S2), pp 58 - 61.
11. **Swerdlow S.H. (2017),** WHO Health Organization Classification of Tumours, Lymphoplasmacytic lymphoma, International Agency for Research on Cancer, Lyon, pp 232 - 235.
12. **Tasleem K. (2017),** Diagnosis and treatment of CD20 negative B cell lymphomas, BioMed Central, Biomarker Research, pp 1 - 5.
13. **Vishwanath S. (2013),** An unusual case of Waldenstrom's Macroglobulinemia presented with nasopharyngeal involvement**,** Ecancer Medical Science, 7, pp 362 - 365.

ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY PH DƯƠNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI: NGHIÊN CỨU BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Lâm Mỹ Hạnh*, Nguyễn Thị Thoa*, Lê Tú Anh*, Nguyễn Thị Hạnh*, Trương Ngọc Quyên*, Lê Phước Đậm*, Phan Nguyễn Vũ Linh*, Nguyễn La Thủy Tiên*, Nguyễn Thị Bích Trâm*, Cao Thị Trang*, Bùi Lê Cường*, Trần Thanh Tùng*

TÓM TẮT[13]

Mục tiêu: tìm ra giải pháp điều trị thích hợp cho phụ nữ tuổi sinh sản mắc bệnh bạch cầu mạn dòng tủy với Ph dương

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả 1 trường hợp phụ nữ bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (CML) Ph dương điều trị với thuốc ức chế tyrosinkinase và có thai trong quá trình điều trị tại khoa Huyết học Bệnh viện Chợ Rẫy.

Trường hợp lâm sàng: Bệnh nhân nữ, 24 tuổi, chẩn đoán CML Ph dương được điều trị Imatinib 0.1g trong 1 năm. Khi phát hiện kháng thuốc chuyển sang Nilotinib 0.2g, điều trị 2 năm đạt lui bệnh về mặt di truyền. Bênh nhân phát hiện có thai vào tháng 04/2019, được chỉ định ngưng thuốc và sanh con. Đến tháng 7/2020 bệnh có xu hướng tái phát sau hơn 1 năm ngưng thuốc.

Kết luận: Từ một trường hợp lâm sàng đang điều trị TKIs và có thai sinh con an toàn không dị tật, chúng tôi hi vọng chia sẻ thông điệp: điều trị bệnh nhân CML độ tuổi sinh đẻ cần cá thể hóa từng bệnh nhân thai và tác hại của việc ngưng thuốc điều trị khi mang thai.

Từ khóa: bạch cầu mạn dòng tủy Ph dương, đột biến kháng thuốc,đáp ứng huyết học hoàn toàn, đáp ứng về di truyền tế bào hoàn toàn.

**Khoa Huyết học Bệnh viện Chợ Rẫy.*
Chịu trách nhiệm chính: Lâm Mỹ Hạnh,
Email: myhanhcr10@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 16/8/2020
Ngày duyệt bài: 15/9/2020

SUMMARY

A PREGNANT PATIENT WITH PH POSSITIVE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A CASE REPORT FROM A SINGLE HOSPITAL

Objective: finding suitable treatment for reproductive age women with Ph positive Chronic myeloid leukemia.

Subject and method: Description patient with ph positive chronic myeloid leukemia was treated with TKIs and was pregnant and born baby in Hematology Department of Cho Ray Hospital.

Clinical case: We report 24-year-old woman with Ph positive chronic myeloid leukemia,she was treated Imatinib 0,1g 4 drugs per day.One year later,she had been switched therapy to Nilotinib due to imatinib resistance for 2 years and achieved CCyR after that.She was 8 week-pregnancy on April 2016. Nilotinib was stopped and no treatment was given until now. Luckily ,she born normal girl successfully.Until July 2020,she was lost of remission.

Conclusion: Although this experience is limit to single patient, the success of this patient demonstrates that management of CML in women in their reproductive age may be invidualized based on the relative risks and benefits of the patient and fetus and that the patient must be involved in decision.

Keywords: Chronic myeloid leukemia with Philadelphia translocation, resistant mutation, complete hematologic response, complete cytogenetic response

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (CML) là một trong các rối loạn tăng sinh tủy mạn tính, đặc trưng bởi sự chuyển đoạn của nhánh dài nhiễm sắc thể 9 và 22 t(9;22)(q34,q11) tạo ra tổ hợp gen BCR-ABL làm tăng hoạt tính của men tyrosin kinase [1]. Điều trị chuẩn chủ yếu là các thuốc ức chế men tyrosin kynase (TKIs) [7].

CML có thể xảy ra ở phụ nữ độ tuổi sinh đẻ, do đó việc mang thai có thể xảy ra khi chẩn đoán bệnh hoặc trong suốt quá trình điều trị. Một số nghiên cứu cho thấy TKIs có thể gây dị tật thai nhi nên không khuyến cáo sử dụng TKIs trong thời gian mang thai và cho con bú [4].

Việc điều trị cũng như theo dõi giúp cho phụ nữ mắc CML sanh con an toàn là một thách thức đối với bác sĩ điều trị. Do đó, chúng tôi tiến hành báo cáo trường hợp này nhằm giúp thêm kinh nghiệm lâm sàng cho các đồng nghiệp.

Mục tiêu: Miêu tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân có thai đang điều trị CML bằng phác đồ TKIs từ đó tìm ra giải pháp điều trị thích hợp nhằm đạt tiêu chuẩn lui bệnh hoàn toàn và không gây dị tật cho thai nhi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng: 01 trường hợp phụ nữ chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy Ph dương điều trị tyrosin kinase đạt lui bệnh và có thai sinh con tại khoa Huyết học BV Chợ Rẫy.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả trường hợp ca.

Phương pháp điều trị: Bệnh nhân được chỉ định điều trị CML bằng TKIs từ tháng 7/2014 đến tháng 07/2020.

Phương pháp thu thập dữ liệu: Thông tin lâm sàng được thu thập dựa trên bệnh án, biên bản hội chẩn. Các chỉ số cận lâm sàng được thu thập dựa trên kết quả xét nghiệm được đính kèm bệnh án và các bảng kết quả xét nghiệm do bệnh nhân mang đến trong trường hợp bệnh nhân thực hiện cận lâm sàng tại cơ sở khác.

Xử lý số liệu: Dữ liệu được nhập vào bảng Excel và trình bày dưới dạng bảng và biểu đồ

TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Thông tin cá nhân: Bệnh nhân nữ Phan Thị Thu H., sinh năm 1996. Nhập viện ngày 20/4/2014 vì lách to.

Tiền căn: beta thalassemia thể nhẹ.

Cách nhập viện 1 tháng bệnh nhân tức hạ sườn trái ,bụng căng ,mệt xanh xao hơn – khám bệnh viện tỉnh –phát hiện bạch cầu tăng cao kèm lách to – chuyển bệnh viện Chợ Rẫy.

Bệnh nhân nhập viện trong tình trạng niêm nhạt ,thiếu máu hồng cầu nhỏ mức độ trung bình, lách to độ 4.

Cận lâm sàng ghi nhận:

- Hb: 89g/dl - MCV: 60.6fl - MCH: 21pg
- WBC: 437g/L - PLT: 396 g/L

Phết máu ngoại biên: hồng cầu nhỏ nhược sắc, hiện diện đủ giai đoạn của bạch cầu hạt.

Tủy đồ: mật độ tủy giàu tế bào, dòng hồng cầu nhân tăng nhẹ, dòng bạch cầu quá sản hiện diện đủ các giai đoạn, dòng tiểu cầu bình thường,tỉ lệ blast 2%. Kết luận: bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn.

Siêu âm bụng: lách to d# 140 mm.

Xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ: 46XX, ghi nhận chuyển đoạn t(9;22)(q34;q11)

Fish Tỉ lệ t(9;22)(q34,q11) chiếm 95%

Các giai đoạn điều trị được thể hiện dưới bảng 1.

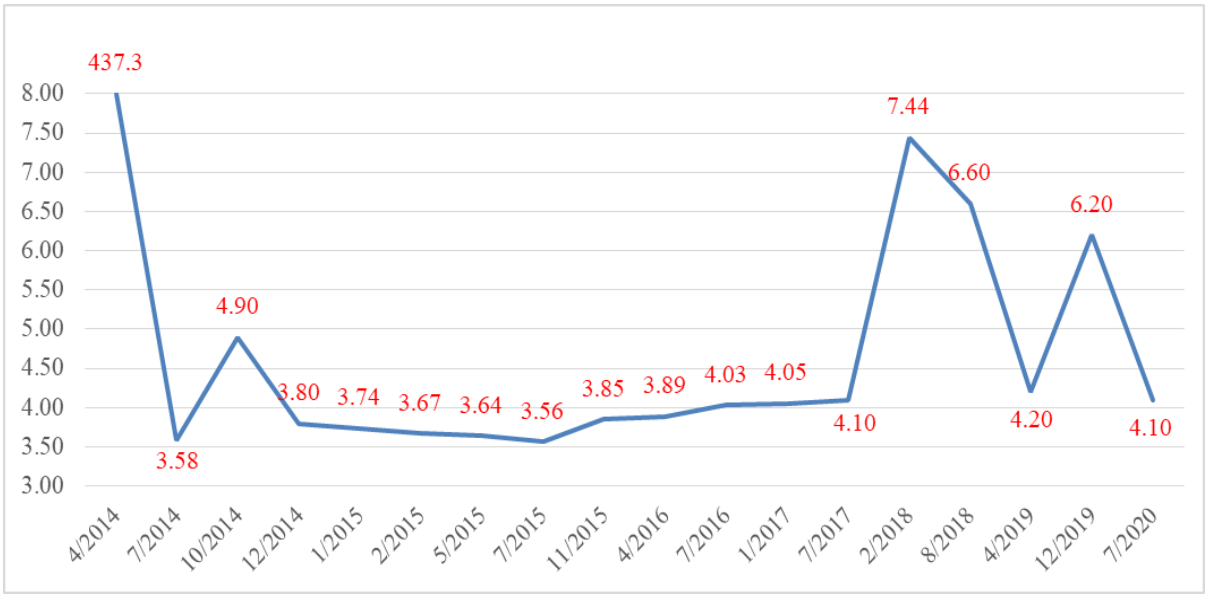
Bảng 1. Mô tả các giai đoạn điều trị của bệnh nhân

Thời điểm	Mô tả	Thuốc	Ghi chú
04/2014	Chẩn đoán và điều trị ban đầu	Hydrea	
07/2014	Chuyển thuốc do có đột biến Philadelphia.	Glivec 0.1g 4 viên/1 ngày	Fish: 95%
10/2014			Fish:10%
12/2014			Fish âm tính
01/2015	Cuối tháng 1/2015, phải truyền tiểu cầu		PLT: 8
02/2015	Giảm liều Glivec	Glivec 0.1g 3 viên/1 ngày	Cuối tháng 2, tiểu cầu tăng lên thành 34
05/2015	Tăng lại liều Glivec	Glivec 0.1g 4 viên/1 ngày	
07/2015			
11/2015	Duy trì thuốc	Glivec 0.1g 4 viên/1 ngày	Từ tháng 9 đến tháng 11 gián đoạn việc dùng thuốc do giảm tiểu cầu liên tục. Tủy đồ: bạch cầu mạn dòng tủy –suy tủy do thuốc. Fish: 8%
04/2016	Đột biến kháng thuốc		Phát hiện đột biến gen Y326H
07/2016	Đổi thuốc do mất đáp ứng Imatinib và có gen đột biến kháng thuốc.	Tasigma 0.2g 4 viên/1 ngày	Fish âm tính
01/2017	Duy trì Tasigma		Fish âm tính
07/2017			Fish âm tính
02/2018			BCR/ABL: 0.0647%
08/2018			BCR/ABL: 0.0433%
04/2019	**BN phát hiện thai 8 tuần**	Ngưng thuốc	BCR/ABL: 0.1167%
12/2019	Sinh con-vẫn ngưng thuốc		
07/2020	Ngưng thuốc -Chưa điều trị lại (vì kinh tế)		BCR/ABL: 46.5%

Bệnh nhân được điều trị Hydrea trong thời gian đợi có bảo hiểm y tế. Tháng 7/2014 bệnh nhân bắt đầu điều trị Imatinib (Glivec 0,1 g 4 viên/ngày). Điều trị sau 3 tháng bệnh nhân đạt lui bệnh về huyết học và 6 tháng đạt lui bệnh về di truyền tế bào học. Đến tháng 12/2015 Fish tăng trở lại (8%) bệnh nhân có gen kháng Imatinib,tuy nhiên bệnh nhân không đủ điều kiện kinh tế nên chưa uống Nilotinib.Đến tháng 7/2016 bệnh nhân bắt

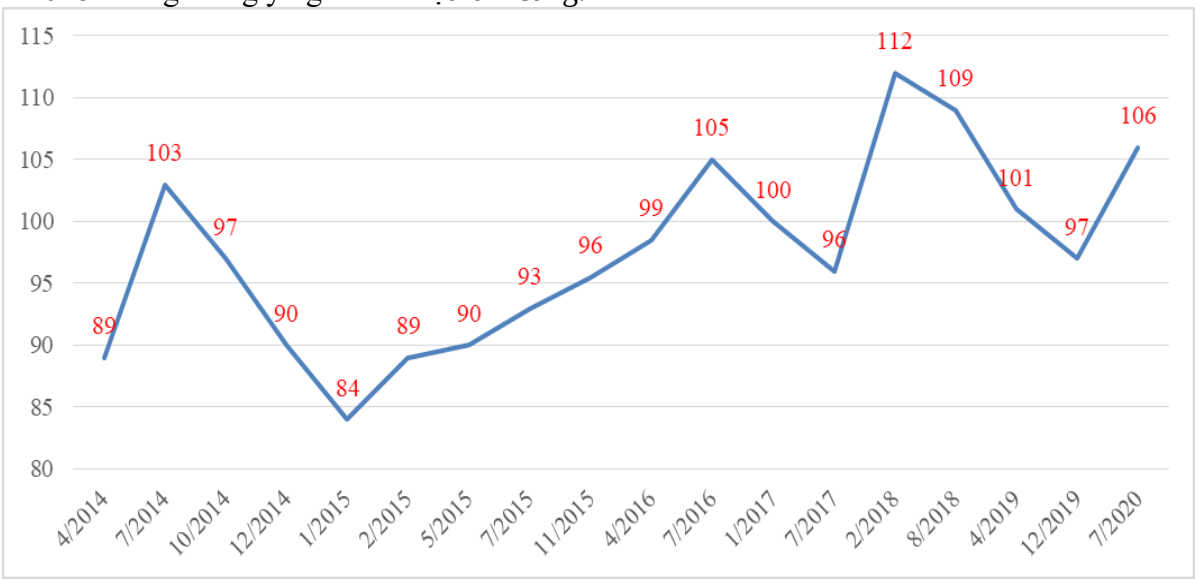
đầu điều trị Nilotinib (Tasigna 0,2g 2 viên x 2 lần /ngày). Sau 3 tháng đạt lui bệnh về di truyền tế bào học, sau 19 tháng đạt đáp ứng sinh học phân tử phần lớn (MMR).

Tháng 4/2019 bệnh nhân phát hiện có thai 8 tuần nên ngưng thuốc, theo dõi định kì. Tháng 1/2020 bệnh nhân sinh bé gái 3 kg phát triển bình thường đến nay được 6 tháng .Đến thời điểm hiện tại 7/2020 kết quả định lượng BCR/ABL: 46,5%, bệnh nhân vẫn chưa điều trị lại vì điều kiện kinh tế.



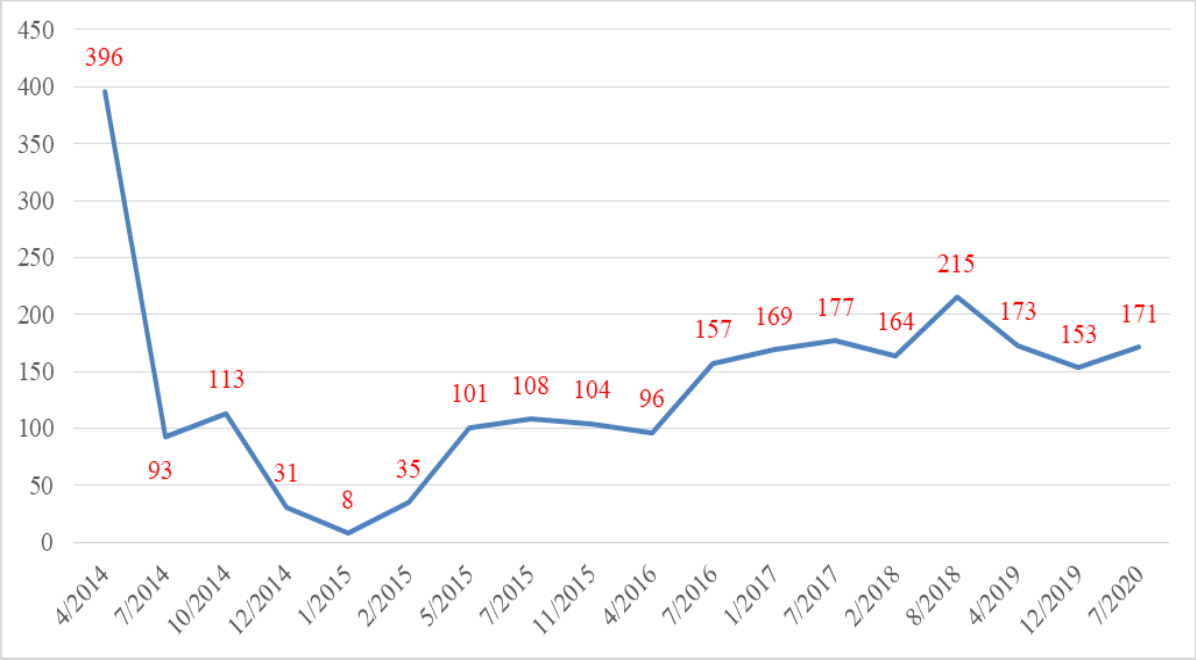
Biểu đồ 1. BC của người bệnh qua các mốc thời gian điều trị

Thời điểm bắt đầu điều trị (tháng 4/2014): BC tăng cao. Sau khi được điều trị bằng TKIs đến nay, BC giữ mức ổn định cho đến tháng 2/2018. Tuy nhiên mức tăng BC 7,44g/L ở tháng 2/2018 không mang ý nghĩa về mặt lâm sàng.



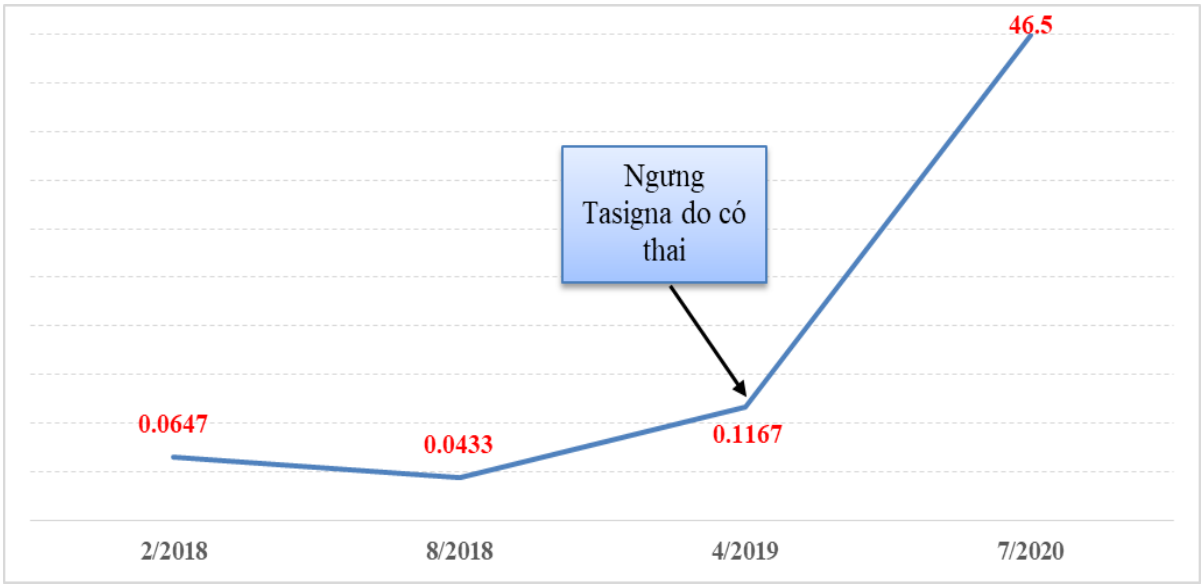
Biểu đồ 2. Nồng độ Hg của người bệnh qua các mốc thời gian điều trị

Nồng độ Hemoglobin dao động từ 89mg/dl đến 100 mg/dl trong quá trình điều trị do bệnh nhân có bệnh nền thalassemia thể nhẹ kèm theo. Tháng 1/2015: bệnh nhân bị tác dụng phụ của thuốc dẫn đến tình trạng giảm Hemoglobin giảm còn 84 mg/dl.



Biểu đồ 3. TC của người bệnh qua các mốc thời gian điều trị

Từ tháng 12/2014 đến tháng 2/2015, TC giảm do tác dụng phụ của thuốc. Sau khi đổi thuốc sang Nilotinib (Tasigna), TC trở về mức ổn định đến nay.



Biểu đồ 4. BCR/ABL của người bệnh qua các mốc thời gian điều trị

IV. BÀN LUẬN

TKI thế hệ đầu tiên được sử dụng từ năm 1998 và đã cho thấy hiệu quả vượt trôi trên bệnh nhân CML.Đã có những nghiên cứu về tác dụng phụ của thuốc lên khả năng sinh sản của phụ nữ, tuy nhiên vẫn rất giới hạn và đa phần các nghiên cứu được thực nghiệm trên động vật. Khuyến cáo của nhà sản xuất đối với TKIs là tránh dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú. Tỉ lệ phụ nữ mang thai được chẩn đoán CML là 1 trên 100.000 ca mang thai hàng năm [3]. Tỉ lệ thấp như vậy có thể đến từ yếu tố tư vấn của bác sĩ vì các thuốc điều trị đầu tay CML thường có rủi ro gây ra dị tật bẩm sinh cho thai nhi. Các nghiên cứu khác nhau cho thấy việc điều trị CML trong suốt thai kỳ với các phương pháp tách bạch cầu, thuốc hydroxyurea và interferon đạt được những mức độ thành công nhất định [2],[4],[8].

Việc điều trị CML ở phụ nữ mang thai vẫn còn gây nhiều tranh cãi và đặt ra những thách thức đáng kể cho cả bệnh nhân và bác sĩ. Câu hỏi quan trọng cần xem xét là liệu có nên sử dụng các phác đồ này và làm gia tăng nguy cơ sinh con bị dị tật bẩm sinh hay ngừng thuốc và làm cho CML nguy cơ tái phát [5].

Nghiên cứu của Alizadeh và cs (2015) đã theo dõi 7 bệnh nhân CML (mang thai tổng cộng 10 lần) trong 15 năm cho thấy tất cả bệnh nhân đều mang thai ngoài kế hoạch dẫn đến tình trạng vẫn còn dùng TKIs trong những tuần đầu của thai kỳ. Bên cạnh việc tiếp xúc ngắn với TKI trong ba tháng đầu tiên, không có dị tật bẩm sinh. TKI đã bị ngừng theo khuyến nghị của của y văn, để tránh nguy cơ ảnh hưởng quái thai như kết quả của các nghiên cứu chủ yếu trên động vật [3].

Luskin (2018) nhận thấy sự gián đoạn TKI ở bệnh nhân MMR ổn định không ảnh hưởng đến kết quả của bệnh nhân. Ngoài ra, việc ngừng sử dụng TKI ở những bệnh nhân đã đạt lui bệnh rất sâu và kéo dài là an toàn và TKI có thể được dùng trở lại sau khi sinh trong trường hợp mất đáp ứng sinh học phân tử phần lớn (MMR) [6].Tuy nhiên ở người bệnh này chỉ mới ngưng Nilotinib 15 tháng bệnh đã tái phát .Vì sao?Nhìn lại kết quả định lượng BCR/ABL của người bệnh 8/2018 là 0.04% và 4/2019 tăng lên 0.1167% .Đây là dấu hiệu cảnh báo bệnh có xu hướng tái phát nếu ngưng thuốc ,nhưng vì người bệnh có thai nên phải ngưng thuốc.Đồng thời người bệnh cũng phát hiện gen đột biến kháng thuốc (Y326H)- đây là yếu tố không cho phép ngưng thuốc dù bệnh nhân đạt MMR sâu.

V. KẾT LUẬN

Mặc dù đây chỉ là một trường hợp ca lâm sàng phụ nữ đang điều trị TKIs và có thai sinh con an toàn không dị tật.Tuy nhiên đây có phải là thành công thật sự hay không ? Hay là sự thất bại trong tư vấn lúc ban đầu về không được phép mang thai khi đang điều trị TKI hay lên kế hoạch sinh con trong lúc điều trị TKI (trữ trứng ,mang thai hộ ..) hay mang thai sau khi ngưng TKI nếu đạt MMR kéo dài.Từ ca lâm sàng của bệnh nhân này chúng tôi hi vọng chia sẻ thông điệp: điều trị bệnh nhân CML độ tuổi sinh đẻ cần cá thể hóa từng bệnh nhân và tập trung thảo luận với bệnh nhân về vấn đề mang thai khi đang dùng TKI.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Tấn Bỉnh (2016)** Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy. Bệnh lý huyết học lam sàng và điều trị. Nhà xuất bản Y học, 156.
2. **E. Abruzzese, M. Trawinska, A. P. Perrotti, P. De Fabritiis (2014)** "Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy". Mediterranean journal of hematology and infectious diseases, 6 (1), e2014028-e2014028.
3. **H. Alizadeh, H. Jaafar, P. Rajnics, M. I. Khan, B. Kajtár (2015)** "Outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: short report from a single centre". Leukemia research, 39 (1), 47-51.
4. **J. Apperley (2009)** "CML in pregnancy and childhood". Best Pract Res Clin Haematol, 22 (3), 455-74.
5. **M. Conchon, S. Sanabani, I. Bendit, M. Santos, M. Serpa, E. Dorliac-Llacer (2009)** "Two successful pregnancies in a woman with chronic myeloid leukemia exposed to nilotinib during the first trimester of her second pregnancy: case study". Journal of hematology & oncology, 2, 42-42.
6. **M. R. Luskin (2018)** "Chronic myeloid leukemia and pregnancy: patient and partner perspectives". Expert review of hematology, 11 (8), 597-599.
7. **P. A. Pophali, M. M. Patnaik (2016)** "The Role of New Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia". Cancer journal (Sudbury, Mass.), 22 (1), 40-50.
8. **U. Yadav, S. L. Solanki, R. Yadav (2013)** "Chronic myeloid leukemia with pregnancy: Successful management of pregnancy and delivery with hydroxyurea and imatinib continued till delivery". J Cancer Res Ther, 9 (3), 484-6.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ TRUYỀN KHỐI TIỂU CẦU POOL LỌC BẠCH CẦU TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG NĂM 2019

Vũ Thị Lan Anh, Phan Quang Hòa, Đặng Thị Hường, Nguyễn Thị Thảo, Trần Thị Hằng, Bạch Quốc Khánh(*)

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả hiệu quả và phản ứng sớm truyền khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu tại Viện Huyết học – Truyền máu TW năm 2019.

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: can thiệp, đối chứng. 268 bệnh nhân điều trị tại Viện Huyết học –Truyền máu TW có chỉ định truyền khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu, khối tiểu cầu gạn tách từ 1 người cho.

Kết quả nghiên cứu: Hiệu quả truyền khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu (KTCPLBC) có CCI sau 1 giờ tỷ lệ 71,6%, CCI sau 24 giờ của KTCPLBC tỷ lệ 67,9%, so sánh với khối tiểu cầu gạn tách từ 1 người cho (KTCGTTMNC) không có sự khác biệt. Tỷ lệ ngừng chảy máu sau 24 giờ truyền KTCPLBC là 91,1%, KTCGTTMNC có tỷ lệ 93,3%. Các phản ứng sớm khi truyền KTCPLBC chiếm tỷ lệ 2,9%, KTCGTTMNC 2,2% chủ yếu gặp các phản ứng truyền máu ở mức độ nhẹ. Từ kết quả nghiên cứu, hiệu quả và phản ứng khi truyền KTCPLBC so với KTCGTTMNC là như nhau.

Từ khóa: Tiểu cầu, khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu.

SUMMARY

ASSESSMENT OF TRANSFUSION EFFICIENCY OF LEUCOCYTE – DEPLETED POOLED PLATELET CONCENTRATES AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION IN 2019

Objectives: Description of efficiency and adverse reactions for transfusion of leucocyte - depleted pooled platelet concentrates at National Institute of Hematology and Blood Transfusion in 2019.

Method and patients: clinical intervention, controlled. 268 patients treated at National Institute of Hematology and Blood Transfusion, transfusion of leucocyte - depleted pooled platelet concentrates, platelet concentrates by apheresis from single donors.

Results: Transfusion of leucocyte - depleted pooled platelet concentrates with CCI after 1 hour the rate of 71.6%, CCI after 24 hours the rate of 67.9%, The difference compared with platelet concentrates by apheresis from single donors. The rate of stopping bleeding after 24 hours of transfusion of leucocyte - depleted pooled platelet concentrates was 91.1%, the rate of platelet concentrates by apheresis from single donors was 93.3%. Early adverse reactions when transfusion of leucocyte - depleted pooled platelet concentrates accounted for 2.9%, platelet concentrates by apheresis from single donors to 2.2% mainly encountered mild transfusion reactions. From the research results, it was shown that efficacy and adverse reactions when transfusion of leucocyte - depleted pooled platelet concentrates with platelet concentrates by apheresis from single donors were the same.

Keywords: Platelets, leucocyte - depleted pooled platelet concentrates.

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Lan Anh
Email: lananhnihbt4388@gmail.com
Ngày nhận bài: 07/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 10/9/2020
Ngày duyệt bài: 05/10/2020

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 2016, Viện Huyết học – Truyền máu TWđã điều chế được khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu nhằm đáp ứng nhu cầu điều trị cho bệnh nhân, khắc phục các tác dụng không mong muốn do tồn dư bạch cầu. Khối tiểu cầu này đã được sử dụng nhiều tại Viện, để chứng minh hiệu quả trên lâm sàng và an toàn cho người bệnh sau truyền khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu *"Đánh giá hiệu quả truyền khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu tại Viện Huyết học – Truyền máu TW năm 2019"* với hai mục tiêu sau:

1. Mô tả hiệu quả truyền khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu tại Viện Huyết học – Truyền máu TW.

2. Mô tả phản ứng sớm truyền khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu tại Viện Huyết học – Truyền máu TW.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 268 bệnh nhân điều trị tại các khoa lâm sàng Viện Huyết học –Truyền máu TW có chỉ định truyền khối tiểu cầu chia 2 nhóm:

+ Nhóm 1: 134 bệnh nhân truyền KTCPLBC 250ml.

+ Nhóm 2: 134 bệnh nhân truyền KTCGTTMNC 250ml.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ bệnh nhân

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Bệnh mới điều trị bằng truyền khối tiểu cầu khi:

+ Tình trạng xuất huyết do giảm số lượng hoặc chức năng tiểu cầu.

+ Có số lượng tiểu cầu thấp < 10G/L phòng ngừa xuất huyết nội tạng.

+ Có số lượng tiểu cầu thấp < 20 G/L nếu bệnh nhân có các nguy cơ phối hợp gây chảy máu như nhiễm khuẩn, rối loạn đông máu…

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Viện Huyết học- Truyền máu TW từ tháng 3/2019 đến tháng 12/2019.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu can thiệp, đối chứng.
- Lấy mẫu thuận tiện.

2.3.2. Nội dung và các biến số nghiên cứu

b.Thông tin người bệnh: chiều cao, cân nặng, chẩn đoán

- Đánh giá tình trạng xuất huyết trước truyền KTC.

a. Kết quả điều trị bằng truyền khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu

- Xét nghiệm SLTC trước truyền, sau truyền 1 giờ, 24 giờ.

SLTC tăng thêm (G/L) = SLTC sau truyền - SLTC trước truyền

Chỉ số tăng tiểu cầu được điều chỉnh (CCI: corrected count increment) [6].

$$CCI = \frac{(\text{SLTC sau truyền - SLTC trước truyền}) \times \text{diện tích da}}{\text{Số lượng tiểu cầu truyền vào}}$$

+ CCI (sau 1 giờ) > 7,5: truyền tiểu cầu có hiệu quả.

+ CCI (sau 24 giờ) > 4,5: truyền tiểu cầu có hiệu quả.

- Đánh giá tình trạng xuất huyết trên lâm sàng sau 24 giờ.

b. Các phản ứng sớm khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu

- Phản ứng truyền máu sớm xảy ra trong vòng 24 giờ sau khi truyền máu.

2.3.3. Quy trình truyền máu chung

- Quy định về truyền máu theo thông tư 26/2013/TT- BYT.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

- Xử lý phân tích theo phương pháp thống kê y học với phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Mô tả kết quả điều trị truyền ktc pool lọc bạch cầu

3.1.1. Đặc điểm số tiểu cầu trước truyền KTC

Bảng 3. 1: Đặc điểm SL tiểu cầu trước truyền KTC

Lần truyền / SLTC (G/L)trước truyền	Nhóm 1		Nhóm 2	
	n	**%**	**n**	**%**
<10	28	21	34	25,4
10 đến <20	65	48,5	70	52,3
20 đến <50	39	29	29	21,6
50 đến <100	2	1,5	1	0,7
Số lượng TC trung bình	17,3± 10		16,5± 9,4	
Tổng số	**134**	**100**	**134**	**100**

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân truyền nhóm 1có số lượng tiểu cầu < 10G/l chiếm tỷ lệ 21%, từ 10 đến < 20G/l có tỷ lệ 48,5%, SL tiểu cầu từ 20 đến <50 G/L chiếm tỷ lệ 29%. Tỷ lệ nhỏ 1,5% bệnh nhân có tiểu cầu từ 50 đến <100 G/L. Số lượng tiểu cầu trung bình trước truyền 17,3 ±10 G/L.

3.1.2. Đặc điểm xuất huyết trước truyền KTC

Bảng 3.2: Đặc điểm xuất huyết trước truyền KTC

Loại KTC / Vị trí	Nhóm 1		Nhóm 2	
	n	**%**	**n**	**%**
XHDD	85	63,4	64	47,8
XH niêm mạc	10	7,5	32	23,9
XHDD và XH niêm mạc	9	6,8	21	15,6
XH nội tạng	1	0,7	4	3
Không XH	**29**	**21,6**	**13**	**9,7**
Tổng số	**134**	**100**	**134**	**100**

Nhận xét: Xuất huyết dưới da ở nhóm 1 chiếm tỷ lệ 63,5%, nhóm 2 có tỷ lệ 47,8%. XH niêm mạc, XH nội tạng ở nhóm 2 cao hơn nhóm 1 lần lượt là 23,9%, 3%.

3.1.4. Đặc điểm SL tiểu cầu trước và sau truyền KTC

sau 1h, 24h

Bảng 3.3: Đặc điểm SL tiểu cầu trước và sau truyền KTC sau 1h, 24h

Thời điểm / Đặc điểm	n	Trước truyền ($\overline{X}$ ± SD)	Sau truyền 1h ($\overline{X}$ ± SD)	Sau truyền 24h($\overline{X}$ ± SD)
SLTC (G/l) nhóm 1	134	17,3 ± 10	84,8 ± 39,5	65,1 ± 38,5
SLTC (G/l) nhóm 2	134	16,5 ± 9,4	87,5 ± 36,3	67,2 ± 34,8
p		p> 0,05	p> 0,05	p>0,05

Nhận xét: Nhóm 1 có SLTCTB trước truyền 17,3 ± 10 G/L, sau 1 giờ 84,8 ±39,5 G/L, sau 24 giờ 65,1 ± 38,5 G/L. Nhóm 2 có SLTCTB trước truyền 16,5 ± 9,4 G/L, sau 1 giờ 87,5 ± 36,3 G/L, sau 24 giờ 67,2 ± 34,8 G/L.

3.1.5. Hiệu quả truyền TC theo chỉ số CCI sau truyền 1 giờ và 24 giờ

Bảng 3.4: Hiệu quả truyền tiểu cầu theo chỉ số CCI sau 1 giờ và 24 giờ

Chỉ số CCI		Nhóm 1		Nhóm 2		p
		n	%	n	%	
CCI sau 1 giờ	> 7,5	**96**	**71,6**	**102**	**76,2**	> 0,05
	≤ 7,5	38	28,4	32	23,8	
CCI sau 24 giờ	> 4,5	**91**	**67,9**	**95**	**70,9**	> 0,05
	≤ 4,5	43	32,1	39	29,1	
Tổng		**134**	**100**	**134**	**100**	

Nhận xét: Nhóm 1 có chỉ số CCI sau 1 giờ >7,5 chiếm tỷ lệ 71,6%, sau 24 giờ nhóm 1 có tỷ lệ 67,9%, sự khác biệt hiệu quả truyền giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với p> 0,05.

3.1.6. Đặc điểm ngừng xuất huyết sau truyền KTC

Bảng 3.5: Đặc điểm ngừng xuất huyết sau truyền KTC

Loại KTC / Vị trí	Nhóm 1		Nhóm 2	
	n	%	n	%
XHDD	6	4,5	4	3
XH niêm mạc	3	2,2	2	1,5
XHDD và XH niêm mạc	2	1,5	1	0,7
XH nội tạng	1	0,7	2	1,5
Không XH	122	91,1	125	93,3
Tổng số	**134**	**100**	**134**	**100**

Nhận xét: Không xuất huyết ở nhóm 1 tăng lên 91,1%, nhóm 2 là 93,3%.

3.2. Đặc điểm phản ứng sớm của ktc

3.2.1. Đặc điểm phản ứng truyền KTC

Bảng 3.6: Đặc điểm phản ứng truyền KTC

Phản ứng / Loại KTC	n=134	%	p
Nhóm 1	4	2,9	> 0,05
Nhóm 2	3	2,2	

Nhận xét: nhóm 1 có phản ứng là 4 trường hợp chiếm tỷ lệ 2,9%, nhóm 2 có phản ứng chiếm tỷ lệ 2,2%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả điều trị truyền ktc pool lọc bạch cầu

4.1.1. Đặc điểm SLTC của bệnh nhân trước và sau truyền KTC

Kết quả nghiên cứu tương tự với nghiên cứu Bùi Minh Đức (2010), tỷ lệ có chỉ định truyền KTC chủ yếu tập trung vào bệnh nhân

có số lượng dưới 10 G/L là 79,1%, và số lượng tiểu cầu từ 10-20 G/L chiếm tỷ lệ 20,9% [8]. So sánh với kết quả nghiên cứu Đỗ Thị Hiền (2016), tỷ lệ bệnh nhân có số lượng tiểu cầu dưới 10 G/L chiếm 36,88%, tiểu cầu từ 10-20 G/L chiếm 39% [5]. Nhóm bệnh nhân truyền KTC gạn tách từ một người cho có số lượng tiểu cầu < 10G/l chiếm tỷ lệ 25,4%, từ 10 đến < 20G/l có tỷ lệ 52,3%, SL tiểu cầu từ 20 đến <50 G/L chiếm tỷ lệ 21,6%, tiểu cầu từ 50 đến <100 G/L có tỷ lệ 0,7% là các trường hợp truyền khối tiểu cầu để phẫu thuật. Số lượng tiểu cầu trung bình trước truyền 16,5 ±9,4 G/L. Chỉ định truyền KTC chủ yếu bệnh nhân có số lượng tiểu cầu dưới 20 G/L vì nguy cơ xuất huyết niêm mạc, xuất huyết nội tạng, xuất huyết não cao, tỷ lệ xuất huyết tăng lên nếu bệnh nhân có kèm theo sốt, nhiễm trùng…Nhóm 1 sau truyền 1 giờ, sau truyền 24 giờ cho kết quả SLTC trung bình sau truyền 1 giờ tăng thêm 67,5G/l và 24 giờ tăng thêm 47,8 G/l. Nhóm 2 có SLTC trung bình trước truyền 16,5 ± 9,4 G/L, sau truyền 1 giờ 87,5 ± 36,3 G/L, sau truyền 24 giờ 67,2 ± 34,8 G/L. So sánh SLTC tại các thời điểm trước truyền, sau truyền 1 giờ, sau truyền 24 giờ của 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. So sánh với nghiên cứu của Bùi Minh Đức (2010) có SLTC sau truyền KTCGTTMNC 1 giờ tăng thêm 47,1 ± 22,4, sau 24 giờ tăng thêm 32,4 ± 20,1 thấp hơn nghiên cứu này [8]. Nghiên cứu Đỗ Thị Hiền (2016) sau truyền KTCPLBC 1 giờ có SLTC trung bình tăng thêm 34,12 G/L, sau 24 giờ SLTC tăng thêm 30,9 G/L [5], kết quả có sự khác nhau là do hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu là bệnh nhân được truyền KTC lần đầu, chưa hình thành kháng thể kháng tiểu cầu.

4.1.2. Hiệu quả truyền TC theo chỉ số CCI sau truyền 1 giờ và 24 giờ

Hiệu quả truyền nhóm 1 theo chỉ số CCI sau 1 giờ >7,5 chiếm tỷ lệ 71,6%, chỉ số CCI sau 1 giờ nhóm 2 chiếm tỷ lệ 76,2% sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p> 0,05. Chỉ số CCI sau 24 giờ nhóm 1 tỷ lệ 67,9%, nhóm 2 chiếm tỷ lệ 70,9%, sự khác biệt hiệu quả truyền giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với p> 0,05. Kết quả nghiên cứu này tương đương với nghiên cứu của Đỗ Thị Hiền (2016) sau 1 giờ (CCI > 7,5) và sau truyền 24 giờ (CCI > 4,5) lần lượt là 71,43% và 78,57% [5]. Kết quả tương đương so với tác giả Bùi Minh Đức và cộng sự (2008) (79,1% sau truyền 24 giờ) khi nghiên cứu truyền KTCGTTMNC [8]. Từ các nghiên cứu trên cho thấy hiệu quả điều trị của KTCPLBC tương đương với hiệu quả truyền KTCGTTMNC và cải thiện tình trạng xuất huyết trên bệnh nhân.

4.1.3. Đặc điểm xuất huyết trước và sau truyền KTC

Điều chế thành công KTCPLBC đã khắc phục được một số nhược điểm của KTC pool từ máu toàn phần và có số lượng 3.10^{11} tiểu cầu tương đương KTCGTTMNC nên cải thiện tình trạng xuất huyết trên lâm sàng. Sau truyền KTCPLBC 24 giờ, tình trạng xuất huyết dưới da từ 63% giảm còn 4,5%, xuất huyết dưới da kết hợp xuất huyết niêm mạc sau 24 giờ từ 6,8% giảm còn 1,5%, xuất huyết nội tạng không giảm do xuất huyết tiêu hóa trên bệnh lơ xê mi cấp. Tỷ lệ không xuất huyết đạt 91,1% so với thời điểm trước truyền có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. So Sánh hiệu quả sau truyền của KTCGTTMNC tỷ lệ bệnh nhân có xuất huyết dưới da giảm từ 47,8% còn 3%, xuất huyết niêm mạc từ 23,9% giảm còn 1,5%, trường hợp xuất huyết nặng giảm còn 1,5%. Hiệu quả truyền KTCGTTMNC đạt 93,3% bệnh nhân không

xuất huyết. Cả hai nhóm cho hiệu quả trên 90% bệnh nhân không xuất huyết trên lâm sàng. So sánh với nghiên cứu của Phan Quang Hòa (2008) trên KTCGTTMNC có kết quả cao hơn 100% bệnh nhân có ngừng xuất huyết[9], nhưng cao hơn kết quả nghiên cứu của Đỗ Thị Hiền (2016) cho kết quả 88,65% không xuất huyết sau truyền KTCPLBC [5].

4.2. Đặc điểm phản ứng sớm khối tiểu cầu

4.2.1. Đặc điểm phản ứng truyền KTC

Nguyên nhân chủ yếu gây các phản ứng không mong muốn khi truyền khối tiểu cầu gồm có: bạch cầu, cytokin, chất trung gian và gốc tự do. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm 1 có phản ứng là 4 trường hợp chiếm tỷ lệ 2,9%, nhóm 2 có tỷ lệ phản ứng chiếm 2,2%. Tỷ lệ phản ứng khi truyền 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05. So với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Minh Nguyệt (2014) tỷ lệ phản ứng 2,4% trên 540 lượt truyền KTCGTTMNC[10], so với tác giả Phạm Quang Vinh trên 1626 lượt truyền có phản ứng chiếm tỷ lệ 2,83% tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2012 [11].

V. KẾT LUẬN

Hiệu quả truyền KTCPLBC theo chỉ số CCI sau 1 giờ >7,5 chiếm tỷ lệ 71,6%, chỉ số CCI sau 24 giờ của KTCPLBC có tỷ lệ 67,9%. Tỷ lệ ngừng chảy máu sau 24 giờ truyền KTCPLBC là 91,1%. Các phản ứng sớm khi truyền KTCPLBC chiếm tỷ lệ 2,9%, KTCGTTMNC có tỷ lệ phản ứng 2,2% chủ yếu gặp các phản ứng truyền máu ở mức độ nhẹ. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy rằng hiệu quả điều trị và phản ứng khi truyền KTCPLBC với KTCGTTMNC là như nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Trung Phấn (2012),** Truyền máu hiện đại cập nhật và ứng dụng trong điều trị bệnh, NXB Giáo dục Việt Nam, 428 - 434, 532 - 536.
2. **Đỗ Trung Phấn (2006),** Bài giảng huyết học - Truyền máu, NXB Y học, 287 - 395.
3. **Bộ Y tế (2013),** Thông tư 26/2013 về việc hướng dẫn hoạt động Truyền máu, 17 - 27.
4. **Bộ Y tế (2011),** Máu và các sản phẩm máu an toàn, quyển 1, Cho máu an toàn, NXB Lao động, Hà Nội, 30 - 32.
5. **Đỗ Thị Hiền (2016),** Đánh giá các chỉ số hóa sinh của khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu và ứng dụng trong điều trị, Luận văn thạc sỹ khoa học, trường Đại học khoa học tự nhiên.
6. **Joseph D.Sweeney (2013),** Platelet transfusion therapy, AABB Press, 471-486.
7. **Đỗ Mạnh Tuấn (2002),** Nghiên cứu chất lượng và hiệu quả sử dụng của khối tiểu cầu sản xuất bằng máy tách tế bào tự động Cobe - Spectra tại Viện Huyết học - Truyền máu, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa II, Đại học Y Hà Nội.
8. **Bùi Minh Đức và cs (2008),** Nghiên cứu chất lượng và hiệu quả truyền khối tiểu cầu sản xuất trên máy Haemonetics trong điều trị bệnh nhân giảm tiểu cầu nặng, Tạp chí Y học Việt Nam, 373, 512 - 517.
9. **Phan Quang Hòa và cs (2008),** Đánh giá đáp ứng ngừng chảy máu và số lượng tiểu cầu trên bệnh nhân sau truyền khối tiểu cầu từ một người cho tại khoa bệnh máu C7, Đề tài cơ sở Viện HH-TM TW.
10. **Nguyễn Thị Minh Nguyệt và cs (2015),** Nghiên cứu các phản ứng sớm trong truyền khối tiểu cầu trên bệnh nhân khoa H5 Viện Huyết học - Truyền máu TW năm 2014, Kỷ yếu hội nghị khoa học điều dưỡng - kỹ thuật viên lần thứ nhất năm 2015, 23-30.
11. **Phạm Quang Vinh và cs (2012),** Nghiên cứu phản ứng truyền tiểu cầu ở bệnh nhân bệnh máu tại Bệnh viện Bạch Mai trong 2 năm 2011-2012, Tạp chí Y học Việt Nam, 396, 437 - 440.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP CHẤN THƯƠNG TRÊN BỆNH NHÂN HEMOPHILIA A CÓ CHẤT ỨC CHẾ

Nguyễn Hữu Tuấn*, Lê Thị Kim Châu*, Nguyễn Thị Ngọc Minh*, Lê Thị Toàn*, Nguyễn Thị Thanh Trúc*, Trần Thị Ánh Tuyến*, Phạm Thị Kim Vân*, Nguyễn Hồ Thủy Vy*, Nguyễn Công Doanh*

TÓM TẮT

Điều trị bệnh nhân bệnh Hemophilia có chất ức chế vẫn còn nhiều thách thức mặc dù những tiến bộ gần đây như liệu pháp dung nạp miễn dịch và thuốc bắc cầu. Chúng tôi trình bày một trường hợp bệnh Hemophilia A bị chấn thương cần được chăm sóc đặc biệt do các biến chứng trong và sau phẫu thuật liên quan đến chất ức chế. Chúng tôi đề xuất những điểm chính sau đây trong việc điều trị bệnh nhân Hemophilia A có chất ức chế bị chấn thương: cá thể hóa kế hoách điều trị bao gồm đánh giá kịp thời tình trạng chất ức chế và kiểm soát chảy máu chuyên sâu với các thuốc bắc cầu, và phối hợp đa chuyên khoa trong kiểm soát chảy máu chu phẫu và chăm sóc vết thương.

SUMMARY

MANAGEMENT OF HEMOPHILIA A PATIENTS WITH TRAUMA AND INHIBITOR PRESENCE: A CASE REPORT

Management of hemophilia patients with inhibitors is still challenging despite recent advances such as immune tolerance induction therapy and bypassing agents. We present a case of a Hemophilia A patient with trauma who required intensive care due to intra- and postoperative complications related to inhibitor presence. We suggest the following key points in managing hemophilia patients with trauma and inhibitors: a personalized treatment plan consisting of timely assessment of inhibitor status and intensive bleeding control with bypassing agents, and a multidisciplinary approach focusing on perioperative bleeding management and wound care.

**Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Tuấn
Email: nhtuan232@gmail.com
Ngày nhận bài : 12/8/2020
Ngày phản biện khoa học : 20/8/2020
Ngày duyệt bài : 13/10/2020

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc sử dụng các sản phẩm thay thế yếu tố đông máu để điều trị bệnh Hemophilia đã giúp cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Tuy nhiên, điều trị như vậy có khả năng dẫn đến xuất hiện chất ức chế ở nhiều bệnh nhân, làm tăng đáng kể chi phí chăm sóc, cũng như tỷ lệ biến chứng và tử vong của bệnh [1]. Sự xuất hiện của các chất ức chế đặc biệt đáng quan tâm ở những bệnh nhân mắc bệnh Hemophilia bị chấn thương nặng cần phẫu thuật, vì thường làm phức tạp việc kiểm soát mất máu trong phẫu thuật. Vấn đề vẫn còn nhiều thách thức mặc dù những tiến bộ gần đây trong chăm sóc, bao gồm liệu pháp dung nạp miễn dịch và các thuốc bắc cầu như yếu tố VIIa tái tổ hợp hoặc phức hợp prothrombin hoạt hóa (aPCC). Trong báo cáo này, chúng tôi mô tả một trường hợp mắc bệnh Hemophilia A bị chấn thương và có nồng độ chất ức chế cao, cần phẫu thuật lớn và chăm sóc chuyên sâu.

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Một bệnh nhân nam 29 tuổi được đưa vào Khoa Cấp cứu do sưng và đau ở cẳng chân bên trái sau khi bị ngã. Bệnh nhân có tiền căn đã được chẩn đoán mắc bệnh Hemophilia A mức độ trung bình lúc 14 tuổi và đã được điều trị bằng yếu tố VIII có nguồn gốc từ huyết tương hoặc truyền kết tủa lạnh, nhưng chưa ghi nhận có chất ức chế. Khám thực thể khi nhập viện cho thấy hạn chế vận động ở cẳng chân trái do đau và mất cảm giác ở mắt cá chân và bàn chân trái. Hình ảnh X quang cho thấy gãy 1/3 giữa 2 xương cẳng chân. Xét nghiệm ban đầu cho thấy aPTT 111,4 giây và yếu tố VIII 1,64%. Do nghi ngờ hội chứng chèn ép khoang cấp tính, bệnh nhân được phẫu thuật cấp cứu giải áp và cố định xương gãy. Trước phẫu thuật, xét nghiệm Bethesda cổ điển cho thấy nồng độ chất ức chế 2,04 đơn vị Bethesda trên mỗi mililit (BU/ml). Yếu tố VIII liều 60 IU/kg x 2 lần/ngày đã được bổ sung trước phẫu thuật để ngăn ngừa chảy máu. Tuy nhiên, trong quá trình phẫu thuật, bệnh nhân cần truyền 02 đơn vị hồng cầu lắng do mất máu quá nhiều. Chảy máu từ vết thương hở của bệnh nhân vẫn tiếp tục sau phẫu thuật, cần truyền máu khối lượng lớn sau 24 giờ, mặc dù đã cố gắng tăng liều yếu tố VIII lên 100 IU/kg mỗi 12 giờ, dẫn đến sốc giảm thể tích và nhiễm toan chuyển hóa nghiêm trọng (pH = 7.138). Vào thời điểm đó, mức huyết sắc tố của bệnh nhân giảm từ 129g /L xuống 50g /L, và aPTT vẫn kéo dài rõ rệt ở mức 100,8 giây. Do đó, xét nghiệm Bethesda cổ điển lần thứ hai được thực hiện để đánh giá lại chất ức chế yếu tố VIII của bệnh nhân, cho kết quả 20,5 BU / ml. Vì kết quả trên, bệnh nhân được bổ sung một liều bolus 100 đơn vị / kg và thêm hai liều 50 đơn vị / kg aPCC mỗi 12 giờ để kiểm soát chảy máu và 100 IU / kg yếu tố VIII hai lần mỗi ngày để dung nạp miễn dịch (ITI). Tuy nhiên, máu vẫn tiếp tục chảy từ vết thương, và tình trạng thiếu máu cần phải truyền máu không cải thiện 24 giờ sau liều aPCC đầu tiên. Vì lý do này, aPCC được tăng lên 100 đơn vị /kg mỗi 12 giờ và axit tranexamic (0,5 g mỗi 12 giờ) cũng được dùng. Sau bốn liều aPCC như trên, vết thương hết chảy máu và không cần truyền hồng cầu lắng thêm để duy trì mức huyết sắc tố> 100 g / L. aPCC được tiếp tục trong 10 ngày và sau đó giảm dần. Vào ngày 19 sau khi phẫu thuật, quan sát thấy tạo mô hạt trên vết thương, nhưng cũng có thể nhìn thấy các khu vực hoại tử da. Hơn nữa, nuôi cấy dịch vết thương dương tính với Acinetobacter baumanii, bắt buộc phải sử dụng kháng sinh phổ rộng. Để cải thiện quá trình lành vết thương của bệnh nhân, phẫu thuật ghép da và cắt lọc mô hoại tử đã được chỉ định. Để chuẩn bị cho can thiệp ngoại khoa, xét nghiệm Bethesda thứ ba được thực hiện, cho thấy nồng độ chất ức chế 1000 BU/ml. Do vậy, một liều bolus aPCC 200 đơn vị/kg được chỉ được trước phẫu thuật. Không có chảy máu quá mức trong phẫu thuật. Sau đó, bệnh nhân được đặt hệ thống VAC (Vaccum-assisted closure) trong 12 ngày, và khâu vết thương vào ngày 13 phẫu thuật. Đến lúc đó, vết thương của bệnh nhân đã lành hẳn. Bệnh nhân được xuất viện sau gần 60 ngày nhập viện, trải qua ba cuộc phẫu thuật và truyền 48 đơn vị hồng cầu lắng và 03 đơn vị huyết tương tươi đông lạnh.



Hình 1: Hình ảnh X quang cẳng chân trái trước phẫu thuật (A) và tình trạng vết thương ở các giai đoạn khác nhau (B: 24 giờ sau liều aPCC đầu tiên, C: Trước khi ghép da và cắt lọc, D: Một tháng sau khi xuất viện)

IV. BÀN LUẬN

Sự hiện diện của chất ức chế không phải là hiếm ở bệnh nhân Hemophilia A, với tỷ lệ mắc 20-30% trong trường hợp nặng [2], và là một thách thức trong điều trị. Chất ức chế được coi là biến chứng nặng nhất liên quan đến điều trị [2]. Chất ức chế làm giảm đáng kể thời gian bán hủy của các sản phẩm thay thế yếu tố VIII, và do đó cản trở kiểm soát chảy máu, đặc biệt trong các trường hợp xuất huyết nặng hoặc cần phẫu thuật lớn. Tốt nhất, tất cả các bệnh nhân mắc bệnh Hemophilia tiếp xúc lâu với thuốc thay thế yếu tố VIII nên được kiểm tra sự hiện diện của chất ức chế trước khi thực hiện bất kỳ phẫu thuật nào [2], như chúng tôi đã làm ở bệnh nhân của mình. Tuy nhiên trong các tình huống cần phải can thiệp khẩn cấp, có thể không đủ thời gian để thực hiện các xét nghiệm cần thiết để sàng lọc và đo lường chất ức chế như xét nghiệm Bethesda. Trong những trường hợp này, cần chú ý nếu bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị yếu tố VIII sau phẫu thuật [3].

Điều trị chất ức chế bao gồm liệu pháp dung nạp miễn dịch (ITI) và thuốc bắc cầu. ITI có khả năng loại bỏ vĩnh viễn các kháng thể, với tỷ lệ thành công được báo cáo là 60-80% [4, 5]. Đối với những bệnh nhân có chất ức chế hiệu giá thấp (<5 BU / ml) và chảy máu nghiêm trọng, ITI được khuyến cáo nên được bắt đầu càng sớm càng tốt [6]. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng ITI thường mất vài tháng để loại bỏ hiệu quả các kháng thể [5]. Hơn nữa, ITI có thể dẫn đến phản ứng tăng cảm ứng (anamnesis), khi mà nồng độ chất ức chế tăng lên rất nhanh sau khi tiếp xúc với các sản phẩm có yếu tố VIII [4]. Ở bệnh

nhân của chúng tôi, sau liều yếu tố VIII ban đầu, chất ức chế đã tăng lên 20,5 BU / ml. Do đó, sử dụng các thuốc bắc cầu nên được ưu tiên trong các tình huống khẩn cấp. Có hai thuốc bắc cầu thường được sử dụng: aPCC và yếu tố VIIa tái tổ hợp (rFVIIa). aPCC thường được dùng dưới dạng liều bolus, và sau đó 50-100 đơn vị / kg mỗi 6-12 giờ, với liều tối đa hàng ngày là 200 đơn vị / kg [3]. Liều thông thường cho rFVIIa là 90 mcg / kg mỗi 2-3 giờ cho đến khi chảy máu được kiểm soát [3]. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng một liều duy nhất 270 mcg / kg rFVIIa có thể ngăn chặn xuất huyết một cách hiệu quả và an toàn [3]. Tuy nhiên, cả hai tác nhân được đề cập đều không có tỷ lệ thành công 100% [3]. Bệnh nhân của chúng tôi không đáp ứng đầy đủ với aPCC liều ban đầu, cần tăng liều aPCC đến liều tối đa 200 đơn vị / kg mỗi ngày. Trường hợp này nhấn mạnh sự khó đoán và tính thay đổi trong đáp ứng của bệnh nhân đối với các thuốc bắc cầu và cần phải cá thể hóa việc điều trị dựa trên sự theo dõi chặt chẽ tình trạng chảy máu của bệnh nhân, vì không có xét nghiệm nào có thể xác định một cách khách quan hiệu quả của các thuốc này [3]. Bên cạnh thuốc bắc cầu, sử dụng đồng thời các thuốc chống tiêu sợi huyết như axit tranexamic đã được chứng minh là an toàn, hiệu quả trong các trường hợp chảy máu và không liên quan đến tăng nguy cơ huyết khối [7].

Điều trị và theo dõi sau phẫu thuật cho bệnh nhân mắc bệnh máu khó đông nên tập trung vào việc chăm sóc vết thương, vì bệnh Hemophilia đã được chứng minh là làm giảm khả năng lành vết thương, mặc dù chỉ trên mô hình động vật [8]. Các vết thương ở bệnh nhân Hemophilia có thể mất nhiều thời gian hơn để lành, và kết quả là có thể dễ bị nhiễm trùng hơn [9]. Bệnh nhân của chúng tôi cần gần hai tháng để vết thương lành hẳn, với một đợt nhiễm trùng bệnh viện cần sử dụng kháng sinh phổ rộng. Hơn nữa, chảy máu muộn trong giai đoạn hình thành mạch máu cũng là một biến chứng phổ biến và có thể gây nguy hiểm ở những bệnh nhân có chất ức chế [8]. Do đó, kiểm soát chảy máu là vô cùng quan trọng trong suốt thời gian hậu phẫu. Ví dụ, trong phẫu thuật chỉnh hình, các hướng dẫn cho thấy nên sử dụng aPCC hoặc rFVIIa trong vòng 10 - 14 ngày sau khi làm thủ thuật, và không nên dùng thuốc kháng đông để giảm thiểu nguy cơ chảy máu [10]. Các khía cạnh khác của chăm sóc vết thương như hỗ trợ dinh dưỡng hoặc điều trị bệnh đồng thời cũng cần được các bác sĩ xem xét [9].

V. KẾT LUẬN

Với liệu pháp thay thế yếu tố đông máu, ngày nay một bệnh nhân mắc bệnh máu khó đông có thể sống một cuộc sống trọn vẹn. Tuy nhiên, bệnh nhân cũng đồng thời có nguy cơ bị chấn thương lớn và có thể nguy hiểm do sự hiện diện của chất ức chế. Điều trị bệnh nhân Hemophilia chấn thương có chất ức chế có thể cực kỳ phức tạp. Để đạt được kết quả khả quan, chúng tôi đề xuất cần có kế hoạch điều trị cá thể hóa để đánh giá chất ức chế, đánh giá nồng độ chất ức chế trước phẫu thuật, kiểm soát chảy máu chu phẫu và chăm sóc sau phẫu thuật. Vì lý do này, nên phối hợp đa chuyên khoa tập trung vào kiểm soát chảy máu và chăm sóc vết thương để đảm bảo chăm sóc tốt nhất cho nhóm bệnh nhân này

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Walsh CE, Jimenez-Yuste V, Auerswald G, Grancha S.** The burden of inhibitors in haemophilia patients. Thrombosis and haemostasis. 2016;116 Suppl 1:S10-7.
2. **Srivastava A, Brewer AK,** Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2013;19(1):e1-47.
3. **Rocino A, Franchini M, Coppola A.** Treatment and Prevention of Bleeds in Haemophilia Patients with Inhibitors to Factor VIII/IX. J Clin Med. 2017;6(4):46.
4. **Nakar C, Shapiro A.** Hemophilia A with inhibitor: Immune tolerance induction (ITI) in the mirror of time. Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis. 2019;58(5):578-89.
5. **Coppola A,** Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. British journal of haematology. 2010;150(5):515-28.
6. **DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE,** Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2007;13 Suppl 1:1-22.
7. **Tran HT, Sorensen B, Rea CJ, Bjornsen S, Ueland T, Pripp AH, et al**. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2014;20(3):369-75.
8. **Hoffman M, Monroe DM.** Wound healing in haemophilia--breaking the vicious cycle. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2010;16 Suppl 3:13-8.
9. **Rodriguez-Merchan EC.** Surgical wound healing in bleeding disorders. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2012;18(4):487-90.
10. **Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, Mulder K, Rivard GE, St-Louis J, et al.** Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2009;15(1):227-39.

ĐÁNH GIÁ TÌNH HÌNH NHIỄM KHUẨN VÀ ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH TRÊN BỆNH NHÂN HÓA TRỊ LIỆU BỆNH LÝ HUYẾT HỌC TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC NĂM 2019

Nguyễn Thành Nhân[1], Phan Xuân Việt[1]
Phạm Thị Phong Lan[1], Ngô Ngọc Ngân Linh[1]

TÓM TẮT[16]

Đặt vấn đề: Nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV) là một trong những mối quan tâm hàng đầu đối với các cơ sở điều trị y tế. Thống kê cho thấy tỷ lệ NKBV vào khoảng 5-10% ở các nước đã phát triển và khoảng 15-20% ở các nước đang phát triển.[1], [7] Hiện nay, tại các quốc gia đang phát triển, hiện tượng đề kháng kháng sinh (KS) ngày càng nhức nhối và đang có xu hướng trở nên phổ biến, trong đó Việt Nam cũng là một trong những tâm điểm.

Mục tiêu. Đánh giá tình hình nhiễm khuẩn và đề kháng KS trên bệnh nhân hóa trị liệu bệnh lý huyết học tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học (BVTMHH) năm 2019.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu. Tất cả bệnh nhân điều trị hoá trị liệu, tại Khoa Huyết Học Người Lớn 2 - Khoa hóa trị liệu (HTL) liều cao - tại BVTMHH, trong thời gian từ 01/02/2019 đến 30/09/2019.

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Kết quả. Tỷ lệ NKBV là 23.9% trên tổng số 426 ca nhập viện thỏa điều kiện vào nghiên cứu. Trong số tác nhân phân lập được vi khuẩn (VK), VK Gram (-) chiếm ưu thế 86.4%. Tính riêng nhóm tác nhân VK Gram (-) thì Klebsiella spp và E coli là các tác nhân gây bệnh thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ lần lượt là 33.3% và 31.4%. Trong nhóm VK Gram (+), Enterococcus faecium chiếm tỷ lệ cao nhất, 50%. Tỷ lệ vi khuẩn đa kháng trong NKBV là 30.5%. Tỷ lệ đáp ứng điều trị ở bệnh nhân nhiễm khuẩn đa kháng là 70.6%, tỷ lệ tử vong là 29.4%. Tất cả các trường hợp tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi đều do nhiễm vi khuẩn đa kháng diện rộng (XDR).

Kết luận. Tỷ lệ NKBV là 23.9%. Tỷ lệ nhiễm khuẩn đa kháng trên bệnh nhân hóa trị liệu bênh lý huyết học khá cao. Tại BVTMHH, hai tác nhân phổ biến nhiễm khuẩn đa kháng là Klebsiella spp và E. coli. Tỷ lệ thất bại điều trị chiếm hơn ¼ các trường hợp đối với nhiễm khuẩn đa kháng.

[1]*Bệnh viện Truyền máu huyết học.*
Chịu trách nhiệm chính: Ngô Ngọc Ngân Linh
Email: nganlinhnn@yahoo.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 27/9/2020

SUMMARY

EVALUATING INFECTION AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE STATUS IN HEMATOLOGICAL PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY IN BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL IN 2019

Background Hospital-acquired infection (HAI) is one of the top priority concerns of healthcare facilities. Statistically, HAI was approximately 5-10 % and 15-20% in developed and developing countries, respectively [1], [7]. Currently, the antimicrobial resistance crisis is becoming a thorny worldwide health issue, for

which Viet Nam is regarded as a global hot spot.

Objectives: Evaluating infection and antimicrobial resistance status in hematological patients receiving chemotherapy in Blood Transfusion and Hematology Hospital in 2019.

Methods: Cross-sectional study, conducted from February 1st 2019 to September 30th 2019.

Results. Proportion of HAI was 23.9% of totally 426 enrolled participants. The most common recorded pathogens were Gram-negative bacteria, accounting for 86.4%. Among the antimicrobial resistant bacteria group, Klebsiella spp and E. coli were dominant with 33.3% and 31.4% in order. Referring to gram-positive bacteria, a half of these group was Enterococcus faecium. Proportion of antimicrobial resistant bacteria in HAI was 30.5%. In patients with multidrug-resistant infections, the treatment success rate was 70.6% while the mortality rate 29.4%. All the fatal cases related to XDR infection.

Conclusion. Proportion of HAI was 23.9%. There was a significant proportion of antimicrobial resistant infection in patient receiving chemotherapy. Klebsiella spp and E. coli were two species detected as highly resistant to antibiotics. More than a quarter of antimicrobial resistant infection cases unresponded to treatment.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV) là một trong những thách thức rất lớn đối với các cơ sở điều trị y tế. Thống kê cho thấy tỷ lệ NKBV vào khoảng 5-10% ở các nước đã phát triển và khoảng 15-20% ở các nước đang phát triển.[1], [7]. Tại BVTMHH, nhiễm khuẩn được xem là một trong những biến chứng thường gặp và là một trong các nguyên nhân chính gây tử vong trong thời gian hoá trị liệu đặc hiệu đặc biệt là hoá trị liều cao đối với bệnh nhân bệnh lý huyết học ác tính. Nhằm xác định đặc điểm nhiễm khuẩn, tác nhân nhiễm khuẩn, đánh giá tình trạng đề kháng kháng sinh, chúng tôi thực hiện đề tài *"Đánh giá tình hình nhiễm khuẩn và đề kháng KS trên bệnh nhân hóa trị liệu bệnh lý huyết học tại bệnh viện truyền máu huyết học năm 2019"* với các mục tiêu sau:

1. Xác định tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện trên bệnh nhân điều trị hoá trị liệu tại Khoa hóa trị liệu đặc hiệu liều cao, BV TMHH.

2. Xác định tỷ lệ các tác nhân nhiễm khuẩn, tỷ lệ đề kháng kháng sinh.

3. Xác định tỷ lệ VK đa kháng kháng sinh và đánh giá hiệu quả đáp ứng điều trị đối với bệnh nhân nhiễm vi khuẩn đa kháng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Dân số nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân nhập viện điều trị hoá trị liệu tại khoa HTL đặc hiệu liều cao (Khoa Huyết Học Người Lớn 2_HHNL2), BVTMHH trong thời gian từ 01/02/2019 đến 30/09/2019.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân điều trị hoá trị liệu tại Khoa HHNL2, trong thời gian từ 01/02/2019 đến 30/09/2019, có thời gian điều trị tại khoa ≥ 48 giờ.

Tiêu chuẩn loại trừ

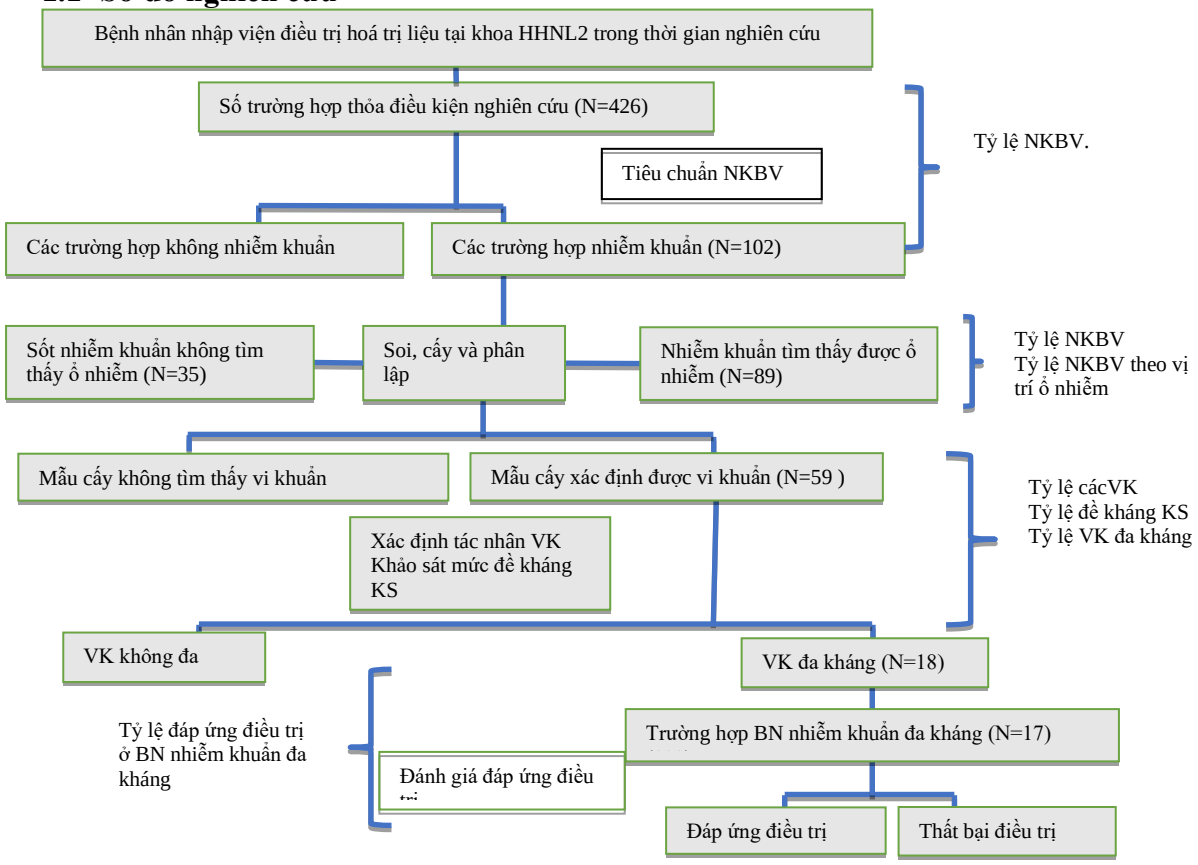
Bệnh nhân không làm đủ các xét nghiệm cơ bản nhất cần thiết theo tiêu chuẩn chẩn đoán NKBV của CDC[5].

2.2 Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang

Các số liệu được thu thập theo bảng thu thập số liệu bao gồm: Đặc điểm bệnh nhân; Nhiễm khuẩn bệnh viện và vị trí nhiễm khuẩn; Loại bệnh phẩm, vi khuẩn phân lập,

kết quả định danh và KS đồ; VK đa kháng (VK đa kháng [MDR], kháng điện rộng [XDR], toàn kháng[PDR]); Bệnh nhân được xác định nhiễm khuẩn đa kháng KS, kết quả điều trị, mô tả chi tiết các trường hợp thất bại điều trị.

1.1 Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 1 Sơ đồ nghiên cứu

(*) Tiêu chuẩn chẩn đoán NKBV theo CDC [5]

(**) Mẫu cấy (+) vi khuẩn được chọn vào nghiên cứu.

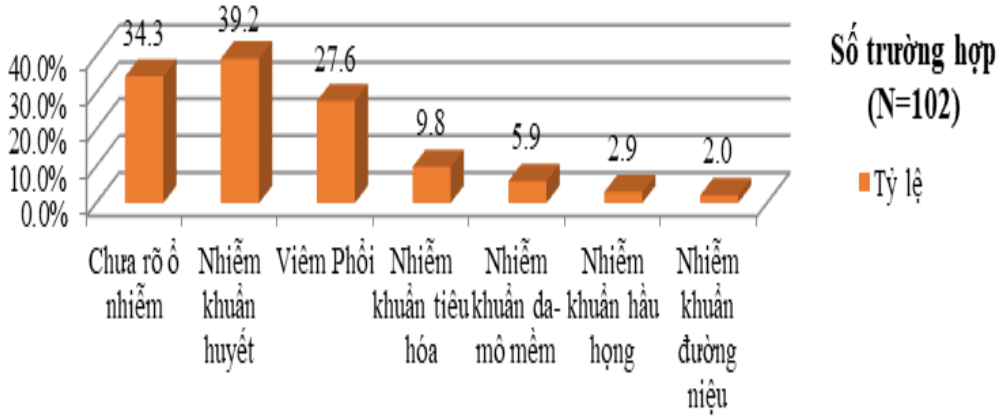
(***) 18 mẫu cấy phát hiện vi khuẩn đa kháng được phân lập từ 17 trường hợp bệnh nhân, trong đó có 1 trường hợp nhiễm khuẩn đa kháng ở 2 vị trí.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Tuổi trung vị là 48 tuổi, lớn nhất là 79 tuổi và nhỏ nhất là 16 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 0.98. Thời gian nằm viện trung bình là 26.92 ± 8.22 ngày. Đặc điểm bệnh nền của nhóm nghiên cứu: bạch cầu cấp dòng tủy chiếm (138/426) 32.4%, kế đến là bạch cầu cấp dòng lympho, chiếm (120/426) 28.2%, đa u tủy và lymphoma chiếm tỷ lệ lần lượt là (67/426) 15.7% và (74/426) 17.4%. Các bệnh khác (loạn sinh tuỷ, xơ tủy…) chỉ chiếm (27/426) 6.3%.

3.2 Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện



Biểu đồ 1 Phân bố vị trí nhiễm khuẩn

Nhận xét: Trong số 426 trường hợp nhập viện đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, tại khoa điều trị hóa trị liệu đặc hiệu, tỷ lệ NKBV là (102/426) 23,9%. Trong 102 trường hợp được chẩn đoán nhiễm khuẩn bệnh viện, (35/102) 34.3% trường hợp sốt nhiễm khuẩn nhưng tầm soát không được ổ nhiễm, 65.7% trường hợp phát hiện thấy ổ nhiễm. Nhiễm khuẩn huyết là vị trí nhiễm khuẩn thường gặp nhất chiếm tỷ lệ (40/102) 39.2%. Các ổ nhiễm khác ít gặp hơn.

3.3 Tác nhân nhiễm khuẩn và sự đề kháng KS

Trong số 59 mẫu cấy tìm thấy tác nhân, vi khuẩn Gram (-) thường gặp hơn, chiếm tỷ lệ (51/59) 86.4%. Còn lại (8/59) 13.6% là tỷ lệ mẫu cấy tìm thấy vi khuẩn Gram (+)

Bảng 1 Tỷ lệ các tác nhân vi khuẩn phân lập được

	Tác nhân VK	Số mẫu phân lập (n)	Tỷ lệ (%)
Vi khuẩn Gram (-)	Klebsiella spp	17	28.8
	E. coli	16	27.1
	P. aeruginosa	7	11.9
	S. maltophilia	5	8.5
	Các VK Gram (-) khác	6	10.2
Vi khuẩn Gram (+)	E. faecium	4	6.8
	Staphylococcus spp	3	5.1
	S. mitis	1	1.6
Tổng (N)		59	100

3.4 Tình trạng đề kháng KS của vi khuẩn

3.4.1.1 Tỷ lệ đề kháng các kháng sinh trong nhóm VK Gram (-)

Bảng 2 Tỷ lệ đề kháng các loại kháng sinh thường gặp của nhóm vi khuẩn Gram (-)

	Klebsiella spp %(n=17)	**E. coli %(n=16)**	**P. aeruginosa %(n=7)**	**S. maltophila %(n=5)**	**Các VK khác % (n=6)**
Amoxiciline-Clavulanate	64.7 (11)	31.3 (5)			33.3 (2)
Ceftazidime	64.7 (11)	25.0 (4)	28.6 (2)	60 (3)	16.7 (1)
Cefepime	58.8 (10)	25.0 (4)	14.3(1)		16.7 (1)
TMP-SMZ	58.8 (10)	25.0 (4)		0 (0)	16.7 (1)
Piperacillin-Tazobactam	58.8 (10)	25.0 (4)	14.3 (1)		16.7 (1)
Ciprofloxacin	52.9 (9)	18.8 (3)	28.6 (2)		0 (0)
Levofloxacin	47.1 (8)	18.8 (3)	28.6 (2)	0 (0)	0 (0)
Imipenem	29.4 (5)	12.5 (2)	0 (0)		0 (0)
Meropenem	29.4 (5)	12.5 (2)	0 (0)		0 (0)
Ertapenem	23.5 (4)	6.3 (1)			0 (0)
Cefoperazone-sulbactam	23.5 (4)	6.3 (1)			16.7 (1)
Tigecycline	0 (0)	0 (0)			0 (0)
Colistin	11.8 (1)	6,3 (1)	0 (0)		0 (0)
Amikacin	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)

Nhận xét: Klebsiella spp có tỷ lệ đề kháng kháng sinh rất cao, ngay cả với nhóm Carbapenem, tỷ lệ đề kháng với Imipenem và Meropenem đều lên đến 29.4%. Tỷ lệ Klebsiella spp kháng với Colistin là 11.3%, chưa ghi nhận chủng đề kháng Tigecyline và Amikacin trên kết quả vi sinh nhận được.

3.4.1.2 Tỷ lệ đề kháng các KS trong nhóm vi khuẩn Gram (+)

Trên Staphylococcus spp, tỷ lệ đề kháng rất cao với Penicillin, Oxacillin và Ciprofloxacin, tỷ lệ MRS là (3/3) 100%, tỷ lệ đề kháng với Vancomycin và Teicoplanin là 33.3%. Chưa ghi nhận trường hợp đề kháng Linezolide. Trên chủng E. faecium, tỷ lệ đề kháng rất cao với Penicillin (75%). Tỷ lệ đề kháng KS với Vancomycin, Teicoplanin và Linezolide đều là (1/4) 25%. (4/4) 100% trường hợp còn nhạy cảm trên KS đồ với Oxacillin.

3.5 Tỷ lệ vi khuẩn đa kháng

Bảng 3 Tỷ lệ vi khuẩn đa kháng trong các mẫu cấy phân lập được tác nhân

	Đa kháng %(n)			**Không đa kháng %(n)**	**Tổng %(n)**
	MDR	XDR	PDR		
Klebsiella spp	15.2 (9)	6.8 (4)	0 (0)	6.8 (4)	28.8 (17)
E. coli	6.8 (4)	1.7 (1)	0 (0)	18.6 (11)	27.1 (16)
Các vi khuẩn khác.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	44.1 (26)	44.1 (26)
Tổng %(n)	**30.5 (18)**			**69.5 (41)**	**100 (59)**

Nhận xét: Trong số 59 mẫu cấy phân lập được tác nhân, vi khuẩn đa kháng chiếm tỷ lệ (18/59) 30.5%. Xét riêng nhóm vi khuẩn đa kháng (n=18), chúng tôi chỉ ghi nhận 2 loài là Klesiella spp và E. coli, trong đó Klesiella spp chiếm phần lớn với tỷ lệ (13/18) 72.2%, E. coli với tỷ lệ (5/18) 27.8%.

3.6 Đáp ứng của điều trị nhiễm trùng đa kháng

Chúng tôi ghi nhận 17 bệnh nhân được xác định nhiễm khuẩn đa kháng KS. Tỷ lệ đáp ứng điều trị nhiễm trùng đa kháng là (12/17) 70.6%, tỷ lệ thất bại điều trị là (5/17) 29.4%. Trong 12 trường hợp nhiễm Klebsiella spp đa kháng, tỷ lệ điều trị thành công (8/12) 66.7%, tỷ lệ thất bại (4/12) 33.3%. Trong 5 trường hợp nhiễm E. coli đa kháng, tỷ lệ điều trị thành công (4/5) 80%, tỷ lệ thất bại (1/5) 20%. Trong 5 trường hợp nhiễm vi khuẩn đa kháng thất bại điều trị (tử vong), (4/5) 80% trường hợp K. pneumoniae, chỉ (1/5) 20% là nhiễm E. coli đa kháng. Cả 5 trường hợp đều có mức độ đề kháng KS diện rộng (XDR). (5/5) 100% trường hợp đều còn nhạy với Amikacin với MIC ghi nhận ≤ 8, thậm chí là MIC ≤ 4. (4/5) 80% trường hợp còn nhạy Colistin. Tất cả bệnh nhân đều được điều chỉnh phối hợp Colistin phù hợp theo kết quả KS đồ, tuy nhiên thời gian thực tế sử dụng Colistin trước khi bệnh nhân diễn tiến nặng và tử vong là khá ngắn (2-4 ngày).

IV. BÀN LUẬN

4.1 Tỷ lệ NKBV và tỷ lệ của các vị trí nhiễm khuẩn trong NKBV

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 2/2019 đến tháng 9/2019, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ NKBV là 23.9% trên tổng số 426 trường hợp. Tỷ lệ NKBV của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu về NKBV của tác giả Nguyễn Thanh Hà (5.6%), tác giả N.V.Hùng (7.8%) [2], [3] và thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Mai Lan (87%) trong 1 nghiên cứu trên 270 bệnh nhi bạch cầu cấp từ 2009-2014 [4]. Điều này là do sự khác biệt về đặc điểm dân số nghiên cứu ở các nghiên cứu khác nhau.

4.2 Tác nhân vi khuẩn

Trong nhóm tác nhân VK Gram (-), nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tác nhân thường gặp nhất là Klebsiella spp, tỷ lệ 33.1% và E. coli, tỷ lệ 31.4%. P. aeruginosa chiếm tỷ lệ thấp hơn, 13.7%. Trong nhóm tác nhân VK Gram (+), nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tác nhân thường gặp là E. faecium, chiếm tỷ lệ 50%, kế đến là Staphylococcus spp chiếm 37.5%.

4.3 Tình hình vi khuẩn đa kháng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ vi khuẩn đa kháng chiếm 30.5%. Xét riêng nhóm VK đa kháng, chúng tôi chỉ gặp hai tác nhân, trong đó chủ yếu là Klebsiella spp đa kháng, tỷ lệ 72.2%, E. coli đa kháng, tỷ lệ 27.8%. Về mức độ đề kháng KS, tỷ lệ Klebsiella spp đa kháng ở nhóm MDR và XDR là 69.2% và 30.8%. Tỷ lệ E coli đa kháng ở nhóm MDR và XDR là 80% và 20%.

4.4 Đánh giá hiệu quả đáp ứng điều trị

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận 5 trường hợp nhiễm vi khuẩn đa kháng thất bại điều trị (tử vong), (4/5) 80% là Klebsiella spp đa kháng và (1/5) 20% là nhiễm E. coli đa kháng. Cả 5 trường hợp đều có mức độ đề kháng KS diện rộng (XDR). Như vậy, nhiễm khuẩn đa kháng diện rộng là một yếu tố quan trọng cho nguy cơ tử vong nhiễm khuẩn đa kháng. Bên cạnh đó, có (4/5) 80% trường hợp còn nhạy Colistin. Dual Carbapenem được sử dụng trước khi bệnh nhân diễn tiến nặng và tử vong chỉ là 2 ngày. Như vậy, việc sử dụng bổ sung hoặc điều chỉnh phác đồ KS đa kháng ở những BN nặng nên được đặt ra sớm hơn.

Chúng tôi ghi nhận 100% trường hợp đều còn nhạy với Amikacin với MIC ghi nhận ≤ 8, thậm chí là MIC ≤ 4. Như vậy mặc dù KS đồ cho kết quả Amikacin nhạy in vitro nhưng về mặt lâm sàng lại không thấy hiệu quả điều trị. Có thể liên quan đến sự không đồng nhất về thuốc thử Amikacin trên xét nghiệm vi sinh so với thuốc sử dụng thực tế, hay sự thất bại có thể đến từ yếu tố nồng độ thuốc chưa đạt đến mục tiêu điều trị. Amikacin là một KS có đặc tính diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ, đặc tính này chỉ được tối ưu hóa khi tỷ lệ nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương so với nồng độ ức chế tối thiểu (Cpeak/MIC) được duy trì ở mức tối ưu 8-10[5]. Vì vậy, nếu có thể theo dõi được nồng độ Amikacin ở những trường hợp này thì việc sử dụng và điều chỉnh Amikacin có thể kịp thời và chính xác hơn.

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện là 23.9%. Vị trí nhiễm khuẩn thường ghi nhận nhất là nhiễm khuẩn huyết, chiếm tỷ lệ 39.2%, kế đến là viêm phổi 27.6%. Phần lớn vi khuẩn Gram (-) có tỷ lệ đề kháng KS cao (43.8-64.7%) với các KS Piperaciline-Tazobactam, Ceftazidime, Cefepime và Ciprofloxacin. Tỷ lệ vi khuẩn đa kháng trong NKBV là 30.5%. Trong nhóm vi khuẩn đa kháng, chúng tôi chỉ ghi nhận 2 loài, trong đó phổ biến là Klebsiella spp đa kháng với tỷ lệ 72.2%, E. coli đa kháng chỉ chiếm 27.8%. 17 bệnh nhân được xác định nhiễm khuẩn đa kháng KS. Tỉ lệ đáp ứng điều trị nhiễm trùng đa kháng là 70.6%, tỷ lệ thất bại điều trị là 29.4%. Các trường hợp thất bại điều trị 80% là nhiễm Klebsiella spp đa kháng.

KIẾN NGHỊ

Cần nâng cao hơn nữa công tác quản lý phòng ngừa nhiễm khuẩn bệnh viện. Liệu pháp xuống thang với phác đồ đa kháng cần cân nhắc trước kết quả KS đồ ở các trường hợp nhiễm khuẩn huyết Gram (-) nghi ngờ đa kháng. Xem xét triển khai định lượng nồng độ Amikacin trong máu để theo dõi nồng độ thuốc trong máu (Therapeutic Drug

Monitoring) nhằm mục tiêu đạt các thông số về PK/PD cá thể hoá tối ưu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Các cơ sở y tế:** Nhiễm khuẩn và kiểm soát nhiễm khuẩn (2015), https://moh.gov.vn/chuong-trinh-muc-tieu-quoc-gia/-/asset_publisher/7ng11fEWgASC/content/cac-co-so-y-te-nhiem-khuan-va-kiem-soat-nhiem-khuan?inheritRedirect=false, ngày truy cập-2020.
2. **Nguyễn Thanh Hà (2005)**, "Nhiễm khuẩn bệnh viện tại 6 BV Phía Nam", Báo cáo Kiểm soát nhiễm khuẩn của Bộ Y tế, Bệnh viện Bạch Mai.
3. **Nguyễn Việt Hùng (2005),** "Tình hình NKBV tại 36 bệnh viện Phía Bắc", Báo cáo Kiểm soát nhiễm khuẩn của Bộ Y tế, Bệnh viện Bạch Mai.
4. **Mai Lan (2009-2014),** "NKBV ở BN nhi sau điều trị Tấn công Bạch cầu cấp tại Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương
5. **Brunton LL Knollmann BC, Hilal-Dandan R. Goodman & Gilman's, (2018.),** The Pharmacological Basis of Therapeutics.. , 13th ed, ed, McGraw-Hill;.
6. **Control Centers for Disease et al. (2014),** "CDC/NHSN surveillance definitions for specific types of infections", pp. 1-24.
7. **World Health Organization (2011),** "Health care-associated infections-fact sheet".

KẾT QUẢ TẠO NGUỒN VÀ ỨNG DỤNG KHỐI BẠCH CẦU HẠT ĐIỀU TRỊ CHO BỆNH NHÂN GIẢM BẠCH CẦU HẠT VÀ NHIỄM KHUẨN NẶNG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW (2017-2020)

Nguyễn Bá Khanh, Trần Ngọc Quế, Lê Xuân Thịnh, Võ Thị Thanh Bình, Bạch Quốc Khánh(*)

TÓM TẮT

Bệnh nhân giảm bạch cầu hạt nhiễm trùng nặng có nguy cơ tử vong cao. Truyền khối bạch cầu hạt giúp khắc phục tạm thời tình trạng nhiễm trùng. **Mục tiêu**: Mô tả một số kết quả tạo nguồn và ứng dụng khối bạch cầu hạt điều trị cho bệnh nhân giảm bạch cầu hạt và nhiễm khuẩn nặng tại Viện HHTMTW. **Đối tượng:** 15 bệnh nhân mắc bệnh máu giảm bạch cầu hạt và nhiễm trùng nặng, 30 khối bạch cầu hạt gạn tách tương ứng. **Phương pháp nghiên cứu:** cắt ngang mô tả, người hiến được lựa chọn, có thể huy động bằng G-CSF+dexamethasone, sau đó gạn tách và điều chế bạch cầu hạt để truyền cho bệnh nhân, đánh giá đáp ứng. **Kết quả**: Thu thập và điều chế được 30 khối bạch cầu hạt từ người hiến với số lượng bạch cầu hạt trung vị/khối là 1,6 x 10^{10}. Ứng dụng truyền bạch cầu hạt đem lại hiệu quả giúp 46,7% bệnh nhân hồi phục, số lượng bạch cầu hạt sau truyền tăng lên và nhiệt độ cơ thể bệnh nhân sau truyền giảm có ý nghĩa thống kê, số lượng bạch cầu hạt truyền vào tỷ lệ thuận với mức độ tăng lên của bạch cầu hạt và khả năng hồi phục về lâm sàng. **Kết luận:** Cần áp dụng khối bạch cầu hạt sớm cho các trường hợp nhiễm trùng nặng giảm bạch cầu hạt đang suy tủy tạm thời và có đáp ứng tốt với điều trị nền.

Từ khóa: gạn tách bạch cầu hạt, bệnh máu, nhiễm khuẩn nặng.

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Bá Khanh
Email: khanhhhtm@gmail.com
Ngày nhận bài: 01/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 04/9/2020
Ngày duyệt bài: 08/10/2020

SUMMARY

RESULTS OF GRANULOCYTE PRODUCTION AND APPLICATION IN TREATMENT FOR NEUTROPENIC PATIENTS WITH SEVERE INFECTION AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION (2017-2020)

Abstracts: Patients with neutropenia and severe infection are at high risk of mortality. Granulocyte transfusion is an effective treatment for infection. **Objective**: to describe some results of production and application of granulocyte for patients with severe infection at National Institute of Hematology and Blood transfusion. **Subjects**: 15 hematological patients and 30 granulocyte packs. **Method**: cross-sectional study, the donors were selected, mobilized by G-CSF+dexamethasone or not, then underwent apheresis, the granulocyte packs were produced and transfused to patients, then response were evaluated. **Results**: There were 30 apheresis granulocyte packs with median neutrophils each pack as 1.61 x 10^{10}. Granulocyte transfusion helped 46,7% of the patients recover; post-transfusion increment of neutrophil and reduction of body temperature were statistically significant, the transfused neutrophils correlated with neutrophil count increment as well as clinical improvement. **Conclusion:** It is necessary to apply granulocyte transfusion for patients with neutropenia and severe infection who have temporary marrow failure and respond well with basal treatment.

Keyword: Granulocyte apheresis, hematological diseases, severe infection

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm bạch cầu hạt là một biến chứng thường gặp ở nhiều nhóm bệnh lý huyết học, đặc biệt là những trường hợp có điều trị hóa chất, ghép tế bào gốc. Khi bạch cầu hạt suy giảm, khả năng phòng vệ của cơ thể cũng bị ảnh hưởng nặng nề, đặc biệt là miễn dịch không đặc hiệu chống vi khuẩn. Rất nhiều bệnh nhân giảm bạch cầu hạt đã tử vong do nhiễm trùng nặng, trong đó phổ biến nhất là viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết. Trong những trường hợp này, việc sử dụng kháng sinh và thuốc kích thích tăng trưởng dòng bạch cầu hạt là biện pháp chủ yếu. Tuy nhiên, nhiều trường hợp bệnh nhân chưa kịp phục hồi bạch cầu hạt và bị nhiễm các loại vi khuẩn đa kháng kháng sinh dẫn đến tổn thương đa phủ tạng rất nặng và tử vong.

Để khắc phục vấn đề nói trên, các trung tâm lớn trên thế giới đã ứng dụng việc truyền khối bạch cầu hạt từ người hiến để hỗ trợ chống nhiễm khuẩn trong giai đoạn chờ phục hồi bạch cầu hạt trung tính. Khối bạch cầu hạt này có thể thu được bằng cách gạn tách từ một người hiến hoặc điều chế từ nhiều đơn vị máu toàn phần của nhiều người hiến. Theo Mastronardi và cs (2019), khối bạch cầu hạt gạn tách từ một người hiến có chất lượng tối thiểu tương đương với khối bạch cầu hạt điều chế từ 20 đơn vị máu toàn phần [1]. Tuy nhiên, khối bạch cầu hạt từ một người hiến được ưu tiên sử dụng vì hạn chế được bất đồng miễn dịch đối với kháng nguyên bạch cầu, đồng thời hiệu suất thường cao hơn so với khối bạch cầu hạt từ máu toàn phần [2]. Viện Huyết học-Truyền máu TW đã bước đầu ứng dụng truyền khối bạch cầu hạt gạn tách từ một người hiến cho một số trường hợp bệnh nhân giảm bạch cầu hạt có nhiễm trùng nặng. Nhờ có kỹ thuật này, tỷ lệ bệnh nhân tử vong do nhiễm khuẩn đã có sự cải thiện đáng kể. Do đó, việc nghiên cứu kết quả ứng dụng khối bạch cầu hạt có ý nghĩa rất quan trọng.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: "Mô tả kết quả tạo nguồn và ứng dụng khối bạch cầu hạt điều trị cho bệnh nhân giảm bạch cầu hạt và nhiễm khuẩn nặng tại Viện HHTMTW".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

15 bệnh nhân mắc bệnh máu có tình trạng nhiễm trùng nặng, kém đáp ứng với điều trị tiêu chuẩn, có chỉ định sử dụng khối bạch cầu hạt.

30 khối bạch cầu hạt gạn tách và ứng dụng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**:** cắt ngang mô tả, theo dõi dọc.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

➢ Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

– Bệnh nhân (theo tiêu chuẩn của Hội nghiên cứu bạch cầu hạt Anh 2016 [3]):

+ Bệnh nhân có tổn thương dòng bạch cầu hạt nguyên phát hoặc sau điều trị (hóa chất, ức chế miễn dịch, ghép).

+ Giảm bạch cầu hạt < 0,5 G/l.

+ Tình trạng nhiễm trùng nặng với biểu hiện lâm sàng, CLS tương ứng: sốt liên tục, HC nhiễm trùng, chỉ số procalcitonin tăng, cấy vi khuẩn/nấm có thể dương tính, đáp ứng kém với tất cả kháng sinh…

+ Nguy cơ tử vong cao.

– Người hiến:

+ Tình nguyện hiến bạch cầu hạt bằng hình thức gạn tách

+ Đảm bảo tiêu chuẩn người hiến máu theo quy định tại thông tư 26/2013/TT-BYT

+ Ưu tiên người cùng nhóm máu, nam giới.

+ Có thể là người hiến tế bào gốc của bệnh nhân.

+ Không bắt buộc phải hòa hợp HLA.

➢ Tiêu chuẩn loại trừ

-Các trường hợp sử dụng khối bạch cầu hạt pool từ nhiều đơn vị máu toàn phần của nhiều người hiến.

2.2.3. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01 năm 2017 đến tháng 8 năm 2020.

2.2.4. Các phương tiện và vật liệu nghiên cứu:

-Hồ sơ bệnh án.

-Kết quả xét nghiệm của các bệnh nhân có chỉ định điều trị bằng bạch cầu hạt, trước và sau điều trị.

-Kết quả xét nghiệm của người hiến bạch cầu hạt.

-Kết quả xét nghiệm của khối bạch cầu hạt.

2.2.5. Các thông số nghiên cứu:

-Đặc điểm chung của bệnh nhân: tuổi, giới, chẩn đoán, nhóm máu;

-Đặc điểm nhiễm trùng của bệnh nhân trước ứng dụng.

-Đặc điểm xét nghiệm người hiến trước gạn tách

-Đặc điểm quá trình gạn tách, khối bạch cầu hạt sau gạn tách, số lần gạn tách.

-Đặc điểm cải thiện nhiễm trùng sau gạn tách.

2.2.6. Các bước tiến hành nghiên cứu và các quy trình ứng dụng trong nghiên cứu:

-Huy động, thu thập, xử lý và cấp phát khối bạch cầu hạt theo quy trình tại Trung tâm Máu Quốc Gia, Viện Huyết học-Truyền máu TW, trong đó:

+ Huy động người hiến bằng G-CSF 5 µg/kg (TDD)+dexamethasone (TM) 4mg, cách 12 giờ trước khi gạn tách.

+ Gạn tách trên hệ thống tự động Spectra Optia

+ Chiếu xạ khối bạch cầu hạt sau thu thập.

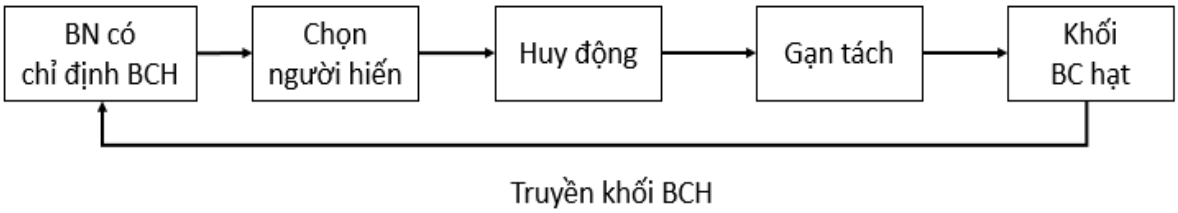
+ Bảo quản trong điều kiện nhiệt độ 20-24°C trong vòng tối đa 24 giờ từ khi gạn tách.

-Sử dụng khối bạch cầu hạt:

+ Truyền khối bạch cầu hạt càng sớm càng tốt.

+ Sử dụng các thuốc chống dị ứng, corticoid hỗ trợ trước và trong truyền.

+ Truyền tốc độ chậm và theo dõi xử trí các tai biến trong quá trình truyền.



Sơ đồ 1. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.7. Tiêu chuẩn đánh giá

➢ Đáp ứng:

- Bệnh nhân giảm/hết sốt
- Các chỉ số nhiễm trùng giảm
- Tiếp tục ổn định khi ngừng hoặc hạ thang kháng sinh
- Bạch cầu hạt có thể phục hồi bình thường.

➢ Không đáp ứng

- Tình trạng nhiễm trùng không cải thiện.
- Chuyển nặng, shock nhiễm khuẩn, tử vong.

2.2.8. Thu thập và xử lý số liệu:

Tính các tỷ lệ %, so sánh các giá trị trung bình bằng thuật toán T-test trên phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm	n	Tỷ lệ%
Chẩn đoán	Suy tủy xương	8	53,3
	Lơ xê mi cấp	4	26,7
	Rối loạn sinh tủy	2	13,3
	U lympho	1	6,7
	Tổng số	15	100
Tình trạng điều trị	Ghép TBG giai đoạn chờ mọc ghép	10	66,7
	Thải ghép	2	13,3
	Điều trị hóa chất	3	20,0
	Tổng số	15	100
Giới tính	Nam	9	60
	Nữ	6	40
	Tổng số	15	100
Tuổi trung bình **X ± SD (min-max)**		15	29,4 ± 16,4 (7-59)
Cân nặng (kg) **X ± SD (min-max)**		15	48,5 ± 12,5 (25-65)

Nhận xét: Bệnh nhân suy tủy xương chiếm chủ yếu trong nhóm nghiên cứu (53,3%). Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 29,4 tuổi, bao gồm cả nhóm bệnh nhân từ người lớn đến trẻ em. Cân nặng trung bình là 48,5 kg.

Bảng 2. Đặc điểm nhiễm trùng của bệnh nhân cần dùng khối bạch cầu hạt

Đặc điểm		n	Tỷ lệ%
Vị trí nhiễm trùng	Máu	13	86,7
	Hô hấp	2	13,3
	Tổng số	15	100
Loại tác nhân nhiễm trùng*	E. Coli	3	20
	Klebsiella	3	20
	Candida	1	6,7

	Không xác định	8	53,3
	Tổng số	15	100
Số lượng bạch cầu hạt (G/l)	< 0,01	9	60
	0,01-0,05	4	26,7
	0,06-0,5	2	13,3
	Tổng số	15	100
Procalcitonin tối đa (ng/ml)	0,5-1,0	3	20
	1,1-10	2	13,3
	10,1-50	6	40
	>50	4	26,7
	Tổng số	15	100

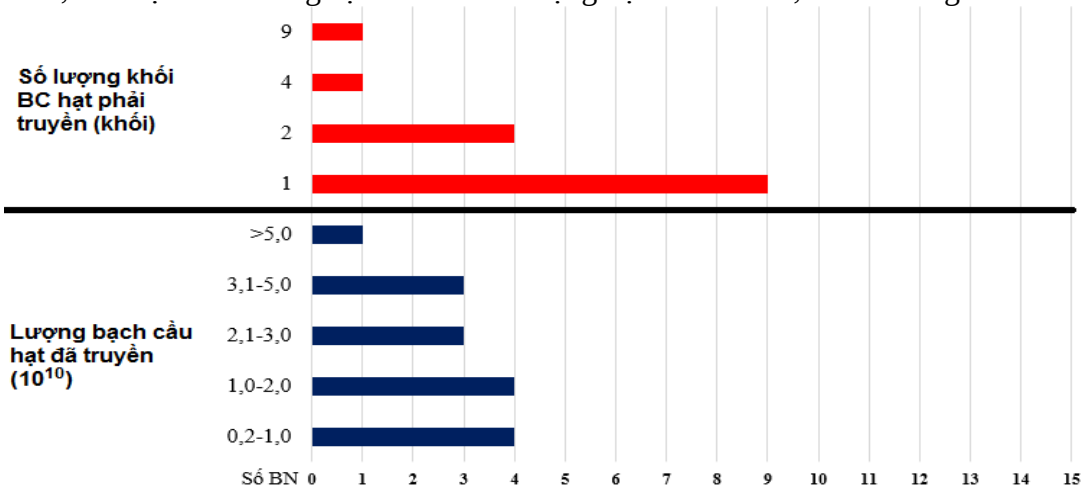
* Các vi khuẩn đều đa kháng kháng sinh

Nhận xét: Có 66,7% số bệnh nhân cần dùng bạch cầu hạt đang tiến hành ghép tế bào gốc. Có tới 86,7% số trường hợp có nhiễm trùng máu, 53,3% số trường hợp không xác định được tác nhân nhiễm trùng. Tất cả bệnh nhân đều giảm bạch cầu hạt, trong đó 60% số trường hợp bạch cầu hạt giảm rất nặng < 0,01 G/l. Có tới 66,7% số bệnh nhân có chỉ số procalcitonin rất cao (>10 ng/ml).

Bảng 3. Đặc điểm khối bạch cầu hạt

Đặc điểm (n=30)	**Kết quả** (Trung vị)	**Tối thiểu**	**Tối đa**
SLBC hạt thu được (10^{10})	1,61	0,12	7,46
V khối BC hạt (ml)	462	100	591
Liều BC hạt (10^{10}/kg cân nặng BN)	0,03	0,01	0,2

Nhận xét: Khối bạch cầu hạt thu được có số lượng bạch cầu hạt trung vị là 1,61 x 10^{10} bạch cầu, liều bạch cầu trung vị tính theo cân nặng bệnh nhân là 0,03 x 10^{10}/kg.



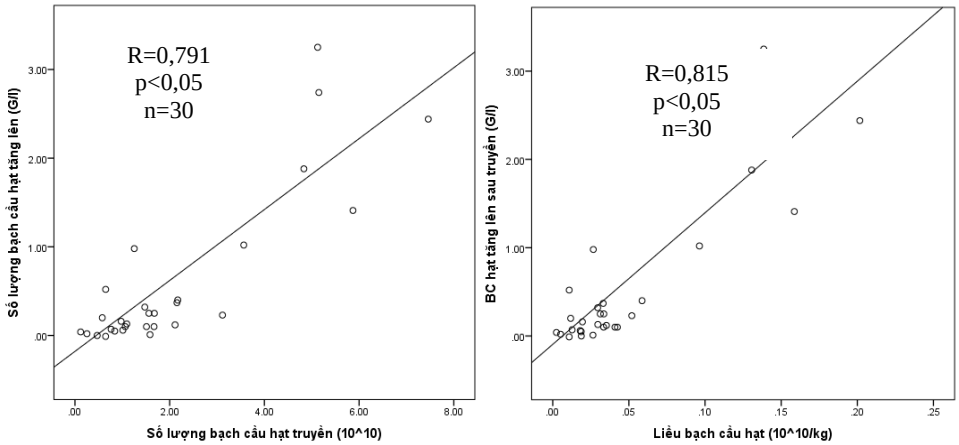
Biểu đồ 2. Lượng bạch cầu hạt sử dụng

Nhận xét: 9/15 trường hợp đều chỉ truyền 1 khối bạch cầu hạt, một số trường hợp đã truyền từ 4 đến 9 khối bạch cầu hạt.

Bảng 4 Sự thay đổi các chỉ số sau truyền bạch cầu hạt 24 giờ

Chỉ số (Trung vị) (Tối thiểu-tối đa)	**Trước truyền BC hạt** **n=30**	**Sau truyền BC hạt** **n=30**	**p**
Số lượng bạch cầu hạt (G/l)	0,01 (0,00-0,74)	0,72 (0,00-3,42)	**<0,05**
Nhiệt độ cơ thể (°C)	40,0 (39-41)	38,0 (37-39)	**<0,05**

Nhận xét: Sau truyền khối bạch cầu hạt 24 giờ, số lượng bạch cầu hạt trung vị tăng lên, mức độ sốt của bệnh nhân giảm có ý nghĩa thống kê (p<0,05).



Biểu đồ 3. Tương quan giữa tăng số lượng bạch cầu hạt với số lượng bạch cầu hạt truyền vào

Nhận xét: Số lượng bạch cầu hạt tăng lên sau truyền tương quan thuận chặt chẽ với số lượng bạch cầu hạt trong túi bạch cầu và liều bạch cầu hạt/cân nặng.

Bảng 5. Kết quả đáp ứng sau khi truyền khối bạch cầu hạt

Đặc điểm bệnh nhân	**n**	**Tỷ lệ %**	**Thời gian sau truyền** (Trung vị) (ngày)		**Tổng lượng bạch cầu hạt truyền** (Trung vị) **(10^{10})**
			Hồi phục	**Tử vong**	
Hồi phục và hết nhiễm trùng	7	46,7	16 (9-59)	-	2,5 (0,8-33,3)
Không hồi phục và tử vong	8	53,3	-	3 (1-9)	1,2 (0,5-4,9)
Tổng	15	100	-		-
p	-				> 0,05

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng và hồi phục là 46,7%, trong đó thời gian hồi phục trung vị sau khi truyền khối bạch cầu hạt là 16 ngày. Những bệnh nhân không đáp ứng thì tử vong trong

thời gian ngắn sau khi truyền bạch cầu hạt. Số lượng bạch cầu hạt của nhóm đã hồi phục cao hơn so với nhóm không hồi phục, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 6. Đặc điểm các trường hợp có hồi phục sau truyền bạch cầu hạt

BN số	Chẩn đoán	Tình trạng khi truyền BCH	Tác nhân nhiễm trùng	Số lần truyền BC hạt (lần)	Tổng số BCH truyền (10^{10})	Thời gian hồi phục sau BCH (ngày)
1	STX	Ghép TBG ngày thứ 2, đang chờ mọc ghép	E.Coli phổi	02	3,75	22
4	STX	Ghép TBG ngày thứ 6, đang chờ mọc ghép	Candida máu	02	0,8	28
6	RLST	Ghép TBG ngày thứ 47, đã mọc ghép, CMV tái hoạt động gây giảm BC hạt	Không xác định	01	1,01	9
8	STX	Ghép TBG ngày thứ 2	Klebsiella máu	02	2,53	12
10	LXM cấp	Thải ghép từ ghép máu dây rốn, ghép TBG lần 2 ngày thứ 5	E.Coli máu	09	33,3	59
11	LXM cấp	Ghép TBG ngày thứ 7	Không xác định	01	5,1	11
15	LXM cấp	Ghép TBG ngày thứ 11	Không xác định	01	2,15	16

Chú thích: BCH: bạch cầu hạt, LXM: lơxêmi, RLST: Rối loạn sinh tủy, STX: Suy tủy xương, TBG: tế bào gốc,

Nhận xét: Các trường hợp đã phục hồi sau truyền bạch cầu hạt đều thuộc nhóm ghép tế bào gốc, đã truyền tế bào gốc và đang chờ mọc ghép. Thời gian bắt đầu phải truyền bạch cầu hạt dao động từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 11 sau truyền TBG. Có 01 trường hợp đã mọc ghép ngày thứ 47 nhưng giảm bạch cầu do biến chứng CMV tái hoạt động và phải ứng dụng khối BCH.

IV. BÀN LUẬN

Theo kết quả quả nghiên cứu, các bệnh nhân đã sử dụng bạch cầu hạt đều mắc những bệnh lý ác tính hoặc mạn tính, trong đó tỷ lệ cao nhất là suy tủy xương 53,3%, lơxêmi cấp 26,7% (bảng 1). Đây đều là những bệnh lý có thể suy giảm dòng bạch cầu hạt nguyên phát hoặc thứ phát (sau điều trị hóa chất) dẫn đến nhiễm trùng nặng và cần sử dụng đến khối bạch cầu hạt. Các bệnh nhân ở độ tuổi trung bình là 29,4 (từ 7 tuổi đến 59 tuổi) (bảng 1). Trong số các bệnh

nhân này có 10 trường hợp đang trong quá trình ghép, còn lại là các trường hợp thải ghép hoặc điều trị khác cũng có tình trạng giảm tế bào máu dẫn đến nhiễm trùng (bảng 1).

Vị trí nhiễm trùng thường gặp nhất trong nhóm bệnh nhân này là nhiễm trùng máu với 86,7% số ca mắc (bảng 2). Một số tác nhân nhiễm trùng đã phân lập được như E. coli, Klebsiella, Candida nhưng có tới 53,3% không tìm ra tác nhân tại thời điểm điều trị (bảng 2). Tuy nhiên, tình trạng nhiễm trùng vẫn được xác định do bạch cầu hạt giảm mạnh (60% số ca không đếm được trên máy tự động), cùng chỉ số procalcitonin tăng rất cao, thậm chí 60% có nồng độ procalcitonin >10 ng/ml (bảng 2). Procalcitonin luôn được coi là yếu tố chỉ điểm nhiễm trùng rất đặc hiệu và tương quan chặt chẽ với mức độ nhiễm trùng [4]. Những trường hợp này đều đã được chỉ định sử dụng kháng sinh phổ rộng và các biện pháp hỗ trợ tối ưu nhưng cải thiện lâm sàng kém, thậm chí ngày càng nặng hơn. Do đó, truyền khối bạch cầu hạt đã được lựa chọn làm biện pháp cứu vãn cuối cùng. Điều này hoàn toàn phù hợp với tiêu chuẩn trên thế giới về ứng dụng lâm sàng của khối bạch cầu hạt [3].

Tất cả 30 người hiến bạch cầu hạt trong nghiên cứu đã trải qua quy trình huy động bằng G-CSF kết hợp dexamethasone trước khi gạn tách 12 giờ. Kết quả huy động cho thấy số lượng bạch cầu trước gạn trung vị là 37,2 G/l (bảng 3). Sau gạn tách, số lượng bạch cầu hạt trung vị trong mỗi khối là 1,6 x 10^{10}/khối. Theo khuyến cáo trên thế giới, lượng bạch cầu hạt tiêu chuẩn là 1 x 10^{10} /khối, do đó kết quả gạn tách nói trên cơ bản đạt yêu cầu ứng dụng [3],[5]. Khi ứng dụng khối bạch cầu hạt đã gạn tách, đa phần các bệnh nhân sử dụng 01 khối bạch cầu hạt (60%) (biểu đồ 1). Tuy nhiên, cũng có nhiều trường hợp phải dùng nhiều hơn, thậm chí tới 9 khối bạch cầu hạt/bệnh nhân (biểu đồ 1). Nghiên cứu của Lee và cs (2019) tại Hàn Quốc đã sử dụng trung vị 4 khối/bệnh nhân, trong đó có ca tối đa là 17 khối bạch cầu hạt [6]. Nhóm nghiên cứu tại Viện Sức khỏe Quốc gia Mỹ (2009) cũng sử dụng trung vị 9 khối bạch cầu hạt/bệnh nhân (2-43 khối) trong đợt điều trị [7].

Lượng bạch cầu hạt được sử dụng cho mỗi ca vì thế cũng đa dạng. Ngoài một số ít ca nhận được lượng dưới chuẩn (< 1 x 10^{10} bạch cầu hạt), còn lại nhiều ca đã được truyền tới 2, 3 và thậm chí trên 5 x 10^{10} bạch cầu hạt (biểu đồ 1). Theo nghiên cứu của Lee và cs (2019), lượng bạch cầu hạt truyền trung vị là 6,0 x 10^{10}, trong đó tối đa lên đến 18 x 10^{10} bạch cầu hạt [6]. Sau khi truyền, số lượng bạch cầu hạt của bệnh nhân tăng lên có ý nghĩa thống kê so với trước truyền (bảng 4). Số lượng bạch cầu hạt trong máu bệnh nhân tương quan thuận với số bạch cầu trong khối bạch cầu hạt hoặc liều bạch cầu hạt/kg cân nặng, trong đó càng truyền nhiều thì bạch cầu hạt càng tăng cao (biểu đồ 2). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Viện Sức khỏe Quốc gia Mỹ [7]. Về mặt lâm sàng cũng thể hiện sự cải thiện rõ rệt khi nhiệt độ cơ thể của bệnh nhân cũng giảm xuống có ý nghĩa thống kê từ trung vị 40°C xuống trung vị 38°C (bảng 4). Như vậy, lượng bạch cầu hạt sử dụng có vai trò rất quan trọng đối với cải thiện tình hình nhiễm trùng. Nhiều tác giả đã nhận thấy số lượng bạch cầu hạt càng cao, thậm chí nên đạt tối thiểu 4 x10^{10} thì hiệu quả chống nhiễm trùng mới thực sự rõ rệt [5],[8]. Tại Trung tâm nghiên cứu ung thư MD Anderson, việc sử dụng liều bạch cầu hạt khá cao 4-10 x 10^{10} giúp 46% số trường hợp nhiễm nấm xâm

nhập Candida hay Aspergillus có đáp ứng tốt, đặc biệt những ca nặng [9],[10].

Tuy vậy, kết quả ứng dụng cuối cùng phụ thuộc nhiều vào tình trạng bệnh lý và điều trị nền của bệnh nhân. Trong nghiên cứu, có 46,7% trường hợp bệnh nhân có đáp ứng với điều trị và hồi phục hết nhiễm trùng trong trung vị 16 ngày (bảng 5). Thời gian bắt đầu phải dùng đến khối bạch cầu hạt chủ yếu là từ ngày thứ 02 đến ngày thứ 11 sau truyền tế bào gốc (bảng 6). Cá biệt có 01 trường hợp đã mọc ghép nhưng đến ngày thứ 47 bạch cầu hạt lại giảm do CMV tái hoạt động và đã hồi phục thành công khi sử dụng bạch cầu hạt (bảng 6). Điều này cho thấy khả năng đáp ứng với điều trị nền có ý nghĩa quyết định đến việc thành công ứng dụng khối bạch cầu hạt và kết quả điều trị chung của bệnh nhân. Ngược lại, những ca đáp ứng kém với điều trị nền thì toàn bộ đều tử vong (bảng 5). Thời gian tử vong của nhóm này cũng rất ngắn từ 1-9 ngày. Số lượng bạch cầu hạt trung vị đã truyền của nhóm có hồi phục cao hơn so với nhóm không hồi phục tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 5). Như vậy, khối bạch cầu hạt không thể giải quyết toàn bộ tình trạng nhiễm trùng của bệnh nhân mà chỉ là bước hỗ trợ ngắn hạn để các phương pháp điều trị nền phát huy tác dụng. Điều này cũng được thể hiện trong hướng dẫn của Hội nghiên cứu bạch cầu hạt Anh (2016), trong đó khuyến cáo chỉ định khối bạch cầu hạt lâm sàng cho các trường hợp có khả năng khôi phục bạch cầu hạt trung tính trong thời gian ngắn [3]. Juan và cs (2017) cũng khẳng định những trường hợp có lợi nhất khi dùng khối bạch cầu hạt là dùng sớm khi nhiễm trùng chưa nặng và có khả năng hồi phục bạch cầu hạt trong tương lai gần [5]. Nghiên cứu tại Viện Sức khỏe Quốc gia Mỹ (2009) thấy rằng những bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn với điều trị nền thì tỷ lệ hồi phục và còn sống sau điều trị truyền bạch cầu hạt là 90-100%, còn những bệnh nhân đáp ứng kém hoặc bệnh tiến triển thì tỷ lệ sống chỉ còn 8-14% [7].

V. KẾT LUẬN

Kết quả huy động, gạn tách và ứng dụng 30 khối bạch cầu hạt điều trị cho 15 bệnh nhân nhiễm trùng nặng giảm bạch cầu hạt tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương đem lại một số kết luận như sau:

+ 30 khối bạch cầu hạt thu thập và điều chế được có số lượng bạch cầu hạt/khối trung vị là 1,61 $x10^{10}$.

+ Truyền khối bạch cầu hạt là một biện pháp điều trị hiệu quả, giúp 46,7% trường hợp bệnh nhân giảm bạch cầu hạt và nhiễm trùng nặng hồi phục.

+ Số lượng bạch cầu hạt truyền vào tỷ lệ thuận với mức độ cải thiện bạch cầu hạt trong cơ thể bệnh nhân và sự cải thiện về lâm sàng.

+ Bệnh nhân có thể truyền khối bạch cầu hạt một lần hoặc nhiều lần đến khi hồi phục và hết biểu hiện nhiễm trùng.

+ Những trường hợp hồi phục hoàn toàn sau truyền bạch cầu hạt thường là những ca có đáp ứng tốt với điều trị nền.

KIẾN NGHỊ

Nên ứng dụng khối bạch cầu hạt cho các trường hợp nhiễm trùng nặng giảm bạch cầu hạt đã kém dáp ứng với các biện pháp điều trị khác để giúp bệnh nhân vượt qua giai đoạn suy tủy tạm thời. Cần nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá hiệu quả ứng dụng cùng các yếu tố ảnh hưởng một cách toàn diện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **R Mastronardi, S Cleophax, S Begué, et al. (2019).** Preparation of pooled granulocytes concentrates from whole blood buffy coats (PGC) as an alternative to apheresis. Transfus Clin Biol, 26, 164-70.
2. **Edwin Massey, Simon Stanworth, Suzy Morton, et al. (2017).** Granulocyte Therapy, Joint UK BTS Professional Advisory Committee.
3. **Granulocyte Working Group (2016).** Clinical Guidelines For The Use Of Granulocyte Transfusions.
4. **Intan Samsudin and Samuel D Vasikaran (2017).** Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. Clin Biochem Rev, 38, 59-68.
5. **Juan Gea-Banacloche (2017)**. Granulocyte Transfusions: A Concise Review for Practitioners. Cytotherapy, 19, 1256-69.
6. **Jong-Mi Lee, Seung Jun Choi, Hoon Seok Kim, et al. (2019**). Analysis of hematologic parameters of donors, patients, and granulocyte concentrates to predict successful granulocyte transfusion. Blood Res, 54, 52-6.
7. **Karen Quillen, Edward Wong, Phillip Scheinberg, et al. (2009)**. Granulocyte transfusions in severe aplastic anemia: an eleven-year experience. haematologica, 94, 1661-8.
8. **Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al. (2015**). Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone treated donors in neutropenic patients with infection. Blood, 126, 2153.
9. **Safdar A, Hanna HA, Boktour M, et al. (2004).** Impact of high-dose granulocyte transfusions in patients with cancer with candidemia: retrospective case-control analysis of 491 episodes of Candida species bloodstream infections. Cancer, 101, 2859-65.
10. **Raad II, Chaftari AM, Al Shuaibi MM, et al. (2013).** Granulocyte transfusions in hematologic malignancy patients with invasive pulmonary aspergillosis: outcomes and complications. Ann Oncol, 24, 1879-9.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SINH HỌC VÀ ĐÁNH GIÁ SƠ BỘ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP TIỀN TỦY BÀO Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU – HUYẾT HỌC

Phan Trúc[1,2,3], Huỳnh Nghĩa[1,2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học, hiệu quả điều trị bạch cầu cấp tiền tuỷ bào ở trẻ em. **Đối tượng:** Tất cả bệnh nhi <16 tuổi nhập viện tại bệnh viện Bệnh viện Truyền máu – Huyết học được chẩn đoán bạch cầu cấp tiền tủy bào trong khoảng thời gian 5/2010 đến 5/2020

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu và tiến cứu.

Kết quả: 31 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu. Tuổi trung vị là 7, nam/nữ là 1,82/1. Thiếu máu, xuất huyết, gan lớn là 3 triệu chứng lâm sàng nổi bật lúc nhập viện. Giảm hemoglobin và tiểu cầu gặp ở tất cả bệnh nhi với đủ mức độ. 38.7% có bạch cầu cao lúc nhập viện tương ứng với phân nhóm nguy cơ cao. Mức bạch cầu trung bình của APL trẻ em cao hơn rõ so với người lớn. Chỉ 16% bệnh nhân thuộc nguy cơ thấp. 64,5% có bất thường trên xét nghiệm đông máu, chủ yếu là kéo dài nhẹ PT. Tăng D-Dimer ở tất cả bệnh nhi. Về các xét nghiệm để chẩn đoán: Các biến thể hình thái không cổ điển tăng cao trong APL trẻ em, tủy đồ và dấu ấn miễn dịch không đủ nhạy để phát hiện 100%. Di truyền tế bào và sinh học phân tử vẫn là tiên quyết trong chẩn đoán. Kiểu điểm gãy bcr3 chiếm 22,6%; cùng với bạch cầu cao, có tương quan chặt với sống còn. Về điều trị: Tất cả bệnh nhân hoàn tất phác đồ tấn công đều đạt hCR. Sau củng cố, 95,6% bệnh nhi đạt mCR và tỷ lệ này là 94,7% sau duy trì. Tử vong sớm (16,1%) là nguyên nhân chính gây thất bại điều trị. 6,5% bệnh nhi tái phát sau thời gian theo dõi trung bình là 42,7 tháng. OS và DFS sau 5 năm lần lượt là 83,9% và 70,1%. Biến chứng nặng chỉ gặp trong giai đoạn tấn công. Nhiễm trùng, tăng men gan vẫn phổ biến trong tất cả thời kỳ. Hội chứng giả u não vẫn còn cao (12,9%) và chưa được chú ý trong thực hành lâm sàng.

Kết luận: APL trẻ em là một đối tượng bệnh học riêng biệt với nhiều đặc điểm lâm sàng, sinh học khác với người lớn, có xu hướng tiên lượng xấu hơn. Tuy vậy, hiệu quả của ATRA-Anthracycline vẫn rất khả quan dù đánh giá tác động lâu dài của trị liệu vẫn còn chưa rõ và tử vong sớm là một thách thức.

Từ khoá: Bạch cầu cấp tiền tuỷ bào, APL, trẻ em, ATRA.

SUMMARY

Introduction: Acute promyelocytic leukemia (APL), is a distinct subtype of acute myeloid leukemia (AML) characterized by a tendency to hemorrhage and excellent response to all-trans retinoic acid (ATRA). In this retrospective study, we aimed to determine the incidence, clinical symptoms, toxicities, and outcome of children with APL in our center.

Material and methods: We retrospectively reviewed the medical records of children (age < 16 years) diagnosed with APL in our pediatric hematology department between May 2010-May 2020.

[1]*Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh.*
[2]*Bệnh viện Truyền máu – Huyết học.*
[3]*Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City*
Chịu trách nhiệm chính: Phan Trúc
Email: drtrucphan@gmail.com
Ngày nhận bài: 31/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 01/9/2020
Ngày duyệt bài: 02/10/2020

Results: Thirty one patients were included in the study. The median age is 7 years, male/female ratio of 1.82/1. Anemia, hemorrhage, hepatomegaly are the prominent clinical symptoms at admission. Low hemoglobin and thrombocytopenia are observed in all pediatric patients with various severity. 38.7% of those had leukocytosis at presentation corresponding to the high-risk subgroup. The average WBC level of APL in children was significantly higher than that of adults. Only 16% of patients are at low-risk. 64.5% of those had abnormal coagulation test, mainly mild prolongation of PT. Increased D-Dimer in all pediatric patients. Atypial variants are elevated in pediatric APL, morpholgy and immunophenotyping are not sensitive enough to detect all cases. Cytogenetics and molecular assays remain critical in the diagnosis. Breakpoint of bcr3 accounts for 22.6%; together with high leukocytes, is strongly correlated with survival. Regarding treatment: All patients who completed the induction regimen achieved hCR. After consolidation, 95.6% of pediatric patients achieved the mCR and this rate was 94.7% after maintenance. Early death (16.1%) was the main cause of treatment failure. 6.5% of children relapsed after a mean follow-up of 42.7 months. 5 year-OS and DFS are 83.9% and 70.1% respectively. Severe complications are only encountered in the induction phase. Infections and elevated liver enzymes remain common in all periods. The pseudotumor cerebri syndrome remains high (12.9%) and has not been noticeable in clinical practice.

Conclusions: Pediatric APL is a distinct entity with many different clinical and biological characteristics from adults, with a tendency to have a worse prognosis. However, the efficacy of ATRA-Anthracycline regiment is still very positive, although assessment of the long-term effects of therapy remains unclear and premature death is a challenge.

Key words: Acute promyelocytic leukemia, APL, children, pediatric, ATRA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dù chỉ khoảng một vài nghìn người được chẩn đoán bạch cầu cấp tiền tủy bào (acute promyelocytic leukemia – APL) mỗi năm trên toàn thế giới, nhưng bệnh lý hiếm gặp này lại trở thành hình mẫu trong tất cả lĩnh vực của y học [7].

Với việc khám phá ra bất thường di truyền trong APL kinh điển là chuyển vị giữa nhiễm sắc thể (NST) số 15 và 17 (t(15;17)(q22;q21)), hệ quả đưa đến hình thành protein tổ hợp (fusion protein) bất thường PML/RARα, một loại thụ thể của retinoid acid nhưng đáp ứng kém với liều sinh lý thông thường, dẫn tới ngưng biệt hóa cũng như tăng sinh tế bào và đề kháng với chết tế bào theo chương trình [7].

Đột phá đến từ sự quan sát khả năng tế bào biệt hoá dưới tác dụng của 13-cis-retinoid acid ở cả in vitro và in vivo tại các nước phương tây. Tuy nhiên, thành công thật sự đến từ Trung Quốc, bắt nguồn từ triết đạo nổi tiếng của Kung fu, các bác sĩ tại bệnh viện Thượng Hải đã ứng dụng ATRA (một đồng phân của 13-cis-retinoid acid) với kết quả ngoạn mục trong điều trị bệnh lý này, chính thức được lưu hành vào 1985 [10].

Cuối cùng là việc khám phá ra vai trò của Arsenic Trioxide (As2O3, ATO) – một loại độc chất có từ thời Hippocrates, với những đặc tính ưu việt hơn như tiêu diệt được tế bào gốc ung thư [3], đi qua được hàng rào máu não [5], và vì vậy hiếm khi xảy ra đề kháng với thuốc. Kỷ nguyên mới ATRA phối hợp ATO có thể sẽ đặt dấu chấm hết của hoá trị trong điều trị bệnh lý ung thư này.

Ở trẻ em, APL là thể bệnh hiếm gặp. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy APL ở trẻ em

có sự biến động rõ rệt giữa các chủng tộc [9]. Về lâm sàng và sinh học, APL trẻ em cũng mang những đặc điểm có tiên lượng xấu hơn như số lượng bạch cầu cao lúc chẩn đoán, biến thể vi hạt của tế bào blast trên hình thái và ưu thế kiểu bản gãy bcr2, bcr3 của PML/RARα [6]. Cho đến nay, việc điều trị APL trẻ em cũng dựa trên phác đồ của người lớn, dù đã có nghiên cứu chỉ ra tỷ lệ tử vong sớm cao hơn cũng như hậu quả độc tính do tích luỹ thuốc tác động mạnh lên bệnh nhi về sau [12]. Vì vậy, một khảo cứu toàn diện về APL trẻ em ở Việt Nam là điều cần thiết để tối ưu hoá chẩn đoán, điều trị và tiên lượng trên nhóm đối tượng này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca, hồi cứu và tiến cứu.

Dân số nghiên cứu: Tất cả bệnh nhi <16 tuổi nhập viện tại bệnh viện Bệnh viện Truyền máu – Huyết được chẩn đoán bạch cầu cấp tiền tủy bào trong khoảng thời gian 05/2010 đến 05/2020.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Thỏa mãn tất cả tiêu chuẩn sau

- Bệnh nhi < 16 tuổi.
- Được chẩn đoán xác định bạch cầu cấp tiền tủy bào dựa vào sinh học phân tử có chuyển đoạn t(15;17) và/hoặc có tổ hợp gen PML/RARα.

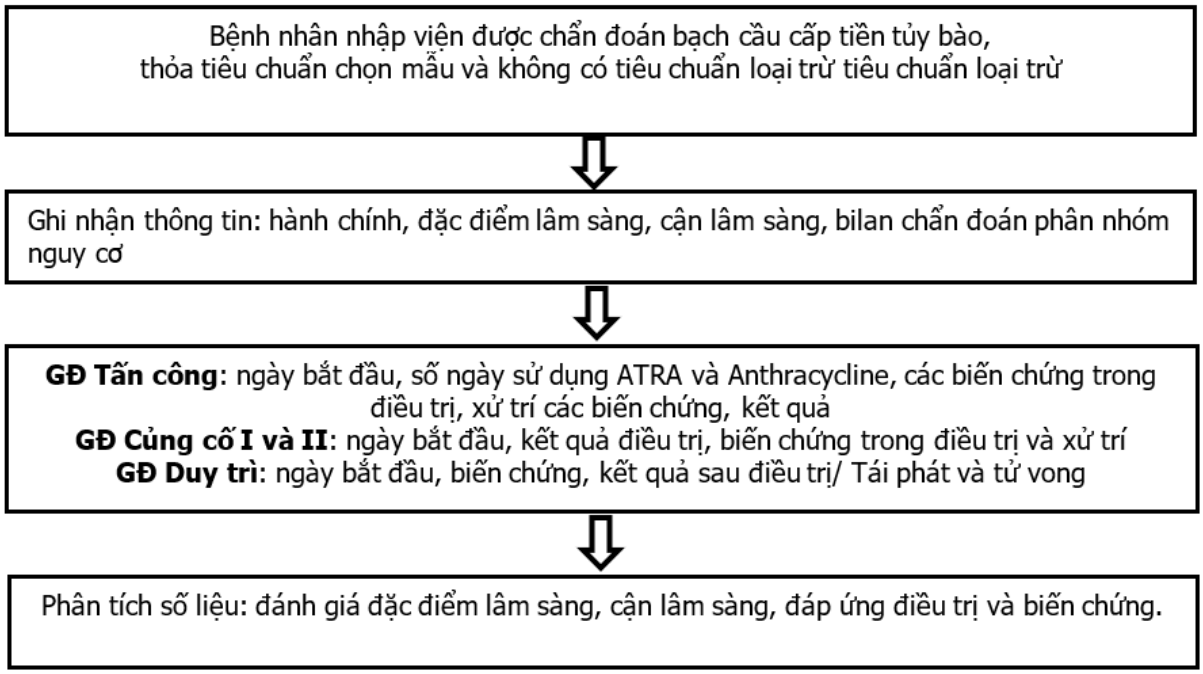
Tiêu chuẩn loại trừ: ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau

- Được chẩn đoán AML-M3 theo tủy đồ nhưng t(15;17) và PML/RARα âm tính.
- Hồ sơ bệnh án không đầy đủ

Phương pháp xử lý số liệu:

- Xử lý số liệu bằng phần mềm Ri386 3.5.1
- Trình bày kết quả của số liệu dưới hình thức bảng và biểu đồ bằng chương trình Excel 2010 và Ri386 3.5.1.

Phương pháp tiến hành nghiên cứu



III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

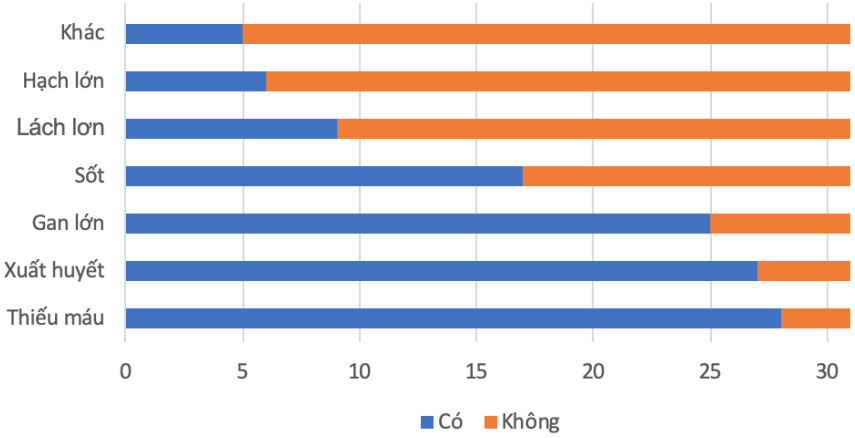
1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Dịch tễ

Mẫu nghiên cứu gồm 31 bệnh nhân. Phân bố độ tuổi có dạng hai đỉnh, một đỉnh tập trung ở giai đoạn 5-6 tuổi và một đỉnh ở giai đoạn 12-13 tuổi. Trung vị trong mẫu nghiên cứu là 7 (3-15) tuổi. Về giới, nam chiếm ưu thế với tỷ lệ nam/nữ là 1.82 (20/11). Xét phân bố theo độ tuổi, ở nhóm trẻ nhỏ, nữ giới ưu thế hơn, trái ngược với nhóm trẻ lớn (p= 0.3972).

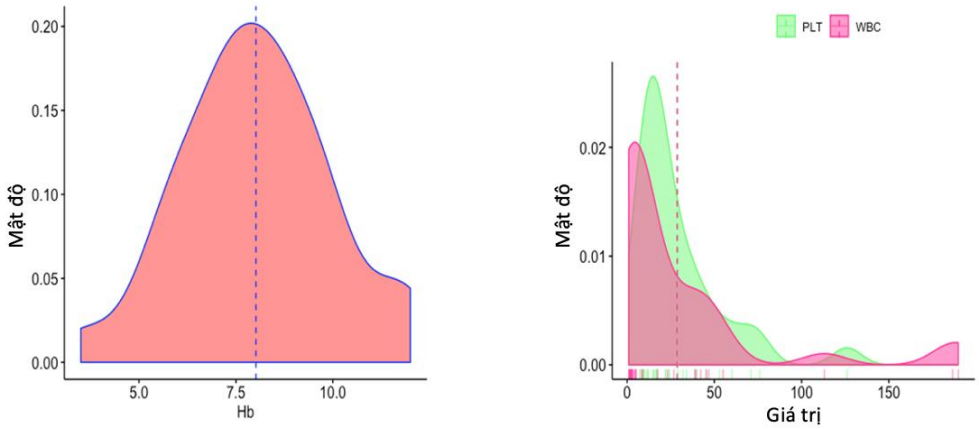
Đặc điểm lâm sàng

Thiếu máu, xuất huyết (tất cả đều ở da và lợi răng, chỉ 1 ca với bối cảnh rong kinh), và gan lớn là ba đặc điểm phổ biến nhất, gặp ở trên 80%. Hơn một nửa (54.7%) có sốt; Lách và hạch lớn chiếm tỷ lệ ít hơn, lần lượt 29% và 19%. Ít hơn 1/5 bệnh nhân có các biểu hiện khác, cụ thể: 3 ca đau bụng, 1 ca đau tai và 1 ca ho tại thời điểm nhập viện.



Biểu đồ 1. Các biểu hiện lâm sàng lúc chẩn đoán

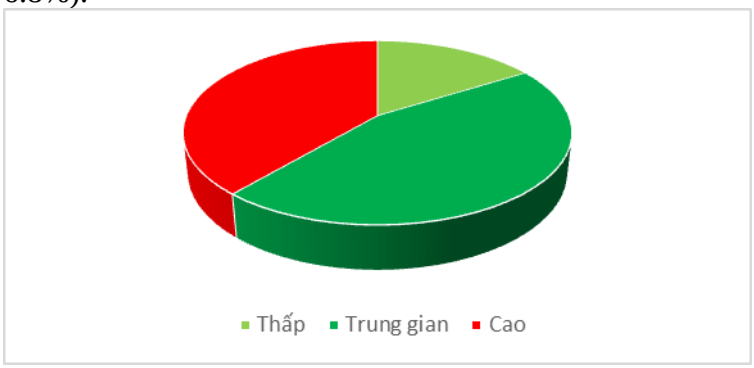
Đặc điểm sinh học



Biểu đồ 2. Nồng độ Hb, số lượng bạch cầu và tiểu cầu lúc nhập viện

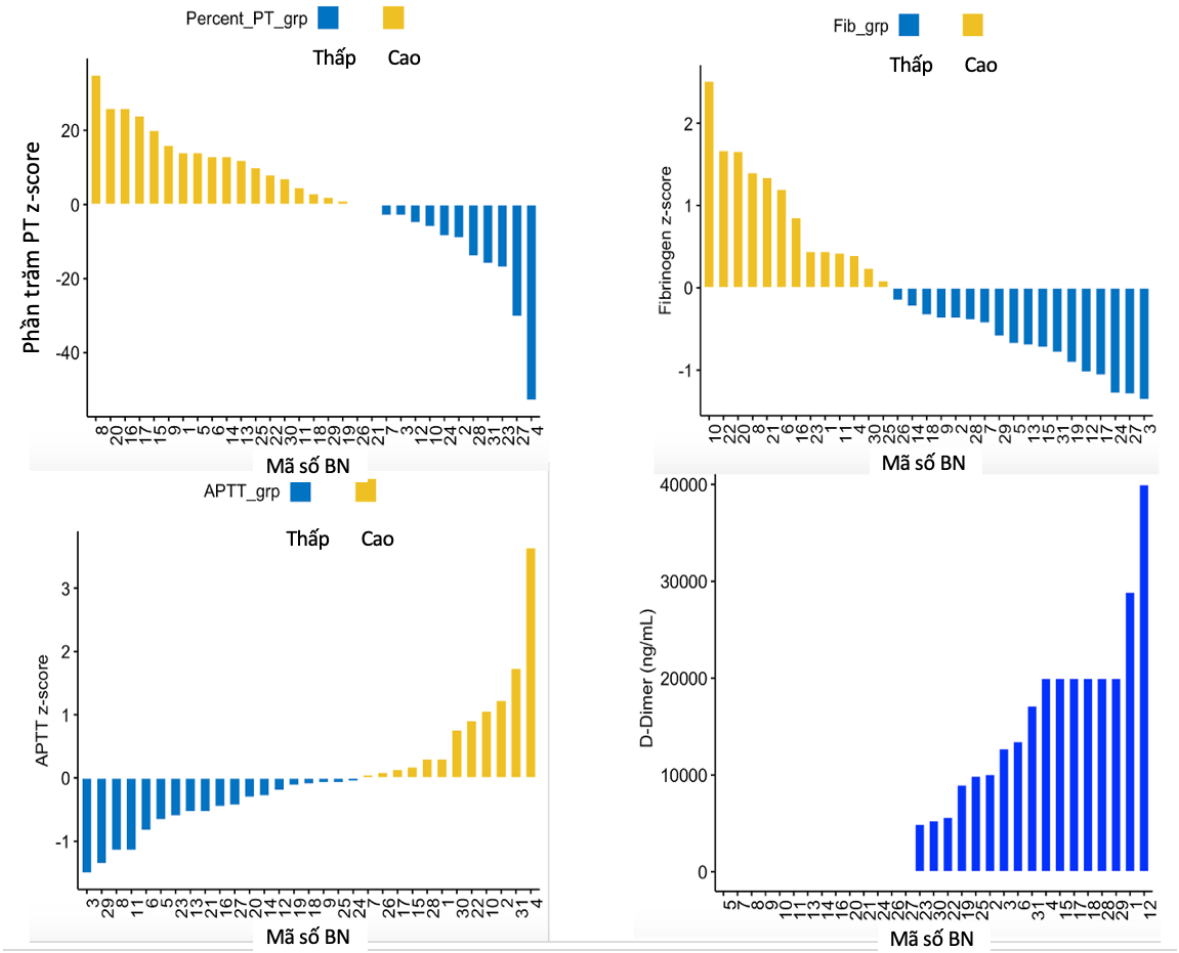
Nồng độ hemoglobin có phân phối gần chuẩn với giá trị trung bình 8.06±1.95 g/dL; Số lượng bạch cầu và tiểu cầu có phân bố trải rộng với trung vị lần lượt là 4.91 (0.92-189.8) K/μL và 17 (7-126) K/μL. Với giá trị bình thường của bạch cầu là 5.2-10 K/μL, có gần một nửa số ca giảm bạch cầu (48.4%) và gần 38.7% có tăng bạch cầu lúc nhập viện. Trái lại,

100% các ca có giảm tiểu cầu (với ngưỡng bình thường là 150-400 K/μL), phần lớn là giảm dưới 100 K/μL (96.8%).



***Biểu đồ 3**. Phân nhóm nguy cơ theo Sanz*

Gần 40% bệnh nhi thuộc nhóm nguy cơ cao lúc nhập viện trong khi chỉ 16% thuộc nhóm nguy cơ thấp. Nhóm trung gian chiếm số lượng cao hơn nhẹ nhóm nguy cơ cao (45%) và cũng là phân nhóm nhiều nhất.



***Biểu đồ 4**. Đặc điểm đông máu thường quy tại thời điểm nhập viện*

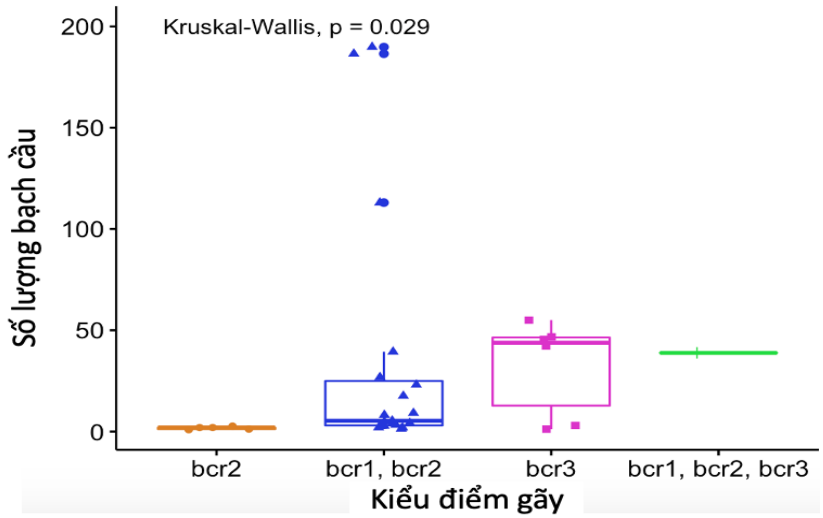
Gần 2/3 bệnh nhân (64.5%) có bất thường một trong các xét nghiệm đông máu thường quy (giảm PT%, kéo dài APTT hoặc giảm Fibrinogen) tại thời điểm nhập viện. Bất thường chính được ghi nhận là sự giảm PT% (kéo dài PT) và giảm Fibrinogen. Kéo dài APTT rất ít được quan sát (hầu hết < 1 độ lệch chuẩn). Có gần 55% bệnh nhân được làm D-Dimer lúc nhập viện, tất cả đều tăng cao (>5000 ng/mL).

Đặc điểm tế bào học và di truyền tế bào:

- Tuỷ đồ: 93,4% trường hợp kết luận phù hợp với APL

- Dấu ấn miễn dịch: Ngoài CD13 và CD33 biểu hiện ở 100% các trường hợp với cường độ mạnh (trung vị 98.5% và 100%), tất cả các dấu ấn còn lại đều không đồng nhất. Dấu ấn non của dòng tuỷ HLA-DR+, CD34+ chiếm ưu thế lần lượt 77,3% và 68,2%.

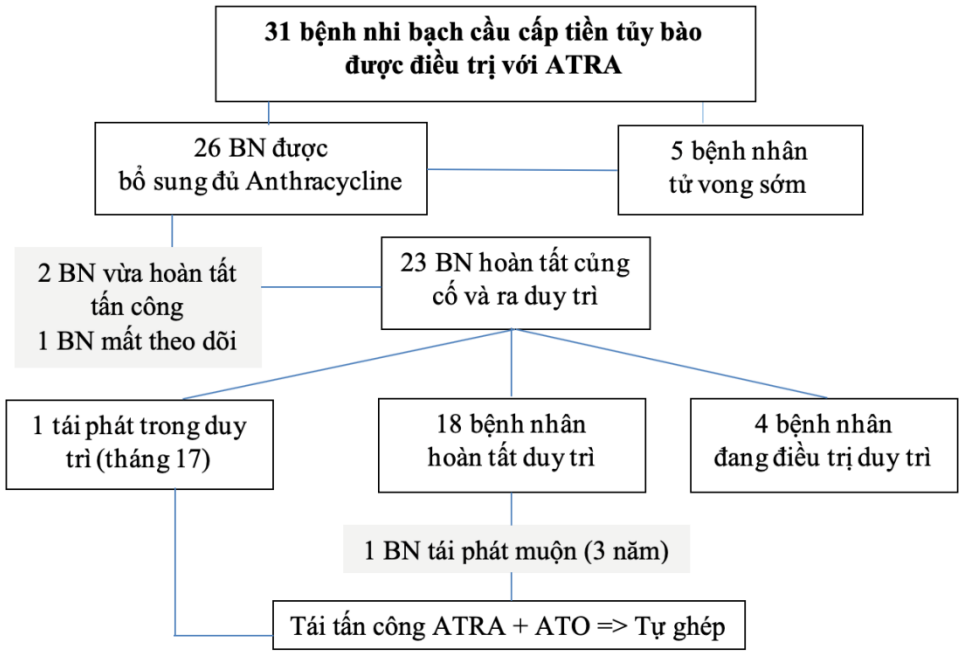
- 93.5% bệnh nhi được thực hiện FISH trong đó ghi nhận tỷ lệ cao số tế bào mang chuyển vị (97%). 54.8% bệnh nhi được làm karyotype lúc nhập viện. Ghi nhận tỷ lệ mang bất thường nhiễm sắc thể khác kèm theo chiếm hơn 1/3 tổng số ca (35.5%).



Biểu đồ 5. Kiểu điểm gãy của PML trong tương quan với số lượng bạch cầu

Gần 2/3 số bệnh nhi (64.5%) có nhiều hơn một điểm gãy trên PML. Theo tỷ lệ từng loại điểm gãy, bcr2 đứng đầu với 80.6%, kế đến là bcr1 (64.5%) và sau cùng là bcr3 với 22.6%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0.029) giữa số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán với kiểu điểm gãy. Trong đó, bệnh nhi có mang kiểu điểm gãy bcr3 có lượng bạch cầu trung vị là 42.2 K/μL so với nhóm không có điểm gãy bcr3 là 4.3 K/μL

2. Đáp ứng điều trị



Sơ đồ 1. *Sơ đồ diễn tiến điều trị bệnh nhân trong nghiên cứu*

Bảng 3. *Các mốc thời gian trong điều trị*

Sự kiện	Số ngày trung bình	Độ lệch chuẩn
Số ngày điều trị tấn công	40.2	10.7
Số ngày điều trị củng cố 1	30.5	4.8
Số ngày điều trị củng cố 2	30.6	7.9
Số ngày từ ATRA đến lúc ra duy trì	126.6	25.9

Giai đoạn tấn công chiếm nhiều thời gian nhất với khoảng 40 ngày. Không có sự khác biệt giữa củng cố 1 và 2, trung bình mất 1 tháng. Tổng cộng cả 3 đợt, bệnh nhân mất khoảng hơn 4 tháng để chuyển sang điều trị duy trì.

Bảng 4. *Kết quả điều trị sau từng giai đoạn*

Giai đoạn	Đáp ứng huyết học	Đáp ứng tế bào học	Tử vong	Tái phát
Sau tấn công (N=31)	26 (83,9%)	21 (67,7%)*	5 (16.1%)**	0
Sau củng cố 1 (N=23)	23 (100%)	23 (100%)	0	0
Sau củng cố 2 (N=23)	23 (100%)	23 (100%)	0	0
Trong duy trì (N=19)			0	1 (5,3%)***
Sau duy trì (N=18)			0	1 (5,6%)***

*Có 5 bệnh nhi được kiểm tra tuỷ vào ngày 14, 22, 25, 26, 35 với số lượng tế bào non lần lượt là 60%, 6%, 7%, 25% và 37%. Cả 5 đều đạt lui bệnh trước khi điều trị củng cố 1.

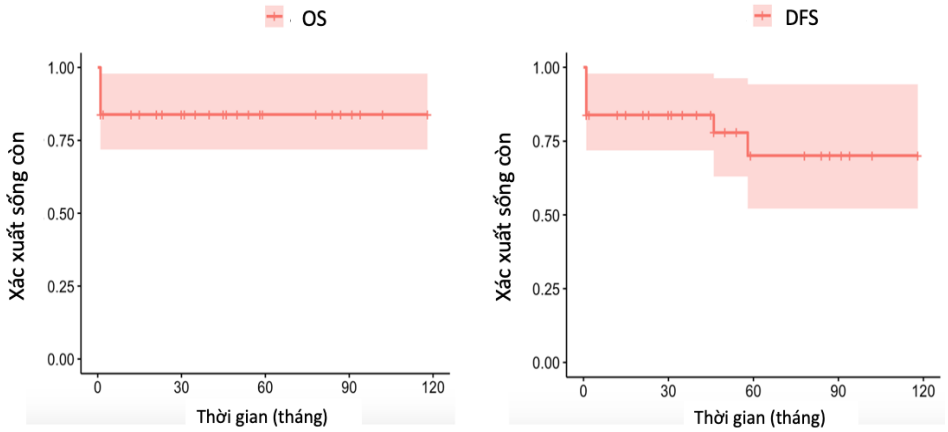
** Đặc điểm chung ở nhóm bệnh nhi tử vong gồm: (1) đều thuộc phân nhóm nguy cơ cao lúc nhập viện với mức bạch cầu trung bình 87.9 K/μL; (2) chưa hoặc khởi động anthracycline muộn. Nguyên nhân tử vong đều có liên quan đến tình trạng bạch cầu cao và điều trị ATRA (DS, tai biến mạch máu não).

*** Một bệnh nhân tái phát muộn (3 năm) và một bệnh nhân tái phát sớm (tháng duy trì 17). Cả hai đều đạt được lui bệnh lần 2 với ATRA phối hợp ATO, củng cố bằng tự ghép. Bệnh nhân tái phát sớm có đặc điểm karyotype phức tạp, hiện diện đồng nhánh dài NST số 17 (i(17)(q10)), đáp ứng chậm với ATRA (ngày 60), tồn lưu tế bào ác tính (RT-PCR dương yếu) sau củng cố 2..

3. Thời gian sống sau điều trị

Thời gian sống không bệnh (DFS) và Thời gian sống toàn bộ (OS)

Với thời gian theo dõi trung vị 40 tháng (1-118 tháng); Sống còn toàn bộ (OS) và sống không bệnh (DFS) ở thời điểm 5 năm lần lượt là 83.9±6.6% (71.9-97.9%) và 70.1±10.6% (52.1-94.2%). Khác biệt về OS gây ra hoàn toàn bởi tử vong sớm trong vòng 1 tháng đầu.



Biểu đồ 6. *OS và DFS của bệnh nhân trong nghiên cứu*

4. Biến chứng và xử trí

Bảng 5. *Các biến chứng trong quá trình điều trị*

Biến chứng	Số ca	Tỷ lệ (%)	Giai đoạn
Sốt (nhiễm trùng)	31	100	Tấn công, củng cố 1&2, duy trì
Hội chứng biệt hoá (DS)*	5	16,1	Tấn công
Hội chứng giả u não (PTC)	4	12,9	Tấn công
Khô da	3	9,7	Tấn công
Nhồi máu não	1	3,2	Tấn công
Xuất huyết não	2	6,5	Tấn công
Tăng men gan	13	72,2	Duy trì

* Đặc điểm chung ở những ca ghi nhận DS theo hồ sơ là hiện tượng tăng bạch cầu sau khi dùng ATRA kèm tổn thương phổi. DS: Differentiation syndrome; PTC: Pseudotumor cerebri

Biến chứng nặng (nhồi máu não, xuất huyết não) và liên quan đến đến ATRA (PTC, DS, khô da) đều chỉ gặp trong giai đoạn tấn công. Nhiễm trùng là biến chứng phổ biến ở trong suốt các pha điều trị. Giai đoạn duy trì chủ yếu tăng men gan không triệu chứng.

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu:

Trong 10 năm, có 31 bệnh nhi thoả tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu. Độ tuổi tập trung ở hai đỉnh với trung vị là 7 tuổi, dao động từ 3 đến 15 tuổi. Điều này phù hợp với nhận định chung về APL trẻ em trên thế giới (1) rất hiếm ca APL được chẩn đoán ở giai đoạn đầu đời, như trong thử nghiệm GIMEMA-AIEOP AIDA-0493, 1/124 trẻ em dưới 2 tuổi, tương tự, chỉ 1/123 trẻ được trong thử nghiệm GIMEMA AIDA-2000 protocol là dưới 12 tháng [9]; (2) độ tuổi chẩn đoán trung bình của APL có sự biến thiên rộng từ 7.2 tuổi trong nghiên cứu German Austrian Swiss đến 15 tuổi trong nghiên cứu European APL, với việc đưa ra mô hình phân bố hai đỉnh trong nghiên cứu của chúng tôi, có lẽ góp phần giải thích cho sự biến thiên rộng này.

Trên toàn bộ mẫu, giới nam chiếm ưu thế trong nghiên cứu chúng tôi với tỷ lệ nam/nữ là 1,82. Tuy nhiên do đặc điểm phân bố độ tuổi hai đỉnh ở trên, chúng tôi phân tích dưới nhóm để kiểm tra sự khác biệt này, kết quả cho thấy sự khác biệt về giới này không có ý nghĩa thống kê. Các nghiên cứu trên thế giới cho kết quả không đồng nhất: tỷ lệ bé gái cao (71%) được báo cáo trong nghiên cứu tại Pháp bởi Botton và cs; bởi Children Cancer Group (CCG) và Pediatric Oncology Group (POG) (60%) và bởi PETHEMA group (59%); mặc dù một số thử nghiệm khác ghi nhận tỷ lệ gần như tương đương giữa hai giới như trong GIMEMA-AIEOP.

2. Đặc điểm lâm sàng, sinh học

Cũng như các loại bạch cầu cấp khác, sự phát triển nhanh của các tế bào ác tính ở giai đoạn non trong tuỷ xương dẫn đến chèn ép sự tạo máu bình thường, bệnh nhi đến viện với các triệu chứng của thiếu máu, xuất huyết kèm sốt (nếu có nhiễm trùng). Nghiên cứu của chúng tôi đã xác nhận tình trạng thiếu máu, xuất huyết có ở hầu hết các ca. Lớn cơ quan là một đặc điểm khác nổi bật ở APL trẻ em, đặc biệt là gan lớn ghi nhận trên siêu âm ở hơn 80% bệnh nhi. Điều này đã được xác nhận qua các nghiên cứu [4].

Mức Hb trung bình chúng tôi thu được là 8.06±1.95 g/dL và trong nghiên cứu nhỏ hơn tại Thổ Nhĩ Kỳ, Hb trung vị là 8.7 g/dL (4.7-13.4) [11]. Giảm tiểu cầu là một đặc điểm gặp ở mọi bệnh nhi APL với trung vị 17 K/μL phân bố từ 7-126 K/μL. Kết quả tương tự trong nghiên cứu AIDA 0493 với số lượng tiểu cầu trung bình là 18 [1]. Nhiều bệnh nhân có mức tiểu cầu >50 K/μL lúc nhập viện nhưng tình trạng xuất huyết tự phát có ở hầu hết bệnh nhi, góp phần cảnh giác vai trò thêm vào của các bất thường đông chảy máu khác có liên quan.

Số lượng bạch cầu có ý nghĩa đặc biệt quan trọng trong APL vì ảnh hưởng đến phân nhóm nguy cơ theo Sanz. Nghiên cứu của chúng tôi đã xác nhận một đặc điểm quan trọng: gần 40% bệnh nhi có bạch cầu >10 K/μL (tương đương nhóm nguy cơ cao)

ở thời điểm nhập viện. Tỷ lệ này chỉ 13,9% ở APL người lớn tại cùng quần thể nghiên cứu bệnh viện Truyền máu Huyết học của tác giả Nguyễn Đặng Quỳnh Anh [11]. Kết quả này cũng hoàn toàn phù hợp với ghi nhận trên thế giới. Ba nghiên cứu nhi khoa lớn nhất đã báo cáo tỷ lệ tăng bạch cầu ở thời điểm vào viện dao động từ 35% đến 48%. Trong cả thử nghiệm GIMEMA-AIEOP, AIDA và European APL 93-2000, xấp xỉ 35% bệnh nhi được phân nhóm nguy cơ cao dựa trên số lượng bạch cầu [1].

Mặc dù bất thường một trong các xét nghiệm đông máu cơ bản là một hiện tượng khá phổ biến ở APL trẻ em: 64.5% trong nghiên cứu của chúng tôi; Chỉ có một bệnh nhân trong nghiên cứu có PT, APTT kéo dài đáng kể; đặc điểm chung của tất cả bệnh nhân còn lại là tình trạng kéo dài nhẹ PT và APTT, giảm nhẹ Fibrinogen và tăng rõ D-Dimer. Mặc dù xuất huyết nặng vẫn là biến chứng gây tử vong đứng đầu [2], điều này phản ánh cơ chế rối loạn đông máu bên dưới của APL phức tạp hơn, và các xét nghiệm đông máu thường quy không nhạy/không đủ để phát hiện. Biến đổi trên xét nghiệm đông máu không tương xứng với tiềm năng xuất huyết trên lâm sàng [14]. Với sự phát hiện mối tương quan chặt chẽ giữa mức bạch cầu và tỷ lệ tử vong cũng như biến chứng đông máu nặng trong APL, vai trò của promyelocyte bất thường trong tương tác với hệ thống tiêu sợi huyết, bộc lộ TF, hệ thống tiền đông, hệ thống viêm, ức chế tiểu cầu đã làm sáng tỏ hơn bức tranh đông máu trong APL

Độ nhạy của tuỷ đồ, karyotype, FISH và RT-PCR trong chẩn đoán APL ở nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 93.4%, 94.1%, 100% và 100%. Đánh giá trên dấu ấn miễn dịch, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả rất khác biệt với kiểu hình miễn dịch của APL người lớn, trong đó quần thể $CD34^-$ $HLADR^-$ chiếm thiểu số, khoảng 70% bệnh nhân có $CD34^+$ và/hoặc HLA^-DR^+. Điều này cho thấy, các biến thể hình thái không cổ điển của M3 của APL trẻ em chiếm tỷ lệ cao.

Một phát hiện quan trọng là sự khác biệt rất lớn về số lượng bạch cầu giữa nhóm kiểu gãy có bcr3 so với nhóm không có bcr3 như trình bày ở biểu đồ 3.9. Các báo cáo cho thấy, kiểu điểm gãy bcr3 có mối liên quan mật thiết đến đột biến FLT3-ITD, một đột biến tăng sinh tế bào, có quan hệ chặt chẽ với tình trạng bạch cầu cao ở quần thể bệnh nhân APL [2].

3. Đặc điểm đáp ứng điều trị và thời gian sống:

Trong số 31 bệnh nhi vào nghiên cứu, 26 (83.9%) bệnh nhi hoàn tất phác đồ tấn công với ATRA phối hợp Anthracyline, tất cả đều đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn (hCR) muộn nhất vào ngày 60. 5 bệnh nhân (16.1%) tử vong sớm trong giai đoạn tấn công. Kết quả này cho thấy hiệu quả rất khả quan của ATRA-Anthracycline trong APL trẻ em. Tuy nhiên, con số này chưa thể so sánh với các kết quả trên thế giới dao động từ 92-97% trong các nghiên cứu PETHEMA, G-A-S, AIEOP-GIMEMA, French. Nguyên nhân làm cho tỷ lệ hCR của chúng tôi thấp hơn đến từ thất bại của việc kiểm soát tử vong sớm.

Có 5 bệnh nhân không đạt được hCR ở lần chọc tuỷ kiểm tra đầu tiên với tỷ lệ tế bào non dao động từ 7-60% tương ứng với ngày kiểm tra từ 14-35 ngày (theo ATRA). Tất cả bệnh nhi sau đó được kiểm tra tuỷ trở lại, và đạt hCR trong thời gian từ ngày 33-60. Điều này xác nhận một đặc điểm đã đưa đến sự

khác biệt trong đánh gía điều trị APL so với các thể khác của AML. Điều trị với ATRA hay ATO trong bạch cầu cấp tiền tủy bào là liệu pháp điều trị nhằm tạo ra sự biệt hóa cho các tiền tủy bào, trở thành những bạch cầu trưởng thành. Quá trình này đòi hỏi thời gian khá dài để có thể phát hiện được sự thay đổi về mặt hình thái hay phân tử. Vì vậy, trong phác đồ điều trị có ATRA, không cần đánh giá tủy đồ ở ngày thứ 14 như trong phác đồ 7+3 điều trị các nhóm bạch cầu cấp dòng tủy khác, có thể nhận diện nhầm những bạch cầu đang biệt hoá dang dở là tế bào non. Xét nghiệm tủy đồ và RT-PCR để đánh giá lui bệnh nên được làm vào khoảng ngày 40-50 của điều trị [8].

4. Đặc điểm về biến chứng và sống còn

Có 5 bệnh nhân (16.1%) tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi. Cả 5 bệnh nhân này đều tử vong trong giai đoạn sớm của điều trị tấn công, và là nguyên nhân duy nhất gây thất bại điều trị ở giai đoạn này. 2 do xuất huyết, 1 do nhồi máu não, 1 nhiễm trùng nặng và 1 bệnh nhân tử vong do hội chứng biệt hoá nặng. Đặc điểm chung là bạch cầu cao lúc nhập viện, giá trị trung bình 87.9 K/μL. Tỷ lệ tử vong sớm trong APL nói chung dao động từ 10-20% [1]. Chúng tôi ghi nhận có mối liên quan rõ trong việc chậm hoặc không khởi động anthracycline trong các ca tử vong ở nghiên cứu. Chúng tôi đề xuất việc chấp nhận nguy cơ của hoá trị liệu trong bối cảnh cân nhắc giữa sống còn và tai biến.

Chúng tôi ghi nhận được tỷ lệ 12.9% bệnh nhi có nghi ngờ hội chứng PTC với biểu hiện lâm sàng đau đầu kéo dài, buồn nôn, nôn và không xác định bất cứ tổn thương não trên các xét nghiệm hình ảnh học. Tỷ lệ này phù hợp với các báo cáo về PTC ở APL trẻ em từ 8% trong nghiên cứu GIMEMA-AIEOPAIDA, đến 16% trong thử nghiệm APL93. Tỷ lệ này cao hơn hẳn ở APL người lớn, theo ghi nhận chỉ khoảng 1.7% [13]. Đây là nguyên nhân ATRA được giảm liều gần một nửa khi áp dụng cho trẻ em.

Với 5 ca ghi nhận theo dõi DS, khi hồi cứu lại, chúng tôi nhận thấy chỉ 1 ca thoả mãn tiêu chuẩn. Các trường hợp còn lại đều nghi ngờ dựa trên hiện tượng sốt và tăng bạch cầu trong lúc điều trị với ATRA – một hiện tượng phổ biến trong điều trị ATRA [15]. Vì vậy, tỷ lệ thật sự của hội chứng biệt hoá ở APL trẻ em chưa được xác định chính xác trong nghiên cứu này.

Bệnh nhân tái phát sớm ở tháng duy trì thứ 17 có đặc điểm karyotype phức tạp, đặc biệt là sự hiện diện của đồng nhiễm sắc thể số 17 (iso(17q)). Mặc dù các bất thường nhiễm sắc thể khác đi kèm trong APL vẫn là chủ đề gây tranh cãi, đã có các báo cáo ca về việc iso(17q) đi kèm với t(15;17): Mô tả đầu tiên của Daniel Shepshelovich và cs [1] năm 2015 ở trường hợp bệnh nhân nữ 53 tuổi có chuyển vị ẩn PML/RARA và iso(17q), bệnh nhân không đáp ứng với hoá trị liệu, chuyển điều trị ATRA+ATO cho lui bệnh hoàn toàn. Báo cáo thứ hai tương tự của Yuting Tang và cs [13] ở một bệnh nhân nam 21 tuổi. Thông tin này có thể mở ra việc đánh gia vai trò của bất thường nhiễm sắc thể đi kèm trong APL trẻ em/ người lớn.

V. KẾT LUẬN

APL trẻ em là một đối tượng bệnh học riêng biệt với nhiều đặc điểm lâm sàng, sinh học khác với người lớn, có xu hướng tiên lượng xấu hơn. Tuy vậy, hiệu quả của

ATRA-Anthracycline vẫn rất khả quan dù đánh giá tác động lâu dài của trị liệu vẫn còn chưa rõ và tử vong sớm là một thách thức.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Adès L., Guerci A., Raffoux E., Sanz M., Chevallier P., et al. (2010),** "Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience". Blood, 115 (9), pp. 1690-6.
2. **A Giusppe (2012)**, "Coagulopathy in APL: a step forward?". Blood, 120, pp. 4-6.
3. **Ablain Julien, de The Hugues (2011),** "Revisiting the differentiation paradigm in acute promyelocytic leukemia". Blood, 117 (22), pp. 5795.
4. **Aksu T (2018),** "ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA IN CHILDREN: A SINGLE CENTRE EXPERIENCE FROM TURKEY". Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, 10 (1).
5. **Au Wing-Yan, Tam Sidney, Fong Bonnie M., Kwong Yok-Lam (2006),** "Elemental arsenic entered the cerebrospinal fluid during oral arsenic trioxide treatment of meningeal relapse of acute promyelocytic leukemia". Blood, 107 (7), pp. 3012.
6. **Gregory J Feusner J. (2009),** "Acute promyelocytic leukemia in childhood". Curr. Oncol. Rep., 11 (6), pp. 439–445.
7. **Lo-Coco F., Cicconi L. (2011),** "History of acute promyelocytic leukemia: a tale of endless revolution". Mediterr J Hematol Infect Dis, 3 (1), pp. e2011067.
8. **MA Sanz (2006),** "Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia". Hematology, pp. 147-155.
9. **Testi AM Biondi A, Lo Coco F (2005),** "GIMEMA-AIEOP AIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children". Blood, 106, pp. 447-453.
10. **Wang Zhen-Yi, Chen Zhu (2008),** "Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable". Blood, 111 (5), pp. 2505.
11. **Wikipedia contributors. (2020 April 11). .** Retrieved 10:30, July 4, 2020, from Kell antigen system. 2020; Available from: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Kell_antigen_system&oldid=950248925.
12. **X Zhang L and Zhu (2012),** "Epidemiology, diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia in children: the experience in China". Mediterr J Haematol Infect Dis, 4 (1).
13. **Abel A. S., Brace J. R., McKinney A. M., Friedman D. I., Smith S. D., et al. (2014),** "Effect of patient positioning on cerebrospinal fluid opening pressure". J Neuroophthalmol, 34 (3), pp. 218-22.
14. **Armbrust K. R., Kosmorsky G. S., Lee M. S., Friedman D. I. (2014),** "A pain in the eye". Surv Ophthalmol, 59 (4), pp. 474-7.
15. **Jiang Guo-sheng, Tang Tian-hua, Bi Ke-hong, Zhang Yu-kun, Ren Hai-quan, et al. (2003),** "Cytokine secretion in patients with acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid". Chinese Journal of Cancer Research, 15 (1), pp. 33-37.

MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SINH HỌC VÀ ĐÁNH GIÁ SƠ BỘ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN BẠCH CẦU CẤP DƯỚI 1 TUỔI TỪ 2014 – 2019 TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC TP. HCM

Huỳnh Nghĩa*, Đặng Quốc Nhi, Quảng Trọng Nhân**, Nguyễn Ngọc Phương Hoa**, Cao Thị Lộc**, Đinh Gia Khánh**.**

TÓM TẮT

Mục tiêu: mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học và đánh giá sơ bộ hiệu quả điều trị ở bệnh nhân bạch cầu cấp dưới 1 tuổi

Đối tượng: Tất cả bệnh nhân < 1 tuổi nhập viện tại Bệnh viện Truyền máu – Huyết học được chẩn đoán bạch cầu cấp trong khoảng thời gian 01/2014 đến 06/2019

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu mô tả hàng loạt ca

Kết quả: 22 bệnh nhân (BN) thoả tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu (NC). Tuổi trung bình là 7.5 tháng tuổi, nam/nữ là 1/1. ALL chiếm tỷ lệ cao (73%) hơn nhóm AML, không ghi nhận ALL-T. Thiếu máu (91%), gan lách to (68%) và xuất huyết (50%) là những đặc điểm phổ biến tại thường điểm chẩn đoán. Bạch cầu tăng cao cũng thường gặp (WBC > 50 K/uL) trong 44% của ALL và 33% AML. Không ghi nhận BN xâm lấn thần kinh trung ương. Dấu ấn miễn dịch ghi nhận đa số là Common B ALL, CD10 âm tính trên quần thể blast chiếm 50%. Đa số không ghi nhận bất thường di truyền phân tử, những trường hợp bất thường thì tái sắp xếp 11q23 (MLL) chiếm khoảng tỷ lệ đáng kể 18%. Tỷ lệ EFS và OS sau 3 năm của BN ALL lần lượt là 50.5% và 56.8%. Ngoài ra NC ghi nhận đột biến MLL/AF4 có ý nghĩa tiên lượng sống còn trên BN ALL (3/4 BN tái phát ghi nhận đột biến này). BN AML có tỉ lệ tử vong sớm trong vòng 1 tháng sau chẩn đoán (2/6 BN). Biến chứng thường gặp nhất trong quá trình điều trị là sốt giảm bạch cầu hạt (95%), biến chứng khác như nhiễm trùng huyết và viêm phổi chiếm tỷ lệ lần lượt 38% và 23.8%. Biến chứng đe dọa tính mạng như xuất huyết não và nhồi máu não ít gặp (4.7%).

Kết luận: ALL-B chiếm tỉ lệ cao trong bạch cầu cấp nhũ nhi, với đặc điểm sinh học nổi bật là thiếu máu, xuất huyết, gan lách to, bạch cầu cao lúc chẩn đoán khác biệt so nhóm tuổi lớn, góp phần tiên lượng xấu. Nhìn chung ALLB và CD10 (-) chiếm tỷ lệ cao gợi ý khởi nguồn bệnh từ giai đoạn rất sớm. Đột biến gene MLL/AF4 thường gặp ghi nhận có ý nghĩa tiên lượng trên BN ALL nhũ nhi. Ngoài ra hầu hết các trường hợp đều có sốt giảm bạch cầu hạt trong quá trình điều trị có thể do thời gian suy tủy kéo dài.

Từ khóa: ALL, AML, trẻ nhũ nhi, MLL

SUMMARY

Introduction: Infant acute leukemia (AL) is usually defined as leukemia occurring in the first year of life. Infant AL differs from acute leukemias in older children and adults in many ways, for example, in the distribution of lymphoid and myeloid leukemias. Moreover, many risk factors are more prevalent in infants, including certain clinical characteristics as well as immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic features. These differences lead to alteration in prognosis and treatment in

**Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh.*
***Bệnh viện Truyền máu – Huyết học.*
Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Nghĩa
Email: nghiahoathuphuong@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 30/9/2020

this group. We performed this study to determine the incidence, clinical symptoms, toxicities and overall outcome of infant with AL in our center.

Material and methods: We retrospectively review the medical records of children (age < 12 months) diagnosed with AL in our pediatric hematology department in the period between January 2014 to June 2019.

Results: 22 patients with the median age of 7.5 months (range 1-12) were followed-up for three years and 50% were female. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequently observed type. There was no case of ALL-T. Predominant signs and symptoms were hepatosplenomegaly (68%) and hemorrhage (50%). A leukocyte count > 50.000 was found in 44% of ALL and 33% of AML. Infiltration of central nervous system was not recorded. Base on flow cytometry analysis, about half cases can be classified as immature CD10- negative B-lineage precursor and common B ALL. The majority did not show any molecular genetic abnormalities. With molecular techniques, MLL gen rearrangements were detected in 18%. The median follow-up was 11 months, event-free survival (EFS) was 50.5% and overall survival (OS) was 58.6%. Neutropenia fever was the most common complication during treatment (95%), other complications such as sepsis and pneumonia account for 38% and 23.8% respectively. Life-threatening complications such as cerebral hemorrhage and cerebral infarction were seldom recorded (4.7%).

Conclusion: Leukemia in children under 1 year of age has distinct epidemiological, clinical, and biological characteristics, and is associated with unfavorable factors such as hyperleukocytosis and central nervous system (CNS) infiltration. In this age range, there is a predominance of gene rearrangements that present as 11q23 translocation which associated with worse prognostic in ALL. The high percentage of common ALL B and CD10- data suggest that infant ALL arises from an immature precursor cell that is not fully committed to lymphoid differentiation. In addition, the neutropenic fever occurs more frequent in infant can explained by the long time of bone marrow failure after treatment.

Key word: ALL, AML, infant, MLL

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp (AL) là bệnh lý ác tính của hệ tạo máu, các tế bào non tăng sinh không biệt hóa hoặc biệt hóa một phần, thoát khỏi sự chết theo chu trình, từ đó ức chế sự tạo máu bình thường và xâm lấn các cơ quan khác, biểu hiện các triệu chứng tại tủy và ngoài tủy xương, bệnh nhanh chóng dẫn đến tử vong nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời.

Việc phân nhóm nguy cơ để lựa chọn điều trị đóng vai trò cốt yếu, những đặc điểm ban đầu để đánh giá bao gồm: Tuổi BN, số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán, dòng tế bào bệnh. Trong đó, tuổi của khởi bệnh của BN là một trong những yếu tố quan trọng liên quan trực tiếp đến việc chọn lựa phác đồ can thiệp, AML ở trẻ em tiên lượng xấu hơn, ALL thì ngược lại [6], nhưng nhìn chung tuổi càng cao thì tiên lượng càng xấu, tuy nhiên điều này ngoại lệ đối với những trẻ dưới 1 tuổi được chẩn đoán bạch cầu cấp đều là nguy cơ cao hoặc rất cao và tiên lượng rất xấu [2].

Khởi phát bệnh quá sớm với biểu hiện thường rầm rộ đòi hỏi phải can thiệp tức khắc, nhưng là đối tượng nhạy cảm do hay kèm những bất thường di truyền và dị tật kèm theo, các hệ cơ quan chưa phát triển hoàn thiện và dễ tổn thương khiến bạch cầu cấp nhũ nhi là một trong những thách thức to lớn đối với nhà lâm sàng trong việc chọn lựa chế độ điều trị. Tần suất bạch cầu cấp nhũ nhi là tương đối ít gặp, nên các báo cáo có

phần hạn chế, tại Việt Nam chủ yếu là báo cáo các trường hợp nhỏ lẻ, để có một cái nhìn đầy đủ hơn và là cơ sở cho việc thiết lập một chiến lược can thiệp hiệu quả hơn trên những đối tượng này, chúng tôi tiến hành đề tài: *"Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học và đánh giá sơ bộ hiệu quả điều trị ở bệnh nhân bạch cầu cấp nhũ nhi từ 2014 – 2019 tại bệnh viện truyền máu huyết học TP. HCM"*, với các mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và sinh học của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.

2. Đánh giá sơ bộ hiệu quả điều trị của các phác đồ đang được áp dụng tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP. HCM.

3. Đánh giá biến chứng trong quá trình điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu.

Dân số nghiên cứu: Các BN dưới 12 tháng tuổi, được chẩn đoán là bạch cầu cấp tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 1/2014 tới 6/2019.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Thoả mãn tất cả tiêu chuẩn sau

- Bệnh nhi dưới 12 tháng tuổi.
- Đầy đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bạch cầu cấp.
- Chưa qua điều trị trước đó.

Tiêu chuẩn loại trừ: ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau

- Bạch cầu cấp dòng tủy type M3.
- Burkit lymphoma (Bạch cầu cấp lympho L3 dựa trên hình thái học theo FAB)

Phương pháp tiến hành nghiên cứu: Hồi cứu hồ sơ bệnh nhi đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bạch cầu cấp dưới 12 tháng tuổi từ 01/2014-06/2019.

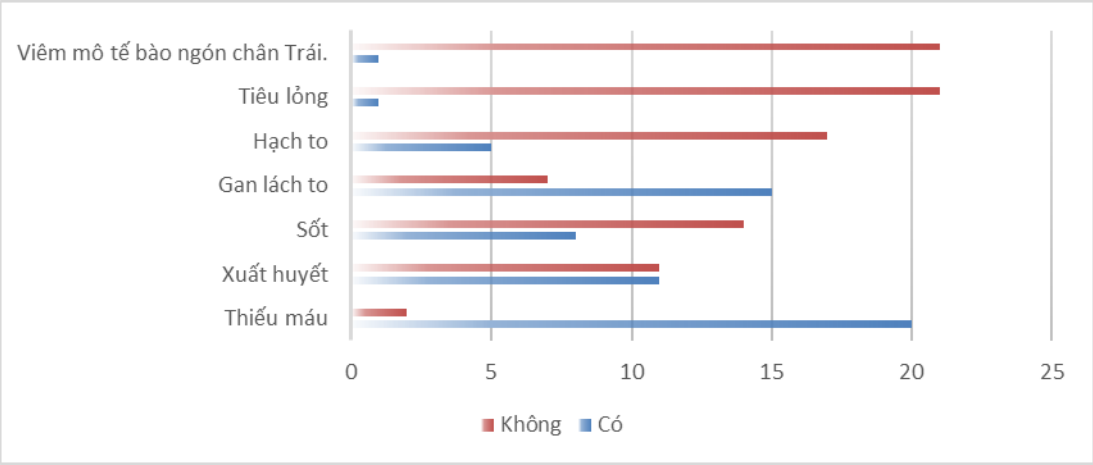
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

- Từ tháng 1/2014 đến tháng 06/2019, chúng tôi đã thu thập được 22 BN bạch cầu cấp nhũ nhi thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu. Trong đó 16 BN chẩn đoán ALL và 6 BN là AML.

Tuổi trung bình trong NC là 7.5 tháng tuổi (giới hạn 1-12 tháng tuổi). Có 16 BN nam, 16 BN nữ, tỉ số Nam/nữ là 1/1.

1.1. Đặc điểm lâm sàng



Biểu đồ 1. *Các biểu hiện lâm sàng lúc chẩn đoán.*

Thể bệnh: ALL-B chiếm tỷ lệ cao nhất (73%), còn lại là AML trong đó 2 ca thuộc phân nhóm M5, 2 ca là M7, 1 ca M2 và 1 ca M4.

1.2. Đặc điểm sinh học

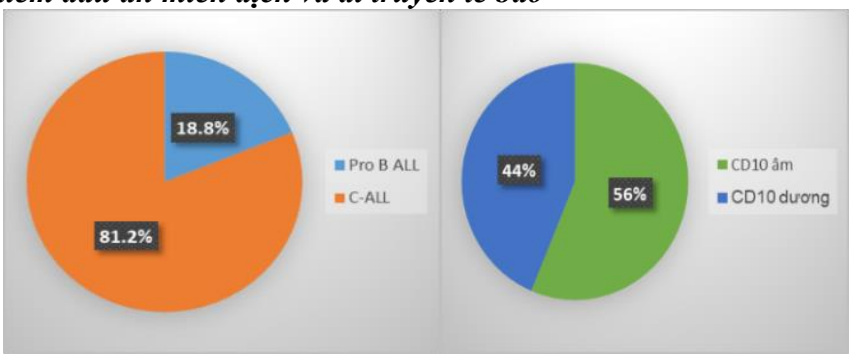
Bảng 1. Các trị số huyết học tại thời điểm chẩn đoán của BN ALL

Thay đổi huyết đồ	Số bệnh nhân (n=16)	Phần trăm (%)
WBC > 50 x10^9/L	7	44
WBC >100 x10^9/L	5	31.3
Hemoglobin < 11 (g/dL)	14	87.5
PLT < 20 x10^9/L	7	43.7

Bảng 2. Các trị số huyết học tại thời điểm chẩn đoán của BN AML

Thay đổi huyết đồ	Số bệnh nhân (n=6)	Phần trăm
WBC > 50 x10^9/L	2	33.3
Hemoglobin < 10 (g/dL)	4	66.7
PLT < 100 x10^9/L	5	83.3

1.3. Đặc điểm dấu ấn miễn dịch và di truyền tế bào

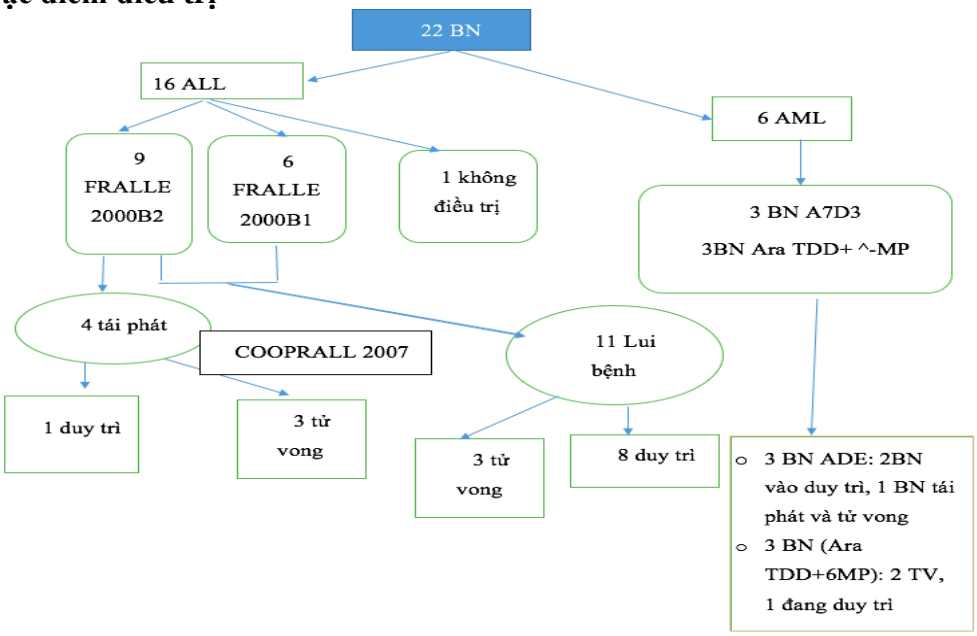


Biểu đồ 2: Đặc điểm dấu ấn miễn dịch ALL nhũ nhi

***Bảng 3.* Sinh học phân tử và di truyền tế bào của bạch cầu cấp nhũ nhi.**

		AML (n=6)	ALL (n=16)
RT-PCR	E2A/PBX1	-	2
	MLL/AF4	-	4
	KHÔNG	6	10
Di truyền tế bào	Tái sắp xếp 11q23,12p13	-	1
	Tái sắp xếp 11q23	-	6
	4 tín hiệu 21q22	-	1
	3 tín hiệu 21q22	1	-
	T(11;19)(q23,p13.3)	-	2
	Không	5	6

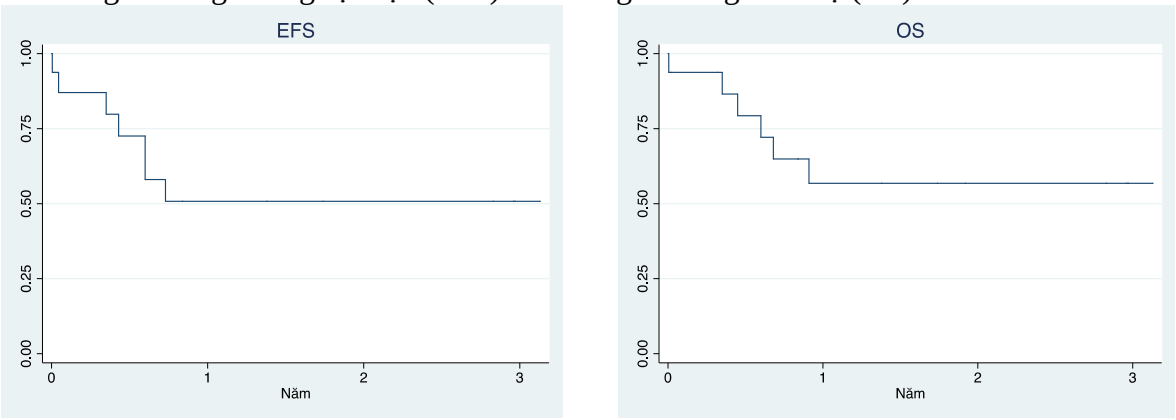
2. Đặc điểm điều trị



Sơ đồ 1. Tóm tắt quá trình điều trị

Thời gian suy tủy trung bình trong giai đoạn tấn công đối với 16 ALL (phác đồ FRALLE 2000) là 22.8 ngày. Số ngày ngắn nhất 10 ngày, dài nhất là 49 ngày. Đối với 3 BN AML (A7D3) là 23.8 ngày. Ngày ngắn nhất là 22, dài nhất là 25.

Thời gian sống không sự kiện (EFS) và Thời gian sống toàn bộ (OS):



Biểu đồ 3. Thời gian sống không sự kiện và thời gian sống toàn bộ BN ALL

EFS và OS 3 năm tương ứng là 50.5% và 56.8%.

Bảng 4. Đặc điểm điều trị AML nhũ nhi

BN	Tuổi lúc chẩn đoán (tháng)	AML (FAB)	Phác đồ	EFS (tháng)	OS (tháng)	Sự kiện
1	3	M4	A7D3	21	21	Duy trì sau HiDAc2
2	7	M5	Ara+6-MP	40	40	Theo dõi ngoại trú

3	6	M7	A7D3	10	12	Tái phát sau kết thúc phác đồ 3 tháng→TV*
4	8	M5	A7→A7D3	3	3	Tiếp tục phác đồ
5	12	M2	Ara+Puri	0.2	0.2	Nhiễm trùng huyết→TV*
6	12	M7	Ara+Puri	1	1	Viêm phổi→TV*

Biến chứng trong điều trị

Biến chứng	Tần số	Phần trăm (%)
Tăng men gan	8	40
Viêm tụy cấp	0	0
Tăng đường huyết	0	0
Loét niêm mạc	4	19
Xuất huyết não	1	4.7
Nhồi máu não	1	4.7
Sốt giảm bạch cầu hạt	20	95
Có bằng chứng nhiễm trùng:		
1. Viêm phổi	5	23.8
2. Tiêu chảy nhiễm trùng	4	19
3. Nhiễm trùng huyết	8	38
4. Nhiễm nấm huyết	1	4.7
5. Không có bằng chứng nhiễm trùng	6	28.5

IV. BÀN LUẬN

Từ tháng 1/2014 đến tháng 06/2019 có 22 BN bạch cầu cấp thỏa tiêu chẩn chọn mẫu được đưa vào phân tích NC. Tuổi trung bình trong NC là 7.5 trong đó tập trung nhiều nhất là từ 6-12 tháng tuổi, kế đến là nhóm tuổi < 6 tháng.

Phân loại bạch cầu cấp

ALL chiếm ưu thế hơn AML cũng phù hợp với thống kê ở Mỹ, 160 ca trẻ nhũ nhi mỗi năm thì ghi nhận 90 ca là ALL [11]. Trong AML, phân loại M4, M5, M7 theo phân loại FAB chiếm tỷ lệ cao.

Đặc điểm lâm sàng và sinh học của bệnh bạch cầu cấp nhũ nhi

So với trẻ lớn hơn, trẽ nhũ nhi với bạch cầu cấp có khuynh hướng biểu hiện đặc điểm bệnh tiến triển hơn bao gồm bạch cầu cao hơn, gan lách to, liên quan tới thần kinh trung ương và thâm nhiễm da [3],[5]. Trong NC của chúng tôi cũng ghi nhận những đặc điểm tương đồng với 91% BN có ghi nhận thiếu máu, 68% gan lách to, ngoài ra còn ghi nhận ½ BN có triệu chứng xuất huyết và một vài triệu chứng khác như tiêu chảy, viêm mô tế bào. Trong hầu hết các NC trên thế giới, khoảng 15% ALL nhũ nhi có liên quan tới CNS lúc chẩn đoán. Giảm tiểu cầu < 50 × 10^9/ L tìm thấy ở khoảng 60% ALL nhũ nhi, và tinh hoàn lớn gặp ở 14 trên 106 trẻ nhũ nhi nam. Trung thất lớn rõ rệt gặp ở < 5%

ALL nhũ nhi [9], thì trong NC của chúng tôi cũng ghi nhận WBC > 50 $\times 10^9$/L cũng chiếm gần một nữa, trong đó WBC > 100 $\times$ 10^9/ L chiếm 31.3%. Tỷ lệ Giảm tiểu cầu < 20 $\times$ 10^9/L cũng gặp ở 43.7%. Điều này cho thấy trẻ nhũ nhi đa số thuộc phân nhóm nguy cơ cao.

Trong các NC CCG 1953 và Interfant 99 ghi nhận tỷ lệ ALL nhũ nhi có dấu ấn miễn dịch âm tính CD10 lần lượt là 71.3% và 57% [8]. Tương tự trong NC của chúng tôi cũng ghi nhận hơn 50% trường hợp CD10-.

Tỷ lệ chuyển đoạn liên quan MLL chiếm tỷ lệ đáng kể tương tự với NC thế giới cũng ghi nhận tái sắp xếp gene MLL xảy ra ở khoảng 5% ALL trẻ em nói chung [10], nhưng lên tới 70 – 80% đối với ALL ở trẻ nhũ nhi. Còn đối với AML, tái sắp xếp MLL ở trẻ em nói chung có tần suất 15 – 20%, và nhũ nhi cũng thường gặp hơn với khoảng 50% [4]. Tái sắp xếp MLL có ý nghĩa tiên lượng độc lập khác nhau ở AML và ALL. Trong CCG-1953, EFS 5 năm cho trẻ nhũ nhi có MLL-r là 34% so với 60% với MLL (loại hoang dã) MLL (MLL-g) [5]. Trong Interfant-99, EFS 4 năm ở trẻ MLL-r và MLL-g lần lượt là 37% và 74% [8]. Ngược lại, ở AML nhũ nhi, MLL-r không phải là yếu tố nguy cơ có ý nghĩa. Trong một phân tích kết hợp của AML-BFM-98 và AML-BFM-2004, EFS 5 năm là 43% và 52% cho trẻ sơ sinh MLL-r và MLL-g, tương ứng (p = 0,59) [3].

Đặc điểm điều trị bạch cầu cấp nhũ nhi

Trong NC của chúng tôi, có 16 BN ALL, 6 BN AML. Phần lớn ALL được điều trị với phác đồ FRALLE 2000B1 và B2. 1 BN ALL không điều trị phác đồ, tử vong trước khi vào điều trị phác đồ. 3 BN AML điều trị phác đồ A7D3 còn 3 BN điều trị phác đồ thay đổi do hoàn cảnh gia đình và 1 ca A7D3 không đủ tiêu chuẩn sử dụng daunorubicin do bilirubin tăng cao. Phác đồ thay đổi là Aracytine tiêm dưới da và 6-Mercaptopurin.

BN ALL có tỷ lệ EFS và OS 3 năm đạt được tương ứng là 50.5% và 56.8%. So với các NC khác sử dụng các phác đồ khác nhau nhưng căn bản nền tảng cũng là phối hợp nhiều thuốc tương tự. Interfant 99, EFS 4 năm trên 482 trẻ ALL nhũ nhi điều trị phác đồ hybrid protocol là 47%, tỷ lệ sống toàn bộ là 55%. CCG 1953 EFS và OS 5 năm là 42% và 45% [5],[8] . Trong 16 ca điều trị, có 4 trường hợp tái phát, tất cả đều tái phát sớm, 3 ca sau củng cố B2, 1 ca sau tăng cường 1. Trong 4 BN này có 2 BN có đột biến MLL/AF4, 1 BN có tái sắp xếp 11q23, và cả 3 BN này đều tử vong sau tái phát (do gia đình xin điều trị ngoài phác đồ), 1 BN tái phát nhưng không có đột biến NST, được tái tấn công với phác đồ COOPRALL 2007, gia đình từ chối ghép tế bào gốc, hiện đang điều trị duy trì được 2 năm. Điều này bước đầu ghi nhận MLL/AF4 có ý nghĩa tiên lượng trên BN ALL.

BN AML có thời gian sống toàn bộ trung bình là khoảng 11.7 tháng (0.2 tháng- 40 tháng), 2 ca đã tử vong sớm trong vòng 1 tháng sau chẩn đoán, 1 ca điều trị A7D3 tái phát sau 4 tháng hoàn tất phác đồ A7D3, vì số ca khá ít nên chúng tôi không so sánh với các NC khác trên thế giới.

Biến chứng trong quá trình điều tri

Biến chứng thường gặp nhất trong quá trình điều trị là sốt giảm bạch cầu hạt. Trong

dó tỷ lệ nhiễm trùng huyết và viêm phổi chiếm tỷ lệ đáng kể, có 3 BN từ vong trong quá trình điều trị do các biến chứng này (TRM: 18.75%), 1 ca cũng do nhiễm trùng nặng nên gia đình xin điều trị duy trì sau củng cố VEDA2. Có thể do phác đồ điều trị gây suy tủy kéo dài (trung bình khoảng 20-22 ngày) làm tăng nguy cơ nhiễm trùng trên những BN này. Trong NC của chúng tôi cũng nghi nhận biến chứng loét niêm mạc do Methotraxate và không ghi nhận BN nào có viêm tụy cấp do Lasparaginase. So sánh với các NC quốc tế khác như CCG 1953, cũng nghi nhận biến chứng nhiễm trùng chiếm tỷ lệ cao, tác giả giải thích biến chứng này có thể do việc sử dụng dexamethasone liều cao trong giai đoạn tấn công làm ức chế miễn dịch kéo dài [5]. Hay trong NC BFM trẻ nhũ nhi chiếm cao hơn đáng kể tỷ lệ các vấn đề về phổi (34% ở trẻ < 1 tuổi, 24% ở trẻ em trong độ tuổi 1 tới 2, 14% ở BN lớn tuổi, P = 0,01) và trong dân số chung (50%, 43%, 31% ở trẻ <1 tuổi, trẻ em 1 tới 2 tuổi và BN lớn tuổi, tương ứng) sau tấn công. Hơn nữa nhiễm trùng xảy ra ở 42% trẻ nhũ nhi so với 29% trẻ em 2 tới 10 tuổi [3].

Biến chứng trong điều trị AML thường gặp cũng là sốt giảm BCH (100%), tăng men gan do hóa trị, trong đó có 1 trường hợp tăng bilirubin nên không dùng nhóm Anthracylin trong tấn công ban đầu, sau khi tình trạng bilirubin ổn định sau giai đoạn tấn công, bé được cho sử dụng Anthracylin theo đúng phác đồ tái tấn công. Điều này cho thấy việc điều trị BN AML nhũ nhi cần có sự phối hợp của nhiều chuyên khoa như nhiễm, hồi sức, dinh dưỡng, tiêu hóa… phối hợp với chuyên khoa huyết học.

Bạch cầu cấp trẻ nhũ nhi là đối tượng đặc biệt, thuộc nhóm nguy cơ cao, đặc điểm lâm sàng rầm rộ, có nhiều biến chứng trong quá trình điều trị. Do đó, trong tương lai cần một nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn với thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá chính xác dịch tể học, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ của dân số bạch cầu cấp trẻ nhũ nhi nhằm đưa ra phác đồ điều trị phù hợp trên đối tượng này.

V. KẾT LUẬN

ALL-B chiếm tỉ lệ cao trong bạch cầu cấp nhũ nhi, với đặc điểm sinh học nổi bật là thiếu máu, xuất huyết, gan lách to, bạch cầu cao lúc chẩn đoán khác biệt so nhóm tuổi lớn, góp phần tiên lượng xấu. Common ALLB và CD10 (-) chiếm tỷ lệ cao gợi ý khởi nguồn bệnh từ giai đoạn rất sớm. Đột biến gene MLL/AF4 thường gặp ghi nhận có ý nghĩa tiên lượng trên BN ALL nhũ nhi. Ngoài ra hầu hết các trường hợp đều có sốt giảm bạch cầu hạt trong quá trình điều trị có thể do thời gian suy tủy kéo dài.

Bạch cầu cấp trẻ nhũ nhi là đối tượng đặc biệt, thuộc nhóm nguy cơ cao, đặc điểm lâm sàng rầm rộ, có nhiều biến chứng trong quá trình điều trị. Do đó, trong tương lai cần một nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn với thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá chính xác dịch tễ học, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ của dân số bạch cầu cấp trẻ nhũ nhi nhằm đưa ra phác đồ điều trị phù hợp trên đối tượng này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Basso G, Putti MC, Cantú-Rajnoldi A, Saitta M, Santostasi T, et al. (1992),** "The immunophenotype in infant acute lymphoblastic leukaemia: correlation with clinical outcome. An Italian multicentre

study (AIEOP)". British journal of haematology, 81 (2), pp. 184-191.

2. **Carroll William L, Bhojwani Deepa, Min Dong-Joon, Raetz Elizabeth, Relling Mary, et al. (2003)**, "Pediatric acute lymphoblastic leukemia". ASH Education Program Book, 2003 (1), pp. 102-131.
3. **Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak MN, Kremens B, et al. (2012**), "Favorable outcome in infants with AML after intensive first-and second-line treatment: an AML-BFM study group report". Leukemia, 26 (4), pp. 654.
4. **Harrison Christine J, Hills Robert K, Moorman Anthony V, Grimwade David J, Hann Ian, et al. (2010)**, "Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12". Journal of clinical oncology, 28 (16), pp. 2674-2681.
5. **Hilden Joanne M, Dinndorf Patricia A, Meerbaum Sharon O, Sather Harland, Villaluna Doojduen, et al. (2006)**, "Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group". Blood, 108 (2), pp. 441-451.
6. **Hunger Stephen P, Lu Xiaomin, Devidas Meenakshi, Camitta Bruce M, Gaynon Paul S, et al. (2012),** "Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group". Journal of Clinical Oncology, 30 (14), pp. 1663.
7. **Ibagy Amanda, Silva Denise B, Seiben Jackline, Winneshoffer Ana PFF, Costa Tatiana EJB, et al. (2013)**, "Acute lymphoblastic leukemia in infants: 20 years of experience". Jornal de pediatria, 89 (1), pp. 64-69.
8. **Pieters Rob, Schrappe Martin, De Lorenzo Paola, Hann Ian, De Rossi Giulio, et al. (2007),** "A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial". The Lancet, 370 (9583), pp. 240-250.
9. **Pui Ching-Hon (2002),** "Treatment of acute leukemias: New directions for clinical research", Springer Science & Business Media, pp.
10. **Behm FG, Raimondi SC, Frestedt JL, Liu Q, Crist WM, et al. (1996),** "Rearrangement of the MLL gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age". Blood, 87 (7), pp. 2870-2877.
11. **Noone Anne-Michelle, Cronin Kathleen A, Altekruse Sean F, Howlader Nadia, Lewis Denise R, et al. (2017)**, "Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the surveillance epidemiology and end results program, 1992–2013". Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 26 (4), pp. 632-641.

TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG BỆNH NHÂN UNG THƯ MÁU CẤP TÍNH SAU HÓA TRỊ LIỆU TẤN CÔNG LẦN I (2019)

Phan Kim Dung, Chu Thúy Quỳnh, Nguyễn Thị Hậu, Hoàng Thị Liễu, Trịnh Đức Vượng, Trần Thị Ngọc Dung, Nguyễn Hà Thanh(*)

TÓM TẮT

Nghiên cứu tiến cứu tiến hành trên 134 bệnh nhân có chẩn đoán Lơxêmi cấp các thể AML, ALL điều trị hóa chất lần 1 nhằm mô tả tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân trước và sau điều trị hóa chất cũng như theo dõi sự ảnh hưởng của khẩu phần ăn tới tình trạng dinh dưỡng. Theo kết quả nghiên cứu sau đợt điều trị hóa chất lần 1, khi đánh giá dinh dưỡng bằng các phương pháp khác nhau cho thấy: Tỷ lệ BN suy dinh dưỡng theo BMI tăng từ 32,1% lên 39,6%; Tỷ lệ BN có nguy cơ SDD tăng từ 32,8 lên 38,1%. Có 35,8% bệnh nhân SDD theo phân loại bằng chỉ số Albumin. Có 120/134 bệnh nhân gặp phải triệu chứng nôn/buồn nôn sau khi truyền hóa chất, tỷ lệ bệnh nhân ăn đủ nhu cầu theo năng lượng khuyến nghị giảm từ 70,1% xuống còn 50,7% sau 7 ngày truyền hóa chất. Vậy tình trạng suy dinh dưỡng và thiếu năng lượng khẩu phần theo khuyến nghị của bệnh nhân Ung thư máu đang ở mức khá cao và đây là một vấn đề sức khỏe cần quan tâm.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, Ung thư máu (UTM) thuộc nhóm 10 bệnh ung thư phổ biến nhất, trong đó bệnh máu ác tính chiếm tới 43,5% các bệnh lý về máu [1]. Tuy nhiên trên thực tế, việc quản lý Y tế hiện nay vẫn tập trung vào các can thiệp, điều trị lâm sàng cho bệnh nhân, ít chú ý tới vấn đề chăm sóc dinh dưỡng [2]. Đối với bệnh nhân UTM cấp tính, ngay từ giai đoạn mới mắc bệnh và chưa qua điều trị đã gặp phải một số các triệu chứng gây ảnh hưởng trực tiếp đến dinh dưỡng như sốt kéo dài, mệt mỏi, chán ăn,… dẫn đến bị sụt cân nhanh và đối mặt với nguy cơ suy dinh dưỡng. Bệnh nhân bước vào điều trị hóa chất càng có nhu cầu dinh dưỡng cao hơn do trao đổi chất và mức năng lượng tiêu

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, tiến cứu có phân tích.

Thời gian: 04-10/2019

Địa điểm: Khoa Điều trị hóa chất. Viện Huyết học Truyền máu TW

Cỡ mẫu: Tính theo công thức cỡ mẫu ước lượng cho một tỷ lệ trong quần thể:

$n = z^{2\,(1-\alpha/2)}\, p(1-p)/d^2$

- n: cỡ mẫu nghiên cứu
- $z_{(1-\alpha/2)} = 1{,}96$ (độ tin cậy 95%)
- p = 0,71. Tỷ lệ bệnh nhân bệnh máu ác tính có nguy cơ suy sinh dưỡng tính theo SGA từ nghiên cứu năm 2016.
- d = 0,05

Thay vào công thức tính được cỡ mẫu nghiên cứu nghiên cứu là n = 156, tuy nhiên chỉ có 134 bệnh nhân đáp ứng đủ yêu cầu

(*)Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương
Chịu trách nhiệm chính: Phan Kim Dung
Email: phandzung11@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 24/9/2020
Ngày duyệt bài: 15/10/2020

chọn mẫu (N= 134)

Chỉ số nghiên cứu (Phụ lục 4): Chỉ số nhân trắc học (Cân nặng, chiều cao); Tình trạng dinh dưỡng BMI (kg/m^2) [5]; thụ tăng lên [3]. Sàng lọc, can thiệp dinh dưỡng kịp thời trước và trong suốt quá trình điều trị UTM là cần thiết, giúp hỗ trợ giảm nhẹ các biến chứng gặp phải do tác dụng phụ của hóa chất, góp phần tăng hiệu quả điều trị, thời gian sống và chất lượng sống cho bệnh nhân ung thư [4]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân UTM cấp tính trước và sau điều trị hóa chất đợt 1 và những ảnh hưởng từ khẩu phần ăn đến tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân tại Viện Huyết học Truyền máu TW năm 2019.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng: Bệnh nhân điều trị nội trú có chẩn đoán UTM cấp tính các thể AML, ALL điều trị hóa chất lần 1.

Nguy cơ suy dinh dưỡng (SGA) [5]; Năng lượng khẩu phần ăn (Điều tra 24h qua, **Phụ lục 3**); Kết quả xét nghiệm chỉ số hoá sinh Albumin(g/l)[6].

Biến số nghiên cứu: Thông tin chung (tuổi, giới, nghề nghiệp…), Nguy cơ suy dinh dưỡng; Tình trạng dinh dưỡng; Các triệu chứng dinh dưỡng gặp phải; Mức năng lượng tiêu thụ trong 24H qua.

Quy trình tiến hành nghiên cứu:

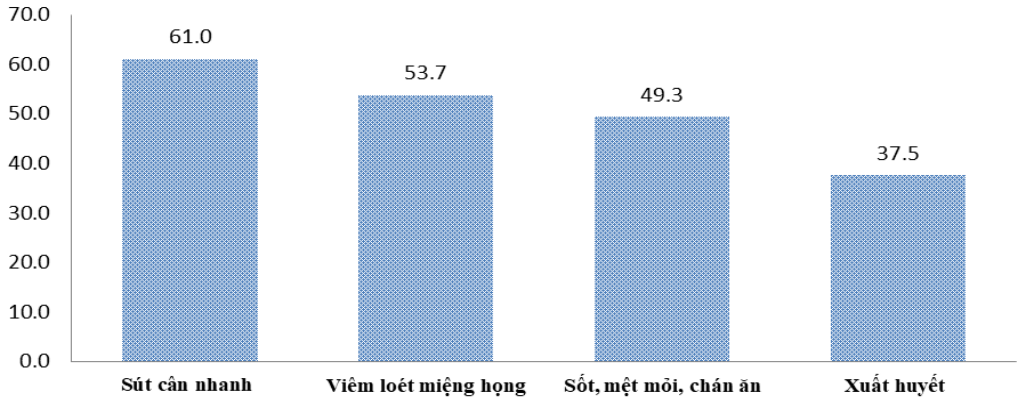
- Phỏng vấn thu thập thông tin của đối tượng nghiên cứu, kết hợp với quan sát để phân loại theo bảng kiểm nguy cơ suy dinh dưỡng SGA. **(Phụ lục 1,2)**
- Đo các chỉ số nhân trắc (cân nặng, chiều cao). **(Phụ lục 1)**
- Thống kê kết quả xét nghiệm máu từ bệnh án để đánh giá tình trạng dinh dưỡng theo chỉ tiêu hoá sinh. **(Phụ lục 1)**

Xử lý số liệu: Số liệu sau khi nhập liệu bằng Excel sẽ được mã hoá, xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến hành trên 134 bệnh nhân ung thư máu với tỷ lệ khá tương đồng giữa nam và nữ (53,7% - 46,3%), chủ yếu đối tượng nghiên cứu dưới 40 tuổi (65%), trong đó nhóm tuổi này ở bệnh nhân chẩn đoán AML là 66,1%, nhóm ALL là 56,3%. Độ tuổi ít gặp nhất là nhóm >60 tuổi (2,2%).

Đối tượng nghiên cứu chủ yếu là người dân tộc Kinh 87,3%, đa số sinh sống ở nông thôn (54,5%) và làm nông nghiệp (47,8%), nhóm bệnh nhân hộ kinh tế cận nghèo chiếm tỷ lệ khá nhiều với 42,3%.



Biểu đồ 1: Các triệu chứng ảnh hưởng đến dinh dưỡng gặp phải trước ĐTHC

Nhận xét: Khảo sát về các triệu chứng gặp phải trước khi điều trị cho thấy có 61% bệnh nhân gặp triệu chứng sút cân nhanh, sau đó đến viêm loét miệng họng (53,7%), sốt kèm theo mệt mỏi chán ăn (49,3%) và có xuất huyết là 37,5%.

Bảng 1. Tình trạng dinh dưỡng theo chỉ số Albumin (g/l) trước điều trị

Alb/Nhóm bệnh	SDD nhẹ n(%)	SDD trung bình n(%)	Tổng n(%)
	Alb từ 28 – 35 (g/l)	Alb từ 21 – 27 (g/l)	
AML (102)	28 (27,5)	6 (5,8)	34/102 (33,3)
ALL (32)	9 (28,1)	5 (15,6)	14/32 (43,7)
Chung (134)	37(27,6)	11 (8,2)	48/134 (35,8)

Nhận xét: Đánh giá theo chỉ số Albumin cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có SDD là 35,8%. Trong đó SDD nhẹ là 27,6% và SDD trung bình là 8,2%.

Bảng 2: Tình trạng dinh dưỡng trước điều trị (BMI)

Chẩn đoán	SDD độ 1 n(%)	SDD độ 2 n(%)	SDD độ 3 n(%)	Tổng n(%)
AML (102)	20 (19,6)	9 (8,8)	4 (3,9)	33 (32,3)
ALL (32)	6 (18,8)	3 (9,4)	1 (3,1)	10 (31,3)
Chung (134)	26 (19,4)	12 (9,0)	5 (3,7)	43 (32,1)

Nhận xét: Kết quả đánh giá theo BMI trước quá trình điều trị cho thấy tỷ lệ SDD ở nhóm AML là 32,3% và nhóm ALL là 31,3%, tỷ lệ SDD chung của toàn bộ mẫu nghiên cứu là 32,1%.

Bảng 3: Nguy cơ suy dinh dưỡng trước điều trị (SGA)

Chẩn đoán	Nguy cơ SDD thấp n(%)	Nguy cơ SDD cao n(%)	Tổng n(%)
AML (102)	21 (20,5)	13 (12,9)	34 (33,4)
ALL (32)	7 (21,8)	3 (9,5)	10 (31,3)
Chung (134)	28 (20,9)	16 (11,9)	44 (32,8)

Nhận xét: Đánh giá theo phương pháp SGA cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ SDD trong nghiên cứu là 32,8%. Có 12,9% bệnh nhân ở nhóm AML có nguy cơ SDD cao và tỷ lệ này ở nhóm ALL là 9,5%.

Bảng 4. Đánh giá năng lượng tiêu thụ và các chất sinh năng lượng trong 24H

Nhóm bệnh	Giá trị trung bình			
	Năng lượng (Kcal)	Protein (g)	Glucid (g)	Lipid (g)
AML (102)	1655	52	278	28
ALL (32)	1695	55	282	32

***Nhận xét*:** Ở nhóm bệnh nhân có chẩn đoán AML thì năng lượng khẩu phần ăn trong 24h trung bình là 1655 Kcal, nhóm bệnh nhân ALL có mức tiêu thụ năng lượng trung bình cao

hơn (1695 Kcal).

Bảng 5. Các triệu chứng liên quan đến dinh dưỡng theo ngày hóa trị

Triệu chứng xuất hiện/Ngày điều trị	**Ngày điều trị hóa chất (n)**						
	N1	**N2**	**N3**	**N4**	**N5**	**N6**	**N7**
Chán ăn (98)	16	22	21	18	12	6	3
Sợ mùi vị (62)	11	14	15	12	5	4	1
Nôn/Buồn nôn (120)	22	28	23	21	16	6	4
Đầy hơi, khó tiêu (55)	2	3	8	16	14	8	4
Loét miệng (43)	0	1	3	7	11	12	9
RLTH (28)	0	0	2	6	7	8	5

Nhận xét: Qua bảng trên ta thấy đa số bệnh nhân trong quá trình điều trị hóa chất có triệu chứng nôn/buồn nôn với số lượng nhiều nhất 120/134 bệnh nhân, triệu chứng ít gặp nhất là rối loạn tiêu hóa (28 bn).

Bảng 6: Tình trạng dinh dưỡng sau hóa trị đợt 1 theo BMI

Chẩn đoán	**SDD độ 1 n(%)**	**SDD độ 2 n(%)**	**SDD độ 3 n(%)**	**Tổng n(%)**
AML (102)	23 (22,5)	11 (10,8)	6 (5,9)	40 (39,2)
ALL (32)	7 (21,9)	4 (12,5)	2 (6,3)	13 (40,7)
Chung (134)	30 (22,4)	15 (11,2)	8 (6,0)	53 (39,6)

Nhận xét: Tình trạng dinh dưỡng khi đánh giá bằng BMI sau 1 đợt điều trị hóa chất, tổng tỷ lệ SDD là 39,6%, trong đó nhóm AML (39,2%), nhóm ALL (40,7%). Tỷ lệ SDD độ 3 nhóm AML là 5,9% và nhóm ALL là 6,3%.

Bảng 7. Đánh giá nguy cơ suy dinh dưỡng sau hóa chất đợt 1 theo SGA

Chẩn đoán	**Nguy cơ SDD thấp n(%)**	**Nguy cơ SDD cao n(%)**	**Tổng n(%)**
AML (102)	25 (24,5)	14 (13,7)	39 (38,2)
ALL (32)	8 (21,8)	4 (15,7)	12 (37,5)
Chung (134)	33 (24,6)	18 (13,4)	51 (38,0)

Nhận xét: Đánh giá SGA theo hai mức nguy cơ thấp và nguy cơ cao, sau 1 đợt điều trị hóa chất cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ SDD trong nghiên cứu là 38,0%. Trong đó nguy cơ ở nhóm AML là 38,2% và nhóm ALL là 37,5%.

Bảng 7. Năng lượng khẩu phần 24h trong thời gian điều trị hóa chất

Thời gian	**Mức năng lượng tiêu thụ (n,%)**					
	AML (102)		**ALL (32)**		**Tổng**	
	Đủ	Không đủ	Đủ	Không đủ	Đủ	Không đủ
Ngày đầu	74 (72,5)	28 (27,5)	20 (62,50)	12 (37,5)	**94 (70,1)**	40 (29,9)

Sau 3 ngày	67 (65,7)	35 (34,3)	18 (56,3)	14 (43,8)	85 (63,4)	49 (36,6)
Sau 7 ngày	48 (47,1)	54 (52,9)	20 (62,5)	12 (37,5)	**68 (50,7)**	66 (49,3)
Sau 15 ngày	60 (58,8)	42 (41,2)	19 (59,4)	14(40,6)	79 (59,0)	55 (41,0)
Sau 28 ngày	70 (68,6)	32 (31,4)	21 (65,6)	11 (34,4)	**91 (67,9)**	43 (32,1)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân ăn đủ nhu cầu cao nhất ở ngày đầu điều trị hóa chất (70,1%) và giảm sau 7 ngày (50,7%), sau 28 ngày đã tăng dần lên 67,9%.

IV. BÀN LUẬN

1.Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

Các triệu chứng gặp phải trước điều trị hóa chất chủ yếu là hiện tượng sút cân nhanh (61%). Kết quả cao hơn các nghiên cứu khác về tình trạng giảm cân ở bệnh nhân ung thư. Giảm cân là triệu chứng phổ biến ở bệnh nhân ung thư, thường là dấu hiệu đầu tiên của bệnh. Trên thực tế, có trên 40% số bệnh nhân có giảm cân không mong muốn trước khi có chẩn đoán mắc ung thư và 80% những người mắc ung thư bị giảm cân trong vào một thời điểm nào đó trong quá trình điều trị [7]. Ngoài ra sốt, mệt mỏi, chán ăn hay viêm loét miệng họng cũng gặp ở một nửa số bệnh nhân mới có chẩn đoán bệnh (49,3 – 53,7%). Xuất huyết là triệu chứng gặp ít nhất (37,5%).

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng ban đầu bằng Albumin: Trung bình Albumin huyết thanh <35g/l được đánh giá là SDD, kết quả ở nhóm nghiên cứu cho thấy thể SDD mức độ nhẹ 27,6% và SDD mức độ trung bình là 8,2%.

1.Đánh giá dinh dưỡng theo chỉ số BMI

Trước điều trị hóa chất, khi đánh giá dinh dưỡng bằng BMI cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân suy dinh dưỡng là 32,1%, chủ yếu là SDD độ 1 (19,6%), có 5/134 (3,7%) bệnh nhân bị mắc SDD độ 3 là mức độ trầm trọng nhất.

Sau một đợt điều trị hóa chất, tỷ lệ bệnh nhân suy dinh dưỡng đã tăng lên 39,6%, chủ yếu vẫn là SDD độ 1 (22,4%), tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân SDD độ 3 tăng từ 5 BN lên 8 BN, tương đương tăng thêm 2,3%.

2.Đánh giá nguy cơ SDD (SGA)

Theo phương pháp đánh giá chỉ số SGA, tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ SDD trước điều trị là 32,8%, sau một đợt truyền hóa chất nguy cơ SDD tăng lên 38,1%. Tỷ lệ này ở nhóm bệnh nhân có chẩn đoán AML cao hơn và chủ yếu bệnh nhân ở thể SDD nhẹ (SGA mức độ B), cho thấy bệnh nhân thuộc nhóm AML sau một đợt điều trị có nguy cơ suy dinh dưỡng cao hơn nhóm ALL.

3.Đánh giá mức năng lượng tiêu thụ

Kết quả đánh giá mức năng lượng tiêu thụ và các chất sinh năng lượng trung bình qua khẩu phần ăn 24 giờ cho thấy trước điều trị hóa chất ở cả 2 nhóm BN, NL ăn vào đều ở mức trung bình (1655 – 1695 Kcalo) tuy nhiên tỷ lệ các chất sinh nhiệt chưa phù hợp, đặc biệt là Protein chỉ đạt 12% trên tổng số. Tình trạng dinh dưỡng có ý nghĩa quan trọng với chất lượng cuộc sống cũng như thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư nói chung. Suy dinh dưỡng làm giảm mức chịu đựng hóa trị liệu do liên quan tới thay đổi chuyển hóa thuốc, làm tăng khả năng nhiễm trùng và tiên lượng bệnh giảm đi. Việc tiêu thụ không đủ nhu cầu năng lượng theo khuyến nghị

trong thời gian điều trị dẫn đến nguy cơ mắc suy dinh dưỡng của bệnh nhân tăng lên.

Kết quả cho thấy, năng lượng bệnh nhân ăn vào cao nhất ở ngày đầu của hóa trị đạt 70,1%. Sau 7 ngày điều trị thì số BN ăn đủ nhu cầu là thấp nhất 50,7%. Điều này cũng hoàn toàn phù hợp khi mà các triệu chứng đường tiêu hóa xày ra đã được thống kê ở bảng 5. Các tác dụng phụ của hóa trị liệu dẫn làm giảm khẩu phần ăn, gây tăng nguy cơ SDD cho bệnh nhân.

4.Các triệu chứng sau điều trị hóa chất

Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự xuất hiện thêm các triệu chứng ảnh hưởng đến dinh dưỡng sau khi bệnh nhân bước vào điều trị hóa chất và nó kéo dài trong suốt tuần đầu điều trị. Hiện tượng nôn/buồn nôn xuất hiện sớm nhất và gặp phải ở phần lớn bệnh nhân (120/134BN), chán ăn, sợ mùi vị là những triệu chứng xuất hiện sau đó (98-62/134 bệnh nhân). Tiếp theo là các triệu chứng đầy hơi, khó tiêu, loét miệng và rối loạn tiêu hóa. Các triệu chứng này xuất hiện muộn hơn (từ ngày thứ 3 trở đi) nhưng có ảnh hưởng đáng kể đến tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân, đặc biệt là bệnh nhân bị giảm bạch cầu, nhiễm khuẩn nặng gây loét miệng họng (12/134 BN) sẽ gặp trở ngại nhiều khi ăn uống đường miệng. Dẫn đến một số bệnh nhân phải can thiệp dinh dưỡng đặc biệt bằng nuôi ăn qua ống thông hoặc phải truyền dinh dưỡng tĩnh mạch nhiều ngày, nhu cầu năng lượng và cân bằng tỷ lệ P:G:L không đạt được theo khuyến nghị cũng như khó khăn trong những ngày tập ăn lại khiến bệnh nhân bị thiếu cân và tăng nguy cơ suy dinh dưỡng hoặc suy dinh dưỡng nặng hơn sau thời gian điều trị.

V. KẾT LUẬN

Có sự khác biệt về kết quả phân loại tình trạng dinh dưỡng giữa các phương pháp đánh giá dinh dưỡng khác nhau. Tuy nhiên đánh giá nguy cơ suy dinh dưỡng chủ quan tổng thể (SGA) và đánh giá tình trạng dinh dưỡng dựa trên chỉ số khối cơ thể (BMI) vẫn là 2 phương pháp cơ bản để đánh giá tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân và được áp dụng ở hầu hết các nghiên cứu về dinh dưỡng hiện nay. Tỷ lệ BN có nguy cơ SDD tăng từ 32,8 lên 38,1%. Tỷ lệ BN suy dinh dưỡng theo BMI tăng từ 32,1% lên 39,6%.

Có 35,8% bệnh nhân bị SDD các thể theo phân loại bằng chỉ số Albumin.

Tỷ lệ BN ăn đủ theo nhu cầu năng lượng khuyến nghị cao nhất ở ngày đầu hóa trị (70,1%) khi các tác dụng phụ của hóa chất chưa gây ảnh hưởng nhiều lên thể trạng bệnh nhân và giảm dần sau các ngày điều trị, thấp nhất ở ngày điều trị thứ 7 (50,7%). Trong thời gian truyền hóa chất, do ảnh hưởng bởi các triệu chứng tiêu hóa nên một số bệnh nhân bị ăn kém dẫn đến năng lượng khẩu phần ăn giảm.

Có sự gia tăng đáng kể các triệu chứng đường tiêu hóa liên quan đến dinh dưỡng sau khi bệnh nhân bước vào ĐTHC, phổ biến nhất là hiện tượng nôn/buồn nôn (120/134BN); sau đó đến các triệu chứng khác như chán ăn, đầy bụng, khó tiêu, loét miệng và ít gặp nhất là rối loạn tiêu hóa. Triệu chứng loét miệng họng xuất hiện muộn, chỉ chiếm 43/134BN nhưng gây cản trở lớn đến việc nhai nuốt của bệnh nhân, một số phải chịu can thiệp dinh dưỡng đặc biệt và đối mặt với nguy cơ suy dinh dưỡng cao.

KHUYẾN NGHỊ

- Tăng cường vai trò của nhóm điều trị (Bác sĩ, điều dưỡng chăm sóc, và tư vấn viên khoa dinh dưỡng) trong đánh giá tình trạng dinh dưỡng, chỉ định và theo dõi bệnh nhân thực hiện chế độ dinh dưỡng.

- Khoa dinh dưỡng tăng cường truyền thông, cung cấp kiến thức về dinh dưỡng hợp lý cho người bệnh và người nhà bệnh nhân

Đề nghị Bảo hiểm y tế đưa suất ăn bệnh lý vào danh mục thanh toán coi như đó là một loại thuốc điều trị bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Tuấn Tùng,** Nghiên cứu phân bố bệnh máu tại Khoa Huyết học- Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai (2016 – 2017), Tạp chí Y học Việt Nam số 467 (2018), Tr318.
2. **Harper C (2011).**Vietnam Noncommuni-cable Disease Prevention and Control Programme 2002-2010. Implementation Review,World Health Organization.
3. **Menon K., Razak S.A., Ismail K.A et al(2014).** Nutrient intake and nutritional status of newly diagnosed patients with cancer from the East Coast of Peninsular Malaysia.BMC ResNotes,7, 680.
4. **Menon K.C (2014).** Optimizing nutrition support in cancer care. Asian Pac J Cancer Prev,15(6),2933-2934.
5. **Trường Đại học Y tế Công cộng,** Các phương pháp đánh giá và phòng chống một số bệnh liên quan đến dinh dưỡng, Bài 1, Tr3.
6. **Phùng Trọng Nghị,** Báo cáo nghiên cứu Đánh giá tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân ung thư tại trung tâm ung bướu y học hạt nhân Viện Quân Y 103 (2015). Tr3.
7. **Nguyễn Tiến Lĩnh,** Suy mòn ở bệnh nhân ung thư tại Bệnh viện Thống Nhất tp. Hồ Chí Minh: Tần suất và mối liên quan với tích tuổi (2015-2016).

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP HỘI CHỨNG TĂNG BẠCH CẦU ƯA ACID ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG IMATINIB (HES-Hypereosinophilic syndrom)

Kiều Thị Vân Oanh*, Nguyễn Thị Lan Hương*, Nguyễn Thanh Bình Minh*

TÓM TẮT

Hội chứng tăng bạch cầu ưa acid (HES-Hypereosinophilic syndrom) là nhóm rối loạn không đồng nhất hiếm gặp, tỉ lệ gặp khoảng 0,036/100000 dân và biến đổi di truyền PDGFRA/B hoặc FGFR1 phổ biến nhất trong nhóm này với tỉ lệ 10%.[1] Bệnh đặc trưng bởi bạch cầu ưa acid tăng và thâm nhiễm vào cơ quan, có thể gây rối loạn chức năng cơ quan. Viêm cơ tim do tăng bạch cầu ưa acid (EM-Eosinophilic myocarditis) được đặc trưng bởi sự thâm nhiễm của bạch cầu ưa acid ở cơ tim, các triệu chứng rất thay đổi có thể không có triệu chứng đến đau ngực, khó thở, rối loạn nhịp, suy tim, thậm chí tử vong đột ngột. Chúng tôi trình bày một trường hợp của một nam thanh niên 18 tuổi nhập viện vì khó thở, tràn dịch đa màng sau phát hiện viêm cơ tim và huyết khối trong buồng tim. Bạch cầu ưa acid tăng cao > 21G/L, tủy đồ tăng bạch cầu ưa acid, có biến đổi di truyền (FISH) 4q12. Người bệnh được điều trị corticosteroid và Imatinib kết hợp với liệu pháp chống đông. **Kết quả:** Bệnh đáp ứng tốt và được kiểm soát. Kết luận biến chứng viêm cơ tim, huyết khối buồng tim do tăng bạch cầu ưa acid hiếm gặp bệnh diễn biến nhanh nặng, và kiểm soát tốt điều trị sớm corticoid và Imatinib.

SUMMARY

Hypereosinophilic syndrom are a heterogeneous group of rare disorders. The incidence rate was approx-imately 0,036 per 100000 and recurrent genetic abnormalities (PDGFRA/B, FGFR1) comprises a minority of these patients 10%. HES represent a broad range of pathologic conditions characterized by blood and/or tissue hypereosinophilia with potential for end-organ dysfunction. Eosinophilic myocarditis (EM) is characterized by invasion of the myocardium with eosinophils. signs and symptoms can range from being asymptomatic to retrosternal pain, arrhythmias, and even sudden death.We present a case of an 18-year-old male, hospitalized with dyspnea, multi-membrane effusion, myocarditis and thrombosis in the heart chamber, increased Eosinophil count > 21G/L, and recurrent genetic abnormalities del(4q12), treated with corticosteroidb and Imatinib in combination with anticoagulant. Results: The disease is responsive and controlled. **Conclusion:** myocarditis and thrombosis complications due to eosinophilia is rare, severe rapid progression disease, early treatment with corticosteroids and Imatinib showed good results imately 0.036 per 100 000

**Trung tâm Huyết học BV Bạch Mai*
Chịu trách nhiệm chính: Kiều Thị Vân Oanh
Email: vanoanh.hhbm@gmail.com,
Ngày nhận bài: 24/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 24/8/2020
Ngày duyệt bài: 30/9/2020

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng bạch cầu ưa acid (HE) được xác định khi bạch cầu (BC) ưa acid tăng trên 1,5G/l ở máu ngoại vi ít nhất 2 lần cách nhau 1 tháng hoặc tủy có > 20% bạch cầu ưa acid, hoặc/và sinh thiết tổn thương cơ quan là thâm nhiễm BC ưa acid, hoặc /và có sự lắng đọng của protein hạt eosinophil. Tăng BC5 ưa acid được chia làm 3 mức nhẹ (số lượng BC ưa acid trên giới hạn bình thường

đến 1,5G/l), mức vừa (từ 1,5G/l đến 5G/l), mức nặng (bạch cầu ưa acid > 1,5G/L).

Hội chứng tăng bạch cầu ưa acid (HES) là một rối loạn hiếm gặp với những biểu hiện lâm sàng rất đa dạng và ở mức độ khác nhau. Nó được xác định là có tăng BC ưa acid và rối loạn chức năng cơ quan. Các cơ quan đích chủ yếu là da, tim, phổi, đường tiêu hóa và hệ thần kinh Biến chứng có thể gặp là viêm cơ tim do thâm nhiễm BC ưa acid, trong hầu hết các trường hợp là vô căn, một số ít liên quan đến tủy xương bao gồm các bất thường di truyền: thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu α (PDGFRA **(platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide),** thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFRB **(platelet-derived growth factor receptor, beta polypeptide**) hoặc PCM1-JAK2**.** Viêm cơ tim có thể dẫn đến suy tim, cơ tim xơ hóa và có biến chứng huyết khối và có thể tử vong. Tuy vậy một số hợp khỏi hoàn toàn sau khi được điều trị bằng imatinib và corticoid.

II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Một nam thanh niên 19 tuổi tiền sử khỏe mạnh, cách vào viện 1 tuần có sốt nhẹ, nhiệt độ cao nhất 38^{o}C, kèm theo ho. Người bệnh nhập viện ngày….vào cấp cứu trong tình trạng đau ngực khó thở, sốt 38-39 ^{o}C , không có tổn thương da, nhịp tim 120 lần/ phút, HA 80/60, nhịp thở nhanh, rì rào phế nang giảm. Xét nghiệm thiếu máu, tiểu cầu giảm, men tim tăng , XQ tràn dịch màng phổi số lượng nhiều, điện tim ST chênh lên, sóng Q rộng, được chẩn đoán sơ bộ suy hô hấp tràn dịch màng phổi viêm cơ tim theo dõi do virut và được chuyển khoa hồi sứcs tích cực điều trị tiếp. Người bệnh được làm xét nghiệm:

✓ Siêu âm tim: không có vận động vùng mỏm. Huyết khối lớn vùng mỏm. Buồng thất trái giãn, chức năng tâm thu thất trái giảm (EF 49%).

✓ Chụp MSCT (4/4/) hệ thống mạch phổi: Tổn thương đông đặc 2 đáy phổi. Nhu mô còn lại dày tổ chức kẽ kèm kính mờ lan tỏa. Không có huyết khối mạch phổi.

✓ Chụp MRI tim có tiêm thuốc đối quang từ: Tổn thương dày và lan tỏa dưới nội mạc vùng mỏm và quanh thất trái (max 15mm). Buồng thất T giữa và đáy giãn hạn chế đổ đầy thất, vùng mỏm còn thấy dòng chảy tạo thành ổ khu trú kích thước 19x15mm thông với buồng thất phía trên qua 1 lỗ hẹp 1,5mm. Trên cine 4 buồng thấy giảm vận động vùng mỏm và quanh mỏm, không thấy ngấm thuốc bất thường cơ tim có dòng giảm tín hiệu. có dịch màng tim 6mm. EF 50%, EDV 185,3ml, ESV 92.5ml.

✓ pro BNP tăng cao 1388, troponin T tăng 365, IgE tăng nhẹ 200

✓ Siêu âm bụng : dịch màng bụng

✓ Xét nghiệm tìm nguyên nhân huyết khối nồng độ Protein S 64,4, Protein C 74, AT III 72 bình thường.

✓ Không có bằng chứng về bệnh hệ thống kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng dsADN, kháng thể kháng phospholipid, kháng thể kháng cardiolipin, kháng thể kháng beta2 glycoprotein âm tính

- Các xét nghiệm tìm nguyên nhân tăng bạch cầu ưa acid:

Tìm ký sinh trùng: sán lá gan lớn, nhỏ, sán lợn âm tính, giun lươn, giun đầu gai âm tính.

✓ Tế bào máu ngoại vi: thiếu máu (huyết sắc tố 67 g/l), Tiểu cầu giảm 71G/l, bạch cầu tăng cao 72,6G/L BC ưa acid 23,4G/L, có lúc tăng gần 100 G/L BC ưa acid 46%.

✓ Tủy đồ: số lượng tế bào tủy tăng sinh rất mạnh (208,4G/L). Dòng BC hạt ưa acid tăng sinh rất mạnh ở các lứa tuổi (40%), hình thái biến đổi. Gặp mẫu tiểu cầu ở mức trung bình.Công thức NST 46 XY.

✓ PCR: không có biến đổi gen : BCR/ABL, CBFB/MYH11, FLT3, NPM1

✓ FISH:del (4q12)

Chẩn đoán: hội chứng tăng bạch cầu ưa acid nguyên phát có biến chứng viêm cơ tim huyết khối mỏm tim.

Điều trị:

- Triệu chứng:

+ Chọc tháo dịch màng phổi

+ Kháng sinh thở oxy mash

+ Chống đông heparin trọng lượng phân tử thấp kết hợp kháng vitamin K

+ Truyền KHC

- Điều trị đặc hiệu: Chống viêm: methyl prednisolon 2mg/kg/ngày, imatinib 100mg/ngày

Theo dõi điều trị:

- Sau 1 tháng: Lâm sàng: dịch màng phổi giảm, đỡ khó thở, còn sốt thất thường, vẫn chưa tự làm các hoạt động hàng ngày, HA thấp 80/60, xét nghiệm

o Xét nghiệm:

o Siêu âm tim: tổn thương dày nội mạc thất trái thoái triển, chức năng thất trái. Cấu trúc hốc thông thương với buồng thất trái kích thước tăng lên đường kính 18-19mm chênh áp 58/29mmHg.

o Công thức máu BC còn cao 75 G/l, BC ưa acid > 21G/l, huyết sắc tố giảm, tiểu cầu giảm.

vì vậy kết hợp điều trị Imatinib 100mg/ ngày và duy trì kéo dài

- Sau 2 tháng:Siêu âm tim hình ảnh tăng âm và phì đại trong cột cơ gây hẹp trong buồng thất chênh áp lỗ hẹp 70/31.

CTM: hst 100g/l, tiểu cầu 153G/l, Bạch cầu 1,1G/l

- Sau 6 tháng: Người bệnh hoàn toàn khỏe mạnh, có thể tham gia các hoạt động bình thường, chơi thể thao như trước, trên siêu âm hở 2 lá vừa do sa van, chức năng tâm thu thất trái 57%, không còn huyết khối.

- Sau 1 năm chức năng tâm thu thất trái 73%, hở 2 lá nhẹ, không có huyết khối. CTM: huyết sắc tố125g/l, tiểu cầu 256G/l, Bạch cầu 7,2G/l, bạch cầu ưa acid 8%

III. BÀN LUẬN

1. Hội chứng tăng bạch cầu ưa acid (hypereosinophilic syndrom -HES)

Khái niệm hội chứng tăng bạch cầu ưa được đưa ra lần đầu vào năm 1968. HES được mô tả là tăng bạch cầu ưa acid dai dẳng kèm theo rối loạn nghiêm trọng các cơ quan và có thể tử vong. Theo WHO 2016 HES được định nghĩa là tăng bạch cầu ưa acid máu ngoại vi > 1.5G/L, và có tổn thương và/hoặc rối loạn chức năng cơ quan do tăng BC ưa acid ở mô, và loại trừ tăng BC ưa acid thứ phát không phải là nguyên nhân chính gây tổn thương tạng. Một số nghiên cứu thấy rằng không có mối tương quan chặt chẽ giữa số lượng BC ưa acid và mức độ tổn thương chức năng cơ quan, trong nhiều trường hợp BC ưa acid thâm nhiễm mô gây rối loạn nặng dù BC ưa acid trong máu không cao. Tuy vậy sinh thiết mô không phải lúc nào cũng thực hiện dễ dàng. Gần đây các nhà khoa học đã quan tâm nhiều hơn đến những protein do hạt ở bào tương tiết ra, trong đó có protein cation eosinophil (ECP) ở huyết thanh. Các nhà khoa học hy vọng tìm được mối tương quan giữa nồng độ protein này và mức độ tổn thương cơ quan để giải quyết vấn đề này.

Bạch cầu ưa acid được sinh ra tủy xương, nhưng ít lưu hành trong hệ tuần hoàn mà ở các mô, tập trung ở mô liên kết như niêm mạc đường hô hấp tiêu hóa (thành trong ruột non, niêm mạc thực quản) tuyến vú. Không giống như bạch cầu hạt khác khả năng vận động và thực bào kém hơn. Vai trò chính của nó là khử độc trung hòa các protein lạ do các hạt lysosom chứa các enzym oxidase, peroxidase và phosphatase. Cách chính loại bỏ ký sinh trùng của nó là tiết ra chất độc để tiêu diệt. Khi tiết ra một lượng lớn các độc tố này cũng gây độc cho mô cơ quan, lúc đầu chúng gây viêm sau làm xơ hóa là giảm chức năng của mô cơ quan.

2. Phân loại và cơ chế bệnh sinh[1][2]

Theo phân loại của WHO 2016 về các rối loạn tăng BC ưa acid bao gồm

- U ác tính dòng tủy hoặc lympho tăng BC ưa acid có biến đổi di truyền PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, hoặc vứ PCM1-JAK2
- Lơ xê mi kinh dòng BC ưa acid (chronic eosinophilic leukemia – CEL), tăng BC ưa acid không xác định (NOS- not otherwise specified)
- Tăng bạch cầu ưa acid biến thể của bệnh bạch cầu lympho T (Lymphocyte-variant hypereosinophilia L-HE)
- Hội chứng tăng BC ưa acid: có HES nguyên phát và HES thứ phát.

✓ HES nguyên phát:

- Hội chứng tăng sinh tủy (Myeloproliferative (M-HES)
- Lơ xê mi kinh dòng BC ưa acid (CEL-Chronic eosinophilic leukemia), HES vô căn (NOS- not otherwise specified), HES có tính chất gia đình Familial HES).

✓ HES thứ phát:

- HES của tăng tế bào lympho (Tcell lymphocytic variant - L - HES).
- HES ít tổn thương cơ quan (Organ-restricted HES)
- HES do nhiễm ký sinh trùng,

- Có hai cơ chế tăng BC ưa acid: [3]

✓ Thứ nhất do đột biến tế bào gốc tạo máu dẫn đến các tế bào tăng sinh mạnh, không chết theo chương trình và ưu thế dòng BC ưa acid (các biến đổi di truyền hiện nay được phát hiện PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, hoặc với PCM1-JAK2) nhóm nguyên nhân này thường thuộc nhóm M-HES. M-HES thường diễn biến nặng hay gặp ở nam trẻ tuổi, thiếu máu giảm tiểu cầu, tổn thương cơ quan nặng, diễn biến xấu có thể tử vong.

✓ Thứ hai do hoạt động quá mức của cytokin yếu tố tăng trưởng và chất ức chế chết theo chương trình BC ưa acid, 3 cytokin kích thích tăng sinh BC ưa acid được tìm thấy yếu tố kích thích tăng sinh BC hạt-đại thực bào (GM-CSF), IL-3, IL-5 trong đó IL-3 và IL-5 đặc hiệu cho dòng BC ưa acid. Các cytokin đặc hiệu này do tế bào lymopho T(Th2) tiết ra. Ngoài IL3, IL-5 tế bào T CD3 âm TCD4(+) còn tiết ra các IL13, IL4, kích thích tế bào Lympho B tăng sản xuất IgE, nguyên nhân này thường thuộc L-HE. L-HES gặp tỉ lệ nam nữ như nhau, trên lâm sàng thường gặp tổn thương da và đáp ứng điều trị với corticoid.

3. Triệu chứng [4][5][6][7]

3.1 Lâm sàng HES

- Toàn thân: mệt mỏi
- Biểu hiện da: gặp 69%, đây là triệu chứng phổ biến, bao gồm các tổn thương mày đay, sẩn, ban đỏ, ngứa giống chàm, phù mạch, hay gặp nhóm ở nhóm L-HES. Có thể xảy ra loét miệng, niêm mạc đặc biệt nhóm M-HES.
- Tổn thương tim (Viêm cơ tim do BC ưa acid (EM-Eosinophilic myocarditis)

[2][5][6][10]

✓ Thường diễn biến 3 giai đoạn. Giai đoạn 1 viêm cơ tim hoại tử, tùy vào tổn thương nhỏ hay lớn mà có biểu hiện từ nhẹ cho đến nặng; viêm cơ tim cấp suy tim, giai đoạn này BC ưa acid xâm nhập vào cơ tim sau hoại tử cơ tim. Sinh thiết cơ tim thấy lắng đọng các chất ECP, MBP và eosinophil peroxidase. Giai đoạn 2 là huyết khối, huyết khối phát triển dọc theo nội tâm mạc bị tổn thương nguyên nhân gây ra huyết khối được cho là do BC ưa acid giải phóng ra yếu tố nội mô chất chính khởi động quá trình đông máu và tiết ra cation protein gắn với thrombomodudin, giải phóng ra thrombin gây tăng tạo sợi huyết. BC ưa acid gây tổn thương tế bào nội mạc nên kích hoạt quá trình đông máu. Giai đoạn 3 là giai đoạn cuối cùng là xơ hóa cơ tim dẫn đến bệnh cơ tim hạn chế không phục hồi. Xơ hóa liên quan đến bạch cầu ưa acid được quan sát đặc biệt ở nội tâm mạc vì các tế bào nội mô rất nhạy cảm với ECP và MBP của BC ưa acid. BC ưa acid thúc đẩy hoạt hóa nguyên bào sợi, tăng sinh và sản xuất chất nền ngoại bào do nó tiết ra yếu tố tăng trưởng biến đổi (TGF) và IL1. Suy van 2 lá hoặc 3 lá là hậu quả của huyết khối tâm mạc và xơ hóa gây ra. Tổn thương tim gặp ở 20 % HES, và thường thể M-HES. Khi khám nghiệm tử thi phát hiện gặp khoảng 0,5% và 0,1% ở nhóm tử vong do viêm cơ tim. Tỉ lệ cao hơn ở nhóm bệnh nhân ghép tim (3-7%) và chiếm cao nhất ở nhóm tử vong do HES (48-75%). [13]Trường hợp ca bệnh của chúng tôi tổn thương tim ở giai đoạn 2 viêm cơ tim gây huyết khối và có biến chứng suy van tim.

✓ Biểu hiện lâm sàng: có nhiều mức độ khác nhau, có thể không có triệu chứng, có thể đe dọa tính mạng như sốc tim hoặc đột tử do rối loạn nhịp, biểu hiện tương tự như viêm cơ tim khác đau ngực, khó thở, mệt mỏi, đánh trống ngực hoặc ngất. Khởi phát 2/3 số trường hợp EM có triệu chứng cảm cúm thông thường, 1/3 mắc các bệnh dị ứng. Trong ca bệnh này người bệnh cũng khởi đầu với các triệu chứng cảm cúm thông thường không có tiền sử dị ứng trước đó. Bệnh diễn biến nhanh đột ngột, trên MRI tim thấy tổn thương cơ tim do thâm nhiễm, huyết khối trong tim và sa van, CK-MB, troponin T tăng cao. IgE không tăng.

- Triệu chứng hô hấp: có thể ho mạn tính đến suy hô hấp, xơ phổi. Người bệnh của chúng tôi khó thở, tràn dịch màng phổi nhiều, phải chọc tháo dịch màng phổi 2 lần.

- Triệu chứng liên quan huyết học thiếu máu, giảm tiểu cầu, hội chứng thâm nhiễm (gan lách to, nổi hạch). Trong ca bệnh này bệnh nhân có thiếu máu nặng, phải truyền KHC và KTC.

- Rối loạn đông máu cũng thường gặp trong HES, nguyên nhân do các chất BC ưa acid tiết ra gây tổn thương nội mạc và nó cũng giải phóng ra các chất nội mô nên kích hoạt mạnh quá trình đông máu. Trên lâm sàng có thể gặp huyết khối ở mạch phổi, buồng tim và cả ở mạch ngoại vi. Huyết khối có khoảng 12,3% ở viêm cơ tim do tăng BC acid, trong trường hợp HES là 28,6%, ở trường hợp có biến đổi di truyền EGPA là 19%. Vì vậy chúng ta cần theo dõi và điều trị chống đông sớm ở những trường hợp viêm cơ tim do tăng BC acid

3.2 Xét nghiệm [5]

- Số lượng BC ưa acid trong viêm cơ tim do hội chứng HES thường tăng cao, BC ưa acid trên 19G/l. Trong ca bệnh của chúng tôi BC ưa acid trên 30G/l.

- Chụp cộng hưởng từ tim là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán cơ tim không xâm lấn, nó giúp xác định được đặc điểm của mô cơ

tim. Tổn thương mô cơ tim trong EM thường loang lổ hoặc lan tỏa khác với tổn thương do nhồi máu thường theo nhánh động mạch cấp máu.

-Siêu âm tim phương pháp đầu tay rất có giá trị trong theo dõi đánh giá đáp ứng điều trị và chẩn đoán đặc biệt giai đoạn sớm giúp chẩn đoán phân biệt với các bệnh khác. Nó giúp đánh giá kích thước buồng tim, độ dày thành tim, chức năng tâm trương tâm thu, dịch màng ngoài tim, huyết khối trong buồng tim. Giai đoạn đầu viêm cơ tim cấp tính thường khó chẩn đoán.

- Xét nghiệm gen giúp chẩn đoán, điều trị và tiên lượng. Cần làm các xét nghiệm loại trừ bệnh lơ xê mi có tăng BC ưa acid (LAM t(16,16) hoặc inv(16) CBFB/MYH11 t(9,22), gen BCR/ABL, JAK2, … và tìm đột biến gen. Biến đổi gen hay gặp nhất là mất đoạn NST số 4 (del (4) (q12q12)) tạo ra FIP1L1 / PDGFRA, chiếm khoảng 10%-20% ở bệnh nhân tăng BC ưa acid, biến đổi này gặp ở nhiều dòng tế bào khác nhau BC ưa acid, BC lympho, tế bào CD 34 (+). Ngoài ra còn có biến đổi liên quan nhiễm sắc thể số 5 t(5;12)(q33;p13) tạo ra ETV6/PDGFRB hoặc nhiễm sắc thể số 9 t (8; 9) (p22; p24) tạo ra tổ hợp gen PCM1 / JAK2, t(12;9) tạo ra ETV6-ABL1. Khi có những biến đổi này điều trị thuốc ức chế tyrosin kinase cho kết quả tốt. Xác định các biến đổi này bằng kỹ thuật FISH hoặc PCR.

4. Điều trị [1][3][8][9][10][11]

Tăng BC ưa acid ngoại vi có hại khi số lượng bạch cầu quá cao, nhưng tăng ở mô sẽ gây tổn thương mô cơ quan thậm chí ảnh hưởng đến tính mạng vì vậy nhanh chóng xác định nguyên nhân đồng thời điều trị tích cực HES để giảm tỉ lệ mắc bệnh và tử vong.

Điều trị triệu chứng và điều trị đặc hiệu. Điều trị triệu chứng giảm tổn hại cơ quan, điều trị kháng đông rất được quan tâm, tùy vào tình trạng huyết khối đưa ra phương pháp điều trị phù hợp. Trong ca bệnh này bệnh nhân có huyết khối lớn ở buồng tim, tiểu cầu chưa giảm tới < 50G/l nên đã lựa chọn đùng heparin trọng lượng phân tử thấp phối hợp kháng vitamin K duy trì. Sau 6 tháng điều trị duy trì huyết khối buồng tim gần như đã hết.

Điều trị đặc hiệu hiện nay đã có rất nhiều tiến bộ, có nhiều thuốc mới được phê duyệt sử dụng cho người bệnh, tuy vậy có 3 nhóm chính: Corticoid, kháng thể đơn dòng và thuốc điều trị nhắm đích.

Trước đây corticoid thuốc sử dụng đầu tay và thấy có hiệu quả, cơ sở sử dụng thuốc này là làm giảm viêm, ngăn ngừa tổn thương mô và BC ưa acid giảm tiết các độc tố. Tuy vậy không phải trường hợp nào cũng đáp ứng tốt đặc biệt nhóm HES nguyên phát.

Kháng thể đơn dòng: nhóm thuốc này tác dụng làm giảm số lượng BC ưa acid thông qua 2 cơ chế trực tiếp gây độc tế bào qua kháng thể và tác động thông qua tế bào lympho T (Th2). Hiện này có kháng thể đơn dòng chống lại IL-5 mepolizumab và reslizumab hoặc thụ thể của nó (benralizumab), IgE (omalizumab) và tiểu thụ thể IL-4a. Các thuốc này giảm BC ưa acid ở máu ngoại vi và trong mô, phối hợp với corticoid sẽ giảm liều và thời gian sử dụng. Người bệnh của chúng tôi được sử dụng methylprednisolone từ ngày thứ 2 nhập viện với liều 1,5 mg/kg/ngày sau giảm liều dần. Lâm sàng bệnh nhân có đỡ khó thở, chức năng tim cải thiện hầu như chưa được cải thiện sau 1 tháng, số lượng BC ưa acid không giảm, thiếu máu và giảm tiểu cầu không cải thiện.

Điều trị nhắm đích: việc sử dụng các thuốc ức chế tyrosin kinase lúc đầu theo kinh

nghiệm vì cho rằng thuộc nhóm hội chứng tăng sinh tủy sau phát hiện ra biến đổi di truyền. Biến đổi di truyền ETV6-PDGFRB, ETV6-BCL1, PDGFRA đáp ứng imatinib, nilotinib… FGFR1 điều trị Ponatinib, Midostaurin, JAK2 điều trị Ruxolitinib. Với ca bệnh của chúng tôi sau khi loại trừ được HES thứ phát do ký sinh trùng và phát hiện có biến đổi di truyền del(4q12) bằng xét nghiệm FISH người bệnh được điều trị Imatinib 100mg/ngày. Sau 3 tuần điều trị số lượng BC ưa acid về bình thường số lượng tiểu cầu tăng lên. Người bệnh đã tự đi lại và làm được việc cá nhân trong sinh hoạt hàng ngày, siêu âm tim chức năng cơ tim được cải thiện đáng kể.

Hóa trị liệu và ghép tế bào gốc cũng được áp dụng với những bệnh tăng BC ưa acid do u lympho, lơ xơ mi cấp hoặc các biện pháp khác không đáp ứng.

IV. KẾT LUẬN

Hội chứng tăng BC ưa acid nguyên phát hiếm gặp. Xét nghiệm PDGFRA/B là cần thiết ở bệnh nhân nam. Về chẩn đoán cần lưu ý loại trừ các nguyên nhân thứ phát sau nhiễm ký sinh trùng, và tình trạng dị ứng. Cần phát hiện và điều trị huyết khối ở người bệnh HES. Điều trị sớm tích cực bằng corticoid kết hợp imatinib người bệnh có thể hồi phục hoàn toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Wiliam Shomali, Jason Gotlib (2019) .** World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. Hematology volume 94 10.2019 p 1149-1167
2. **Sa A.Wang (2019).** The Diagnostic Work-Up of Hypereosinophilia Pathobiology 2019: 86 p39-52
3. **Polliana Mihaela Leru (2019)** Eosinophilic disorders: evaluation of current classification and diagnostic criteria, proposal of a practical diagnostic algorithm Clinical and Translational Allergy
4. **Demet Karnak, Oya Kayacan, Sumru Beder, Mustafa Delibalta (2003).** Hypereosinophilic syndrome with pulmonary and cardiac involvement in a patient with asthma 168(2) p172-175
5. **Petr Kuchynka, Tomas Palecek, Martin Masek,** Vladimir Cerny et al 2016 Current Diagnostic and Therapeutic Aspects of Eosinophilic Myocarditis". Biomed research International 4/2016
6. **Mazin Khalid, Vijay Gayam, (2018)** Hypereosinophilic Syndrome Complicated by Eosinophilic Myocarditis With Dramatic Response to Steroid. Journal of Investigative Medicine High tập 6 p1-4
7. **Kyoung-Hee Sohn, Woo-Jung Song (2015)** Eosinophilic myocarditis: case series and literature review Asia Pac Allergy 2015;5:123-127
8. **Amy D. Klion (2015)** How I treat hypereosinophilic syndromes blood 126(9) 1069-1077
9. **Michela Brambatti, MD, a Maria Vittoria Matassini (2017**) Eosinophilic Myocarditis Characteristics, Treatment, and Outcomes vol 70 No 19 p 2363-2375
10. **Caroline K Hana, Humberto Caldera (2020).** Hypereosinophilic Syndrome, Multiorgan Involvement and Response to Imatinib. Cureus 12(6):e849
11. **MelanieC.Dispenza, BruS.Bochner (2018).** Diagnosis and novel approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes. Cur Hematol Malig Rep.6.2018 13(3) p 191-201.

HIỆU QUẢ MỘT SỐ PHÁC ĐỒ CORTICOID ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH NGUYÊN PHÁT TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thị Thảo*, Phan Quang Hòa*, Bạch Quốc Khánh*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị của một số phác đồ Corticoid điều trị bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát mới tại Viện HH-TM TW giai đoạn 2017-2018

Đối tượng nghiên cứu và phương pháp nghiên cứu: 109 bệnh nhân ITP mới chia ngẫu nhiên 3 nhóm điều trị: nhóm 0 điều trị MethylPred, nhóm 1 điều trị Dexamethasone (Dexa) liều cao, nhóm 2 điều trị Dexa liều trung bình. Được đánh giá kết quả sớm theo tiêu chuẩn thực hành lâm sàng của ASH 2011 [3], được theo dõi 12 tháng để đánh giá thời gian ngừng thuốc, duy trì đáp ứng, tái phát.

Kết quả: Kết quả sớm: tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn với Corticoid đợt điều trị đầu tiên rất tốt, lần lượt 3 nhóm 0,1,2 theo tỷ lệ 60,5%; 72,7%; 81,8%. Thời gian đáp ứng một phần trung bình là 5 ngày, thời gian đáp ứng hoàn toàn trung bình là 9 ngày, thời gian đáp ứng hoàn toàn trung bình tương ứng 3 nhóm 9,62; 9,21; 6,37 ngày. Kết quả sau theo dõi 12 tháng: Tỷ lệ ngừng thuốc điều trị của cả 3 nhóm là 37,6%; nhóm 0,1,2 tương ứng 34,9%; 36,4%; 42,4%, tỷ lệ bệnh nhân ngừng thuốc trong đợt điều trị đầu tiên có đáp ứng > 6 tháng ở nhóm 1: 9%, nhóm 2: 12,1%.Thời gian từ điều trị đến ngừng thuốc nhanh nhất ở nhóm 2 là 3,29 tháng, nhóm 1 là 3,5 tháng, nhóm 0 là 6,36 tháng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Kết luận: Kết quả điều trị sớm cho thấy điều trị các phác đồ có nền tảng Dexa cho tỷ lệ đáp ứng bước đầu cao hơn tuy nhiên chưa có sự khác biệt với điều trị cổ điển MethylPred về thời gian và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn. Theo dõi 12 tháng, nhóm 2 có tỷ lệ đáp ứng sớm, thời gian đáp ứng sớm và tỷ lệ ngừng thuốc tốt nhất. Phác đồ Dexa có tỷ lệ tái phát ít hơn phác đồ Methylpred cổ điển.

Từ khoá: Corticoid, ITP, Dexamethasone

SUMMARY

ASSESSMENT OF SOME CORTICOID REGIMENS IN THE TREATMENT OF THE ITP PATIENT AT THE NIHBT

Objectives: To evaluate the results of treatment of some new ITP corticoid regimens in the first hospitalization and monitor the results of treatment after 1 year.

Objects and research methods: Including 109 new ITP patients randomly divided into 3 treatment groups: group 0 for MethylPred treatment, group 1 for high dose Dexamethasone, group 2 for medium dose Dexamethasone. Evaluate early results according to ASH 2011 standards of clinical practice [3], followed for 12 months to assess time to stop drug, maintain response, and relapse.

Research methods: Clinical intervention, description

Results: Early results: the rate of CR to corticosteroids in the first phase of treatment was

**Viện Huyết học – Truyền máu TW*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thảo
Email: bsthaohhtm@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 15/9/2020
Ngày duyệt bài: 06/10/2020

very good, groups of 0.1.2 at the rate of 60.5%; 72.7%; 81.8%. The average PR time was 5 days, the average CR time was 9 days, the average CR time was corresponding to 3 groups of 9.62; 9.21; 6.37 days. Results after 12-month follow-up: The rate of discontinuation of drugs for all 3 groups was 37.6%; group 0.1.2 corresponding to 34.9%; 36.4%; 42.4%, the rate of patients stopping the drug in the first treatment phase with a response> 6 months in group 1: 9%, group 2: 12.1%. The fastest time from treatment to discontinuation in the group 2 is 3.29 months, group 1 is 3.5 months, group 0 is 6.36 months with a statistically significant difference.

Conclusion: Early results show that treatment with Dexa-based regimens has a higher initial response rate, but there is no difference with classic MethylPred treatment in terms of timing and complete response rate. At 12-month follow-up, group 2 had the best early response rates, early response time and drug discontinuation rates. The Dexa regimen had a less recurrence rate than the classic Methylpred regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

ITP là một bệnh lý huyết học phổ biến, phương pháp điều trị cổ điển từ trước đến nay vẫn khẳng định vị trí ưu tiên số 1 trong điều trị ITP là Corticoid. Các Corticoid được chấp thuận điều trị trong ITP là Prednisolone, Methylprednisolone và Dexamethasone. Phác đồ sử dụng Dexa là một phác đồ mới được các nhà lâm sàng Hồng Kong đưa ra từ năm 2003, từ đó đến nay đã có rất nhiều nghiên cứu trên thế giới về phác đồ này [4],[5],[6],[7] và ASH cũng đưa Dexa vào hướng dẫn điều trị ITP năm 2009, 2011 [2],[3].

Tại Việt Nam dữ liệu về phác đồ này còn hạn chế, vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm đánh giá kết quả của một số phác đồ Corticoid điều trị ITP mới trong đợt điều trị đầu tiên và theo dõi kết quả điều trị sau 1 năm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

109 Bệnh nhân chẩn đoán Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát mới trên 15 tuổi, chưa điều trị gì trước đó. không có các bệnh lý nội khoa mạn tính kèm theo.Số lượng tiểu cầu < 30 G/l.Thời gian nghiên cứu từ tháng 3/2017 đến 12/2018. Chọn mẫu ngẫu nhiên.

*Tiêu chuẩn chẩn đoán: Giảm số lượng tiểu cầu đơn độc. số lượng tiểu cầu ở máu ngoại vi <100 x 10^9/L.- Không có nguyên nhân hoặc bệnh lý nào khác gây ra tình trạng giảm tiểu cầu.

*Tiêu chuẩn loại trừ**:** Có thai, tăng huyết áp, bệnh lý tim mạch, đái tháo đường. HIV, HBV, HCV dương tính, men gan tăng 2 lần. Creatinin >= 160mmol/l

Tiêu chuẩn đáp ứng:[3]

Mức độ đáp ứng	Tiêu chuẩn
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	SLTC ≥ 100 G/L và không xuất huyết (dựa vào kết quả giữa 2 lần xét nghiệm, cách nhau trên 7 ngày).
Đáp ứng (R)	SLTC ≥ 30 G/L và tăng hơn 2 lần so với SLTC ban đầu, không có xuất huyết (kết quả giữa 2 lần xét nghiệm, cách nhau trên 7 ngày).
Không đáp ứng (NR)	SLTC < 30 G/L hoặc tăng ít hơn 2 lần SLTC ban đầu hoặc có xuất huyết (kết quả giữa 2 lần xét nghiệm, cách nhau trên 1 ngày).

Mất đáp ứng sau khi đạt đáp ứng hoàn toàn	SLTC < 100 G/L hoặc có xuất huyết (kết quả giữa 2 lần xét nghiệm, cách nhau trên 1 ngày).
Mất đáp ứng sau khi đạt đáp ứng (R)	SLTC < 30 G/L hoặc tăng ít hơn 2 lần trị số ban đầu hoặc có xuất huyết (kết quả giữa 2 lần xét nghiệm, cách nhau hơn 1 ngày).

*Các thời điểm đánh giá:

- Đánh giá sớm: Kết thúc đợt điều trị đầu tiên, bệnh án điều trị đợt 1 của các bệnh nhân

- Đánh giá sau 12 tháng: theo dõi bệnh án ngoại trú, nội trú các bệnh nhân đang theo dõi.

2. Phương pháp nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng, mô tả

3. Các phác đồ Corticoid điều trị ITP mới trong nghiên cứu

3.1. Điều trị phác đồ Methylprednisolon liều chuẩn (Nhóm 0)

- Liều dùng khởi đầu: Methylpred 1-2 mg/kg cân nặng/ngày. Theo dõi số lượng tiểu cầu 2 ngày 1 lần, sau **2 tuần** đánh giá đáp ứng. Bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn thì giảm liều thuốc , duy trì theo dõi và sau đó có thể dừng Corticoid. Bệnh nhân đáp ứng 1 phần,duy trì liều Corticoid và cân nhắc phối hợp các thuốc ức chế miễn dịch để duy trì đáp ứng. Bệnh nhân không đáp ứng, phối hợp ức chế miễn dịch và các phác đồ hàng 2

3.2. Điều trị phác Dexa liều cao (Nhóm 1)[4]

- Liều dùng:khởi đầu: Dexa 40 mg/ ngày (truyền tĩnh mạch) x 4 ngày, ngày 1-4. Theo dõi 2 tuần, nếu CR, theo dõi không điều trị thêm. Nếu NR trong vòng 6 tháng: lặp lại liều cao Dexa như trên và duy trì MethylPred liều chuẩn. Nếu mất đáp ứng sau 6 tháng thì chỉ cần lặp lại Dexa như trên. Nếu PR, duy trì tiếp Methylpred liều chuẩn 1mg/kg/ngày sau đó giảm liều. .Nếu NR: cân nhắc dùng lặp lại liều cao Dexa 4 ngày như trên 1-2 chu kỳ nữa, mỗi chu kỳ cách nhau 14 ngày. Hoặc duy trì MethylPred 1mg/kg/ngày kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Nếu không đạt được SLTC mục tiêu (tối đa 8 tuần dùng Corticoid) thì điều trị phác đồ hàng 2

3.3. Điều trị phác đồ Dexamethasone chỉnh liều (Nhóm 2)

+Liều dùng: Dexa 20 mg/ ngày (truyền tĩnh mạch) x 4 ngày, ngày 1-4 và lặp lại chu kỳ 2 sau 1 tuần tùy vào đáp ứng của bệnh nhân. Nếu CR: theo dõi không điều trị gì cho đến khi bị mất đáp ứng. Nếu mất đáp ứng (TC< 30G/l) lặp lại chu kỳ 2 như trên. Sau đó tùy vào đáp ứng của bệnh nhân để duy trì thuốc giống phác đồ 3.2.

4. Các bước nghiên cứu

- 109 Bệnh nhân ITP mới, chọn bệnh nhân ngẫu nhiên vào ba nhóm nghiên cứu:
- Điều trị theo các phác đồ 0, 1, 2 và theo dõi đáp ứng sau đợt điều trị đầu tiên và sau 12 tháng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

1.1. Tuổi, giới: Nam chiếm 32 % (35/109), Nữ chiếm 68% (74/109). Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu: 40,26 ± 17,99 [15-83].

1.2. Đặc điểm phân nhóm điều trị

Bảng 1: Đặc điểm phân nhóm điều trị

Đặc điểm	Nhóm 0	Nhóm 1	Nhóm 2	p
N	43	33	33	
Tuổi TB Min-Max	43,86 ± 21,24 14-82	37,15± 14,31 17-69	38,67± 16,31 18-83	p > 0,05
Giới nam	19 (44,2%)	11 (33,3 %)	10 (30,3%)	p > 0,05
Giới nữ	24 (55,8%)	22 (66,7 %)	23 (69,7%)	p > 0,05
SLTC vào viện Min-Max	9,21± 5,92 2-31	9,37± 7,57 2-26	7,97± 7,33 2-27	p > 0,05

Qua bảng trên chúng tôi thấy đặc điểm phân nhóm điều trị vào các nhóm tương đồng ở các đặc điểm tuổi giới, số lượng tiểu cầu vào viện. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05. Cho thấy phân nhóm đạt được ngẫu nhiên trong nghiên cứu

2. Kết quả điều trị

2.1. Kết quả điều trị sớm

a. Thời gian điều trị trung bình đợt điều trị đầu tiên của các nhóm điều trị

Bảng 2: Đặc điểm thời gian điều trị đợt đầu tiên

Nhóm	Thời gian điều trị (ngày)	Min-Max (ngày)	p
Nhóm 0	18,33 ±17,5	3-93	0,479
Nhóm 1	19,42 ± 10,57	5-47	
Nhóm 2	15,64 ±7,11	7-44	
Chung	17,8 ±13,05	3-93	

Qua kết quả bảng cho thấy thời gian điều trị trung bình của các nhóm nghiên cứu là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

b. Thời gian đạt đáp ứng trong đợt điều trị đầu tiên của các nhóm điều trị

Bảng 3: Thời gian đạt đáp ứng trong đợt điều trị đầu tiên

	Đáp ứng một phần (ngày)			Đáp ứng hoàn toàn (ngày)		
	N	X± SD	p	N	X± SD	p
Nhóm 0	40	5,10 ± 4,72	**p : 0,03** p01: 0,04 p02: 0,01 p12: 0,01	26	9,62 ± 8,63	**p: 0,186** p01: 0,8 p02: 0,09 p12: 0,15
Nhóm 1	32	4,56 ± 3,16		24	9,21± 7,61	
Nhóm 2	31	3,10 ± 1,77		27	6,37± 3,71	
Chung	**103**	**4,26 ± 5,3 [1-24]**		77	**8,35 ± 6,99 [1-45]**	

Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian đạt đáp ứng một phần của các nhóm bệnh nhân nghiên cứu là khác biệt có ý nghĩa thống kê, ngắn nhất là nhóm 2. Tuy nhiên thời gian đạt đáp ứng hoàn toàn của các nhóm không có sự khác biệt.

c. Đặc điểm đáp ứng trong đợt điều trị đầu tiên của các nhóm điều trị

Bảng 4: Đặc điểm đáp ứng trong đợt điều trị đầu tiên

	N	NR		R		CR		p
		SLBN	%	SLBN	%	SLBN	%	
Nhóm 0	43	3	**7**	14	**32,5**	26	**60,5**	0,362
Nhóm 1	33	1	**3,1**	8	**24,2**	24	**72,7**	
Nhóm 2	33	2	**6,1**	4	**12,1**	27	**81,8**	
Chung	109	6	**5,5**	26	**23,9**	77	**70,6**	

Kết quả cho thấy bệnh nhân ITP mới có đáp ứng rất tốt với phác đồ Corticoid, tỷ lệ đáp ứng (CR+PR) nhóm 0, 1, 2 tương ứng 93%; 96,9 %; 93,9% .Tuy nhiên các khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê P = 0,362 .

2.2. Kết quả sau 12 tháng theo dõi

a. Thời gian theo dõi trung bình

- Thời gian theo dõi trung bình nhóm nghiên cứu 11,93 ± 4,01 tháng [3,86 - 18,1].

a. Bệnh nhân ngừng thuốc ngay sau điều trị đợt 1 (Nhóm 1 và nhóm 2).

Bảng 5: Bệnh nhân ngừng thuốc sau đợt điều trị đầu tiên

	SLBN ngừng thuốc	Tái phát	Duy trì đáp ứng >6 tháng
Nhóm 1	5/33 (15.1%)	2/33	3/33 (9%)
Nhóm 2	7/33 (21%)	3/33	4/33 (12.1%)

c. Bệnh nhân ngừng thuốc trong 12 tháng nghiên cứu

Bảng 6: Bệnh nhân ngừng thuốc trong 12 tháng nghiên cứu

	BN ngừng thuốc	Thời gian trung bình từ điều trị- ngừng thuốc (tháng)	Min-Max	p
Nhóm 0	15/43 (34,9 %)	6,36 ± 3,99	3-13	**p: 0,029**
Nhóm 1	12/33 (36,4 %)	3,5 ± 2,78	0-8	p01:0,03
Nhóm 2	14/33 (42,4%)	3,29 ± 2,61	0-7	p02:0,01
Tổng	**41/109 (37,6%)**	**4,42± 3,44**	**0-13**	p12: 0,08

Nghiên cứu trong thời gian 12 tháng nghiên cứu , số lượng bệnh nhân đáp ứng lâu dài (dừng điều trị thuốc) của các nhóm 0,1,2 lần lượt 34,9%; 36,4%; 42,4%. Tỷ lệ ngừng thuốc chung của cả nhóm nghiên cứu chiếm 37,6%. Chúng tôi thấy tỷ lệ bệnh nhân ngừng thuốc nhóm 2 đạt tỷ lệ cao nhất tiếp đến là nhóm 1 và nhóm 0. Khi so sánh trung bình thời gian điều trị từ lúc bắt đầu cho đến khi ngừng thuốc cho thấy thời gian trung bình nhóm 1, nhóm 2 ngắn hơn hẳn nhóm 0. Có sự khác biệt giữa nhóm 0 và các nhóm còn lại là có ý nghĩa thống kê, p < 0,05. Như vậy nhóm 2 có ưu thế hơn về tỷ lệ đáp ứng sớm và ngừng thuốc sau 12 tháng.

d. Số lần nhập viện trong 12 tháng theo dõi điều trị

Bảng 7: Số lần nhập viện trong 12 tháng theo dõi điều trị

Nhóm	Số lần nhập viên trung bình	Min-Max	p
Nhóm 0	1,69 ± 0,91	1-5	**p : 0,038** p01: 0,017 p02: 0,06 p12: 0,63
Nhóm 1	1,27 ± 0,51	1-3	
Nhóm 2	1,36 ± 0,74	1-4	
Tổng	**1,46 ± 0,77**	**1-5**	

Theo dõi số lần nhập viện trong suốt thời gian nghiên cứu tính cả đợt nhập viện đầu tiên và các đợt tái phát cho thấy số lần nhập viện trung bình cao nhất nhóm 0, đến nhóm 2, nhóm 1. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm 0 và nhóm 1 (p=0,017) và nhóm 0 và nhóm 2 (p=0,06). Qua đó cho thấy sử dụng phác đồ Dexa có tỷ lệ tái phát ít hơn phác đồ Methylpred cổ điển.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả điều trị sớm

a. Tỷ lệ đáp ứng điều trị

Tính chung cả nhóm nghiên cứu, số lượng tiểu cầu đạt đáp ứng một phần trung bình ngày thứ 5, đạt đáp ứng hoàn toàn > 100 G/l trung bình ngày thứ 9.

Các nghiên cứu dựa trên nền tảng Corticoid là Dexa liều cao có tỷ lệ đáp ứng tốt, tuy nhiên độ linh hoạt điều trị của mỗi nghiên cứu trên thế giới là khác nhau. Ví dụ nghiên cứu Yufeng Cheng [4] sử dụng phác đồ Dexa liều cao 40mg/ ngày x 4 ngày , 1 chu kỳ và theo dõi đáp ứng, chỉ điều trị lại chu kỳ 2 khi bị tái phát. Kết quả đáp ứng ban đầu 85%. Nghiên cứu của Filip Bost, Mazzuconi sử dụng 4 đến 6 chu kỳ liều cao Dexa liều cao 40mg/ ngày x 4 ngày, sau đó đánh giá đáp ứng [5][6]. Kết quả đáp ứng ban đầu tương ứng 83%; 85,6%. Các nghiên cứu sử dụng phác đồ MethylPred gồm các nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng Nga, Nguyễn Văn Bông, Bùi Thị Miền cho các kết quả đáp ban đầu tương ứng 77,8%, 75,6%, 81,2% [9][12][8]. Kết quả đáp ứng của chúng tôi có kết quả cao hơn 1 số nghiên cứu trên có lẽ nguyên nhân là nhóm bệnh nhân chúng tôi là bệnh nhân mới lần đầu tiên điều trị Corticoid nên đáp ứng thuốc tốt hơn

b. Bệnh nhân ngừng thuốc ngay sau đợt điều trị đầu tiên

Trong phác đồ nghiên cứu của Nhóm 1, Nhóm 2 có ngừng điều trị khi đạt đáp ứng sau 2 tuần theo dõi, sử dụng phác đồ Dexa. Còn phác đồ điều trị MethylPred cổ điển không có dừng điều trị ngay mà giảm liều từ từ trong vòng 3 đến 6 tháng và ngừng thuốc nếu bệnh nhân vẫn duy trì được đáp ứng. Đây là điểm khác biệt giữa phác đồ Methylpred và phác đồ Dexa. Về số lượng chu kỳ Dexa, thường các tác giả chỉ sử dụng 1 đến 2 chu kỳ Dexa liều cao. Có một số nghiên cứu như của tác giả Mazzuconi sử dụng 4 đến 6 chu kì. Trong nghiên cứu của chúng tôi đã sử dụng Dexa giảm liều chia thành 2 chu kỳ, mỗi chu kỳ 20mg/ngày x 4 ngày, cách nhau 7 ngày. Trong nghiên cứu phác đồ Dexa giảm liều (Nhóm 2) hầu hết các bệnh nhân đều sử dụng 2 vòng Dexa sau 7 ngày, chỉ có 7/33 (21,1%) bệnh nhân dùng dexa 1 vòng (20mg x4 ngày). Tỷ lệ ngừng thuốc Nhóm 1 đạt 15,1%, tỷ lệ ngừng thuốc

Nhóm 2 đạt 21%. Tuy nhiên trong số bệnh nhân ngừng thuốc, số bị tái phát chiếm gần 50% trong vòng 6 tháng. Số bệnh nhân duy trì đáp ứng mà không cần điều trị gì sau đợt nghiên cứu đầu tiên chiếm 9% (phác đồ 1), 12,1% (phác đồ 2). So sánh với nghiên cứu của Yufeng Cheng, Mazucconi, Teramura tỷ lệ bệnh nhân ngừng thuốc của chúng tôi ít hơn do có thể nhóm bệnh nhân của họ điều trị số chu kì Dexa nhiều hơn. Các bệnh nhân còn lại của nhóm nghiên cứu đều sử dụng MethylPred duy trì và giảm liều dần sau đó tùy theo đáp ứng của bệnh nhân.

4.2. Kết quả điều trị sau 12 tháng theo dõi

a. Bệnh nhân đáp ứng lâu dài (ngừng thuốc) sau 12 tháng theo dõi

Điều trị ITP mới chẩn đoán sử dụng phác đồ có Dexacó tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng lâu dài (nghỉ thuốc) nhiều hơn, nhanh hơn có ý nghĩa thống kê, số lượng bệnh nhân đáp ứng lâu dài của các nhóm 0,1,2 lần lượt 34,9%; 36,4%; 42,4%. Tỷ lệ ngừng thuốc chung của cả nhóm nghiên cứu chiếm 37,6% . So với các nghiên cứu khác, tỷ lệ đáp ứng lâu dài của chúng tôi thấp hơn so với Yufeng Cheng (42%); Filip Borst (59%); Lê Thị Hoàng Mỹ (43,8%) [10]. Theo chúng tôi việc linh hoạt sử dụng số chu kỳ Dexa cá thể hóa với từng bệnh nhân cụ thể có thể sẽ đem lại sự đáp ứng tốt hơn.

b. Đặc điểm nhập viện do tái phát

Số lần nhập viện do tái phát nhóm 0,1,2 tương ứng là 1,69; 1,27; 1,36 lần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm 0 và nhóm 1 (p=0,017) và nhóm 0 và nhóm 2 (p=0,06). Qua đó cho thấy sử dụng phác đồ Dexa có tỷ lệ tái phát ít hơn phác đồ Methylpred cổ điển.

V. KẾT LUẬN

Kết quả điều trị sớm cho thấy điều trị các phác đồ có nền tảng Dexa cho tỷ lệ đáp ứng bước đầu cao hơn tuy nhiên chưa có sự khác biệt với điều trị cổ điển MethylPred về thời gian và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn. Theo dõi 12 tháng, nhóm 2 có tỷ lệ đáp ứng sớm, thời gian đáp ứng sớm và tỷ lệ ngừng thuốc tốt nhất. Phác đồ Dexa có tỷ lệ tái phát ít hơn phác đồ Methylpred cổ điển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Provan D, Stasi R, Newland AC et al.** "International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia". Blood 2010: 115: 168
2. **Rodeghiro F, Stasi R, Gernsheimer T. et al** "Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group". Blood 2009: 113: 2386-93
3. **Neunert C, Lim W, Crowther M, et al.** "The American Society of Hematology 2011 evidence – based practice guideline for immune thrombocytopenia". Blood 2011: 117: 4190
4. **Yunfeng Cheng, M.D., Raymond S.M. Wong, M.B., Ch.B., Yannie O.Y. Soo, M.B., Ch.B., Chung Hin Chui, Ph.D., Fung Yi Lau, Ph.D., Natalie P.H. Chan, M.B., Ch.B., Wai Shan Wong, M.B., Ch.B., and Gregory Cheng, M.D., Ph.D.** "Initial Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura with High-Dose Dexamethasone"

.The new England Journal of medicine. August 28, 2003 vol. 349 no. 9

5. **Borst F, et al (2004),** " High dose Dexamethasone as a first line and second line treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in aldult", Ann Hematol, 83(12), pp. 764-768
6. **Mazzucconi MG et al (2007),** "Therapy with high dose Dexamethasone in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience", Blood, 109(4), pp.1401-1407.
7. **Li YF et al (2009),** "Short term high dose Dexamethasone therapy in previously untreated idiopathic thrombocytopenic purpura", http:/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079208.
8. **Bùi Thị Miền (2006),** " Hiệu quả điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu chưa rõ nguyên nhân bằng Corticoid liều cao". Luận văn tốt nghiệp Thạc sỹ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
9. **Trần Thị Quế Hương, Nguyễn Thị Hồng Nga (2000),** "Điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu chưa rõ nguyên do tại BV TMHH TpHCM 1999-2000". Tạp chí Y học Việt Nam số 6-7, tr 62-68.
10. **Lê Thị Hoàng Mỹ (2004)** Dexamethasone liều cao trong điều trị bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn người lớn. Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y học, đại học Y dược TpHCM
11. **Nguyễn Thị Hương Thu (2007),** " Nhận xét một số thay đổi lâm sàng và xét nghiệm ở bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu chưa rõ nguyên nhân sau điều trị Corticoid bằng đường tĩnh mạch". Luận văn tốt nghiệp bác sỹ y khoa. Đại học Y Hà Nội.
12. **Nguyễn Văn Bông (2012),** " Nghiên cứu hiệu quả điều trị Corticoid trong bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn ở người lớn tại BV TW Huế". Tạp chí Y học Việt Nam, tập 396, trang 236-241
13. **Masanaoa Teramura et al (2012),** " Comparison of high dose Dexamethasone and Prednisone for initial treatment of aldult primary immune thrombocytopenia", Open journal of Blood diseases, pp.85-89
14. **Yu Wei, Xue-bin Ji, Ya-wen Wang, Jing-xia Wang, et al** "High - dosedexame thasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial Blood. 2016;127:296-302

THIẾU MÁU TRONG UNG THƯ PHỔI NGUYÊN PHÁT TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Đỗ Tiến Dũng*, Hoàng Văn Phóng, Phạm Quang Vinh*, Mai Trọng Khoa*****

TÓM TẮT

Các nghiên cứu cho thấy tình trạng thay đổi huyết sắc tố (HST) có liên quan với thay đổi của nhiều thông số khác trên bệnh nhân UTP. **Mục tiêu:** (1). Nghiên cứu sự thay đổi lượng HST và tỷ lệ thiếu máu trên bệnh nhân UTP nguyên phát. (2). Tìm hiểu mối liên quan giữa lượng HST với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên những bệnh nhân này. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** gồm 88 bệnh nhân được chẩn đoán UTP nguyên phát, chưa điều trị và 34 người trưởng thành khoẻ mạnh làm nhóm tham chiếu. Nghiên cứu theo phương pháp mô tả cắt ngang và tiến cứu. **Kết quả nghiên cứu:** (1). Thay đổi lượng HST và tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân UTP nguyên phát: lượng HST trung bình của nhóm UTP là 134,28±18,13g/L thấp hơn so với lượng HST trung bình của nhóm chứng là 143,38±13,51 với p<0,01. Tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân UTP là 28,4% (2). Liên quan giữa HST với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng: Tỷ lệ BN có HST <120g/L ở nhóm kích thước khối u>5cm là 38,9% cao hơn tỷ lệ BN có HST <120g/L ở nhóm kích thước khối u≤5cm là 15,7% với p<0,05. **Kết luận: (**1). Thay đổi lượng HST và tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân UTP nguyên phát: Lượng HST trung bình ở nhóm UTP thấp hơn so với nhóm chứng với p<0,01. Tỷ lệ thiếu máu là 28,4%. (2). Liên quan giữa lượng HST với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng: Tỷ lệ thiếu máu ở nhóm kích thước khối u phổi >5cm lớn hơn so với nhóm có kích thước khối u phổi ≤5cm với p<0,05.

Từ khóa: Huyết sắc tố, ung thư phổi.

SUMMARY

ANEMIA IN PRIMARY LUNG CANCER AT BACH MAI HOSPITAL

The change in hemoglobin levels is associated with changes in many other parameters in patients with lung cancer. **Objectives:** (1). Study on changes in hemoglobin levels and the rate of anemia in primary lung cancer patients. (2). Understand the relationship between hemoglobin level and clinical and subclinical features in these patients. **Patients and methods:** Including 88 patients diagnosed with untreated primary lung cancer and 34 healthy people as the control group. Cross-section and prospective. **Results:**. (1). Changes in hemoglobin levels and the rate of anemia in primary lung cancer: The mean HGB of the LC group was 134.28 ± 18.13 g/L lower than the mean HGB of the control group of 143.38 ± 13.51 with p<0.01. The prevalence of anemia in LC was 28.4%. (2). Relationship between hemoglobin levels and clinical and subclinical characteristics: The rate of patients with HGB<120 g/L in group with tumor size> 5 cm was 38.9% higher than the rate of patients with HGB<120 g/L at 15.5% with p<0.05. **Conclusions:** (1). Changes in hemoglobin levels and the rate of anemia in primary lung cancer: The mean HGB in the LC group was lower than in the control group with p<0.01. The anemia

**Trung tâm HH-TM Bệnh viện Bạch Mai*
***Trung tâm HH-TM Bệnh viện Việt tiệp Hải Phòng*
****Trung tâm YHHN-UB Bệnh viện Bạch Mai.*
Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Tiến Dũng
Email: dtdunghemostasis@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 14/10/2020

rate was 28.4%. (2). Correlation between hemoglobin levels and clinical and subclinical characteristics: The prevalence of anemia in patients with pulmonary tumor size> 5 cm was greater than that of pulmonary tumor size ≤5cm with p < 0.05.

Key words: Hemoglobin level, lung cancer

***Note:**:* Blood transfusion and Hematology Center, Bach Mai Hospital; **: Blood transfusion and Hematology Center, Viet tiep Hospital; ***: Center for Nuclear Medicine and Oncology, Bach Mai Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ thiếu máu ở những bệnh nhân ung thư phần phụ, UTP, ung thư đại tràng và ung thư vú lần lượt là 26-85%, 8-84%, 30-67% và 41-82% [1]. Thiếu máu thường là dấu hiệu biểu hiện sớm ở bệnh nhân UTP và là yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm. Ngoài ra tỷ lệ thiếu máu tăng lên theo tuổi sau 65 tuổi.

Tình trạng thay đổi HST có liên quan với thay đổi của nhiều thông số khác ở bệnh nhân UTP. Điều đó cho thấy điều trị thiếu máu hoặc duy trì lượng đủ huyết sắc tố có thể là phù hợp nhằm phòng hoặc cải thiện chất lượng cuộc sống cũng như tăng tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân UTP [1].

Bệnh nhân UTP bị thiếu máu là một dấu hiệu tiên lượng xấu có thể do các tế bào ung thư tiết các phân tử hòa tan như interleukin - 1, (IL-1), interferon gamma và yếu tố hoại tử u. Chúng có thể gây thiếu máu do tan máu, ức chế đáp ứng của các tế bào đầu dòng dòng hồng cầu.

Ngoài ra, bệnh nhân UTP thường có tiên lượng xấu khi bị thiếu máu là bởi vì quá trình hóa trị, xạ trị chỉ đạt hiệu quả tối đa khi dưới điều kiện bão hòa oxy [2].

Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về thay đổi lượng huyết sắc tố trên bệnh nhân UTP. Song ở Việt Nam những nghiên cứu về vấn đề này còn ít. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu:

1. Nghiên cứu sự thay đổi lượng huyết sắc tố và tỷ lệ thiếu máu trên bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát.

2. Tìm hiểu mối liên quan giữa lượng huyết sắc tố với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên những bệnh nhân này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 88 BN được chẩn đoán xác định là UTP được điều trị bằng phác đồ PC tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ ngày 15 tháng 3 năm 2014 đến 31 tháng 12 năm 2017 và 34 người trưởng thành khỏe mạnh là nhóm tham chiếu.

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Các BN được chẩn đoán xác định UTP nguyên phát có kết quả mô bệnh học là UTP.
- BN từ 16 tuổi trở lên.
- Tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.
- BN mới điều trị lần đầu.
- BN có chức năng gan, thận, bình thường.
- Bệnh nhân không dùng thuốc ảnh hưởng đến tế bào và hệ thống đông máu như: heparin, kháng đông đường uống và thuốc chống kết dính tiểu cầu.
- Bệnh nhân không bị mắc các bệnh máu phối hợp.
- Theo dõi thời gian sống của bệnh nhân thông qua quản lý các lần khám theo hẹn, liên hệ qua điện thoại cho bệnh nhân và gia đình bệnh nhân, hỏi và trả lời qua thư tín.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu

Các BN không đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn trên và phụ nữ có thai hoặc đang nuôi

con bú, có kết hợp với bệnh ung thư khác.

2.1.3. Tiêu chuẩn chọn nhóm tham chiếu. 34 người trưởng thành khỏe mạnh được lựa chọn từ một số khám sức khỏe không có tiền sử mắc các bệnh hệ thống tạo máu, rối loạn đông cầm máu, không dùng các thuốc ảnh hưởng đến xét nghiệm tế bào máu, đông cầm máu, có tỷ lệ nam, nữ và độ tuổi tương đương với nhóm BN nghiên cứu.

2.2. Vật liệu nghiên cứu: Lấy 2ml máu ngoại vi BN để làm các xét nghiệm tế bào máu ngoại vi với chất chống đông bằng K3 EDTA.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Loại nghiên cứu: phương pháp nghiên cứu tiến cứu, mô tả và phân tích, có so sánh/tự đối chứng.

***Kỹ thuật xét nghiệm tế bào máu ngoại vi:**

Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi được thực hiện trên máy phân tích huyết học tự động XN3000 (Sysmex- Nhật Bản) và thuốc thử của Sysmex- Nhật Bản.

2.3.2. Tiêu chí đánh giá

+ Tiêu chuẩn thiếu máu nam HST<130g/L và nữ HST<120g/L [3].

+ Mức độ thiếu máu: thiếu máu nhẹ HST 100g/L đến bình thường, thiếu máu mức độ trung bình HST từ 80-100g/L, thiếu máu mức độ nặng HST từ 65g/L đến 80g/L, đe dọa tính mạng là HST<65g/L [4].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thay đổi của một số chỉ số hồng cầu và tỷ lệ thiếu máu trong ung thư phổi nguyên phát

Bảng 3.1: So sánh một số chỉ số hồng cầu giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

Chỉ số HC	n	Nhóm BN nghiên cứu	n	Nhóm tham chiếu	p
SLHC (T/L)	88	4,55±0,64	34	4,89±0,53	**<0,01**
HST (g/L)	88	134,28±18,13	34	143,38±13,51	**<0,01**
MCV (fl)	88	89,65±7,42	34	88,41±6,10	>0,05
MCH (pg)	88	29,69±2,85	34	29,46±2,54	>0,05

Nhận xét:

- Số lượng hồng cầu, lượng huyết sắc tố ở nhóm bệnh nhân thấp hơn so với nhóm tham chiếu và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.2: Tỷ lệ thiếu máu trong ung thư phổi

HST / Giới	Thiếu máu (nam:HST<130g/L; nữ:HST<120g/L)	
	n	**%**
Nam	20	27,4
Nữ	5	33,3
Tổng	**25**	**28,4**

Nhận xét: Tỷ lệ thiếu máu chung là 28,4%, thiếu máu ở nhóm BN nam là 27,4% và tỷ lệ thiếu máu ở nhóm BN nữ là 33,3%.

Bảng 3.3: Mức độ thiếu máu trong ung thư phổi

	Mức độ thiếu máu	**n**	**Tỷ lệ %**
Thiếu máu	Đe dọa tính mạng	0	0,0
	Mức độ nặng	1	1,1
	Mức độ vừa	4	4,5
	Mức độ nhẹ	20	22,8
Tổng số		**25**	**28,4**

Nhận xét: Qua bảng trên cho thấy chủ yếu là thiếu máu mức độ nhẹ chiếm 22,8%.

3.2. Liên quan giữa lượng huyết sắc tố với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.

Bảng 3.4: Liên quan giữa lượng HST với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Biến số	**Phân loại**	**n**	**Huyết sắc tố (g/L)**		**p**
			<120 (n,%)	**≥120 (n,%)**	
GPB	UTPKTBN	77	18 (23,4)	59 (76,6)	**<0,05**
	UTPTBN	11	0 (0)	11 (100)	
Kích thước khối u	≤5 cm	70	11 (15,7)	59 (84,3)	**<0,05**
	>5 cm	18	7 (38,9)	11 (61,1)	
Phân loại giai đoạn	Gđ II-IIIB	26	3 (11,5)	23 (88,5)	>0,05
	Gđ IV	62	15 (24,2)	47 (75,8)	
	Có	21	7 (33,3)	14 (66,7)	

Nhận xét:

- Gặp 23,4% bệnh nhân UTPKTBN có HST<120g/L và không gặp bệnh nhân nào có HST<120 g/L ở nhóm UTPTBN, với p<0,05.

- Tỷ lệ bệnh nhân có HST <120g/L ở nhóm có kích thước khối u>5cm là 38,9% cao hơn ở nhóm có kích thước khối u≤5cm là 15,7% với p<0,05.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Thay đổi lượng huyết sắc tố và tỷ lệ thiếu máu trong ung thư phổi nguyên phát

Qua bảng 3.1 thấy SLHC trung bình của nhóm UTP là 4,55±0,64T/L thấp hơn SLHC trung bình của nhóm tham chiếu là 4,89±0,53T/L với p<0,01. Lượng HST trung bình của nhóm UTP là 134,28±18,13g/L thấp hơn lượng HST trung bình của nhóm tham chiếu là 143,38±13,51g/L với p<0,01.

Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Arslanagic S và CS (2012) nghiên cứu 239 bệnh nhân UTP thấy lượng HST ở bệnh nhân UTP giảm có ý nghĩa so với nhóm tham chiếu với p<0,05 [5]. Cata J.P và CS (2016) nghiên cứu 861 bệnh nhân UTP thấy lượng HST trung bình là 134,3±14,8g/L[6].

Qua bảng 3.2 thấy tỷ lệ thiếu máu là 28,4%. Trong đó, tỷ lệ thiếu máu ở BN nam là 20/73 (chiếm 27,4%) và ở BN nữ là 5/15 (chiếm 33,3%).

Về mức độ thiếu máu có 1/88 (chiếm 1,1%) BN bị thiếu máu mức độ nặng, 4/88 (chiếm 4,5%) BN thiếu máu mức độ vừa và 20/88 (chiếm 22,8%) BN thiếu máu mức độ nhẹ (bảng 3.3).

Kết quả nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài về tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân UTP như Aoe K và CS (2005) nghiên cứu 611 bệnh nhân UTP thấy tỷ lệ thiếu máu là 48,8%, trong đó tỷ lệ thiếu máu ở BN nam là 50%, ở BN nữ là 44,2% [2]. Tomita M và CS (2008) nghiên cứu 240 bệnh nhân UTPKTBN thấy tỷ lệ thiếu máu là 36,67%, trong đó thiếu máu ở BN nam là 37,58% và BN nữ là 34,94%[7]. Lee S và CS (2017) tỷ lệ thiếu máu là 57,8%, trong đó tỷ lệ thiếu máu là ở BN nam là 55,1% và 62,5% ở BN nữ[8]. Hassan M.H và CS (2010) tỷ lệ thiếu máu là 43,8%, trong đó 38,8% thiếu máu nhẹ và 5,0% thiếu máu trung bình [1]. Zhang Y.H và CS (2018) tỷ lệ thiếu máu là 17,32%, trong đó tỷ lệ thiếu máu ở BN nam là 22,37% và ở BN nữ là 12,34%[9]. Chen Z và CS (2017) tỷ lệ thiếu máu ở BN nam là 39%, thiếu máu ở BN nữ là 30% [10].

4.2. Liên quan giữa lượng huyết sắc tố với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.

Liên quan giữa lượng HST với đặc điểm lâm sàng tại bảng 3.4 cho thấy gặp 23,4% bệnh nhân UTPKTBN có HST≤120g/L và không gặp BN nào có HST≤120 g/L ở nhóm UTPTBN với p=0,02.

Tỷ lệ BN có HST ≤120g/L ở nhóm có kích thước khối u phổi >5cm là 38,9% cao hơn ở nhóm có kích thước khối u phổi ≤5cm là 15,7% với p=0,03.

Tomita M (2008) nghiên cứu 240 bệnh nhân UTPKTBN thấy tỷ lệ HST thấp có khác biệt giữa các nhóm giải phẫu bệnh trong đó ở nhóm UTP tế bào vảy cao hơn so với nhóm UTP biểu mô tuyến với p=0,039[3]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu thấy không có sự mối liên quan nào giữa típ mô bệnh học với thay đổi HST ở bệnh nhân UTP như: Aoe K và CS (2005) nghiên cứu 611 bệnh nhân UTP, Arslanagic S (2012) nghiên cứu 239 bệnh nhân UTP thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ thiếu máu giữa nhóm bệnh nhân UTPKTBN với nhóm UTPTBN với p>0,05[2], [5]. Chen Z (2017) nghiên cứu trên 821 thấy lượng HST có khác biệt giữa các giai đoạn T với p<0,01[10]. Zhang Y.H và CS (2018) thấy tỷ lệ thiếu máu ở nhóm có TGST ≥1 năm cao hơn so với tỷ lệ thiếu máu ở nhóm có TGST<1 năm với p=0,005[9].

Thiếu máu trong UTP thường có liên quan đến một số yếu tố rối loạn chuyển hóa sắt, giảm số lượng tế bào đầu dòng của dòng hồng cầu trong tủy xương, tăng các cytokin viêm, tan máu ngoại mạch, thiếu hụt erythrombopoietin. Những BN có di căn xương, tủy xương có thể dẫn đến suy tủy xương từ đó gây giảm HST. Những bệnh nhân UTP bị thiếu máu và hậu quả là giảm một phần áp lực oxy máu trong khối u từ đó có thể gây biến đổi gen và tăng cường phát triển khối u, thúc đẩy tăng sinh mạch và tăng cường di căn. Ngoài ra, giảm oxy máu có thể tăng cường đề kháng với hóa, xạ trị thông qua cơ chế phát triển kháng đa thuốc và chống lại chết theo chương trình [3], [6].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 88 bệnh nhân UTP nguyên phát chúng tôi thấy một số kết quả sau:

Thay đổi lượng huyết sắc tố và tỷ lệ thiếu máu trong ung thư phổi nguyên phát.

- Lượng HST trung bình của nhóm UTP thấp hơn có ý nghĩa so với lượng HST trung bình của nhóm chứng với p<0,01.

- Tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân UTP là 28,4%; tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân nam là 27,4% và tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân nữ là

33,3%; chủ yếu là thiếu máu mức độ nhẹ (chiếm 22,8%).

Liên quan giữa lượng huyết sắc tố với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.

- Tỷ lệ BN có HST <120g/L ở nhóm kích thước khối u>5cm là 38,9% cao hơn ở nhóm kích thước khối u≤5cm là 15,7% với p<0,05.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hassan F.M, Weeda E.A (2010).** Anemia in Elderly Sudanese Lung Cancer Patients Treated with Chemotherapy. The Open Lung Cancer Journal, 3, 34-37.
2. **Aoe K, Hiraki A, Maeda T et al (2005).** Serum Hemoglobin Level Determined at the First Presentation is a Poor Prognostic Indicator in Patients with Lung Cancer. Internal Medicine, 44, 800-804
3. **Tomita M, Shimizu T, Hara M et al (2008).** Impact of Preoperative Hemoglobin Level on Survival of Non-small Cell Lung Cancer Patients. ANTICANCER RESEARCH, 28, 1947-1950.
4. **Sharma S, Shrivastav B.R, Shrivastav A (2014).** Frequency of ABO Blood Group and Decreased Level of Hemoglobin in Lung Cancer Patients. Advances in Cancer Research & Therapy, 1 (1), 1-6.
5. **Arslanagic S, Arslanagic R, Zutic H et al (2012).** Hemoglobin levels as a component of the paraneoplastic syndrome in lung cancer. Originalni nauni rad, 7 (2), 85–90.
6. **Cata J. P., Gutierrez C., Mehran R. J. et al (2016).** Preoperative anemia, blood transfusion, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with stage i non-small cell lung cancer. Cancer Cell Microenviron, 3 (1), 1-18.
7. **Tomita M., Shimizu T., Hara M. et al (2008).** Prognostic impact of thrombocytosis in resectable non-small cell lung cancer. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 7 (4), 613-615.
6. **Lee S., Eo W., Jeon H. et al (2017).** Prognostic Significance of Host-related Biomarkers for Survival in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Cancer, 8 (15), 2974-2983.
7. **Zhang Y. H., Lu Y., Lu H. et al (2018).** Pretreatment Hemoglobin Level Is an Independent Prognostic Factor in Patients with Lung Adenocarcinoma. Can Respir J, 2018, 1-6.
8. **Chen Z., Zhu B., Ou C et al (2017)**. Serum ferritin and primary lung cancer. Oncotarget, 8 (54), 92643-92651.
9. **Tomita M, Shimizu T, Hara M et al (2008)**. Impact of Preoperative Hemoglobin Level on Survival of Non-small Cell Lung Cancer Patients. ANTICANCER RESEARCH, 28, 1947-1950.
10. **Holgersson G, Sandelin M, Hoye E et al (2012).** Swedish lung cancer radiation study group: the prognostic value of anaemia, thrombocytosis and leukocytosis at time of diagnosis in patients with non-small cell lung cancer. Med Oncol, 29, 3176-3182.

ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG GAN Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO NGƯỜI LỚN THỜI ĐIỂM CHẨN ĐOÁN TẠI TRUNG TÂM HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Hoàng Thị Huế*, Vũ Minh Phương*, Nguyễn Tuấn Tùng, Phạm Quang Vinh*, Phạm Bích Diệp*, Phạm Thị Hường*, Lê Khánh Linh***

TÓM TẮT

Đại cương: Lơ xê mi cấp dòng lympho là bệnh không thường gặp ở người lớn, khoảng 20 % trong nhóm lơ xê mi cấp. Biểu hiện ở gan thường đa dạng từ gan to đơn thuần đến viêm gan, suy tế bào gan,...Việc tổn thương gan có thể ảnh hưởng kế hoạch điều trị cho bệnh nhân do vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Mô tả tổn thương gan ở bệnh nhân lơ xê mi cấp người lớn thời điểm chẩn đoán.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho mới chẩn đoán tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai từ 9/2019 - 6/2020. Tiêu chuẩn loại trừ : Bệnh nhân có tiền sử bệnh lý gan mật, các marker virut viêm gan HbsAg, anti HCV, anti HAV dương tính, có bằng chứng tan máu. Các trường hợp sẽ được điều trị cảm ứng với corticoid/ hóa trị liệu nếu không có chống chỉ định.

Kết quả: Quan sát 21 ca bệnh Lơ xê mi cấp dòng lympho, có 13 ca có biểu hiện gan (62%) trong đó có 11 bệnh nhân có gan to, 8 bệnh nhân có tăng GOT, 7 bệnh nhân có tăng GPT, 8 bệnh tăng Bilirubin toàn phần. Mức độ tăng men gan nhẹ chiếm phần lớn với 5 ca bệnh. 2 bệnh nhân được ghi nhân có tăng men gan hoặc tăng bilirubin toàn phần mức độ nặng. Sau khi điều trị bằng corticoid/ hóa trị liệu thấy GOT, GPT và bilirubin toàn phần giảm nhiều.

Kết luận: Biểu hiện gan ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp là khá phổ biến với nhiều mức độ. Corticoid/ hóa trị liệu có thể làm giảm tình trạng tăng men gan và tăng bilirubin toàn phần.

**Đại học Y Hà Nội*
***Bệnh viện Bạch Mai*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Huế,
Email: hoanghuehhtm@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 16/8/2020
Ngày duyệt bài: 14/9/2020

SUMMARY

LIVER INVOLVEMENT IN ADULT PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AT THE ONSET OF DIAGNOSIS AT HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION CENTER, BACH MAI HOSPITAL

Background: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults is relatively rare, with 20 % of all ALL. Liver involvement can present with a variety of syndromes ranging from asymptomatic hepatomegaly with infiltration of lymphoblastic to hepatitis to acute liver failure. Liver injury is a important factor that must be considered before making treatment plans for the patients. The aim of this study is to describe liver injury in adult patients with ALL at the time of diagnosis.

Procedure: All newly diagnosed ALL patients at Hematology and Blood Transfusion, Bach Mai Hospital were included. Exclusion criteria: The patients with history of hepatic and biliary disorder, evidence of hemolytic, positive virus marker (A, B, C). The patients treated with corticoid/ chemotherapy if they had no contradication.

Results: Twenty one ALL patients were identified. Thirteen cases with liver involvement (62%). Of these patients, 11 cases with hematomegaly, 8 cases with elevated GOT, 7 cases with elevated GPT, 8 cases with hyperbilirubinemia. Mild elevated liver enzymes occurred in 5 patients. 2 cases had severe elevated aminotransferase/ total bilirubin. After corticoid/ chemotherapy treatment, all had dramatical decreases in liver enzymes and total bilirubin.

Conclusions: Liver involvement presents with a variety of syndromes. Corticoid/ chemotherapy can make a decrease in liver enzymes and total bilirubin in ALL patients.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi cấp dòng lympho là nhóm bệnh lý ác tính tế bào gốc tạo máu, đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào non ác tính trong máu và/ hoặc trong tủy dẫn tới lấn át tế bào máu bình thường. Ở người lớn, bệnh chiếm tỷ lệ khoảng 20 % trong tổng số ca bệnh Lơ xê mi cấp, tiên lượng bệnh xấu. Triệu chứng lâm sàng thường gặp: sốt, xuất huyết, mệt mỏi, gan lách hạch to. So với Lơ xê mi cấp dòng tủy, tổn thương thâm nhiễm cơ quan được ghi nhận với tần suất cao hơn. Trong đó biểu hiện ở gan là khá phổ biến, biểu hiện lâm sàng đa dạng từ gan to đơn thuần đến tổn thương gan với tăng men gan, tăng bilirubin[1], [2], [3]. Tổn thương gan có thể ảnh hưởng đến chiến lược điều trị hóa trị liệu tích cực cho bệnh nhân. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Mô tả tổn thương gan ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng lympho người lớn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

21 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho mới chẩn đoán tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu Bệnh viện Bạch mai từ 9/2019 đến 6/2020

Tiêu chuẩn loại trừ: BN có tiền sử viêm gan virus, bệnh lý gan mật, tan máu.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang
- Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện
- Nội dung nghiên cứu: Gan to, GOT, GPT, Bilirubin toàn phần, Albumin, Prothrombin time tại thời điểm chẩn đoán. GOT, GPT, bilirubin toàn phần sau điều trị
- Các kĩ thuật dùng trong nghiên cứu: Huyết tủy đồ, phân loại miễn dịch tủy xương chẩn đoán phân loại lơ xê mi cấp dòng lympho theo WHO 2016. Siêu âm ổ bụng, CT bụng tại Trung tâm Điện quang đánh giá tổn thương gan. Xét nghiệm sinh hóa máu thực hiện tại khoa Sinh hóa. Các bệnh nhân không có chống chỉ định sẽ được điều trị cảm ứng với Corticoid sau khi có chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng lympho, hoặc sẽ được điều trị đa hóa trị liệu.
- Tiêu chuẩn dùng trong nghiên cứu (Dựa trên giá trị tham chiếu của khoa sinh hóa BV Bạch Mai)Tăng men gan khi GOT> 38 UI/L, GPT> 40 UI/L, Bilirubin toàn phần > 17 μmol/l. Đánh giá mức độ tăng men gan, tăng bilirubin[4]: Tăng nhẹ < 5 lần, tăng vừa 5 – 10 lần, tăng cao > 10 lần.
- ***Xử lý số liệu*** SPPS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

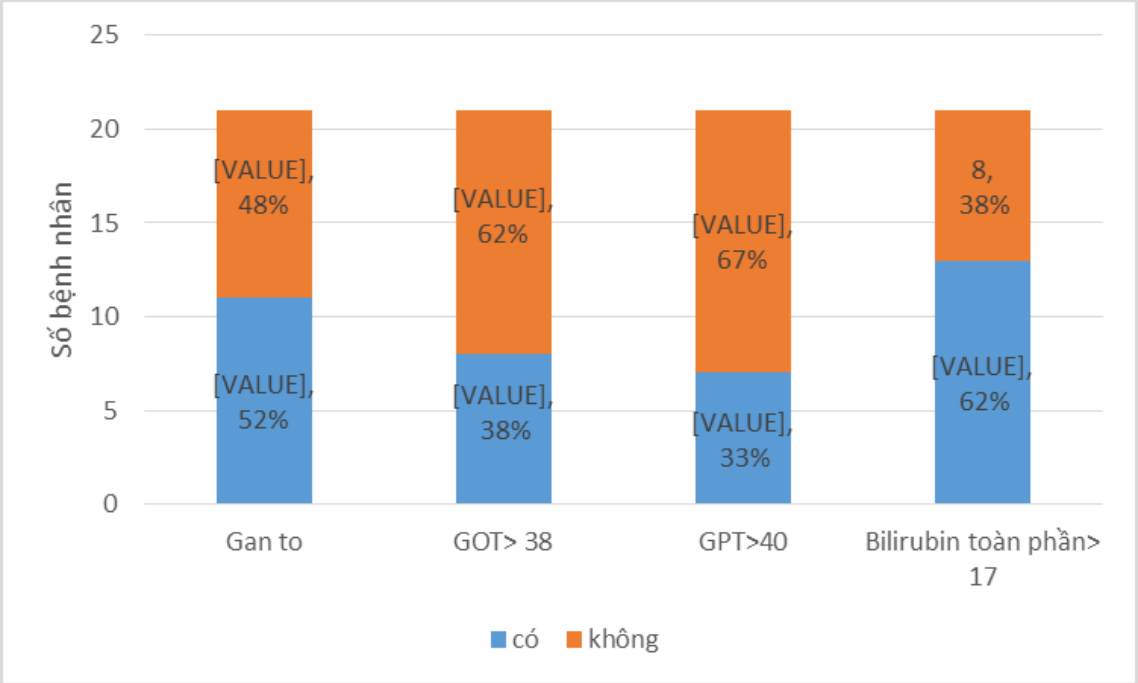
3.1 Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1 Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Chỉ số	Giá trị
Tuổi	42 ±14(17; 66)
Giới: - Nam - Nữ	 - 12 bệnh nhân (57%) - 9 bệnh nhân(43%)
Thể bệnh: - Lơ xê mi cấp dòng Lympho B - Lơ xê mi cấp dòng lympho T	 - 17 bệnh nhân (81%) - 4 bệnh nhân (19%)

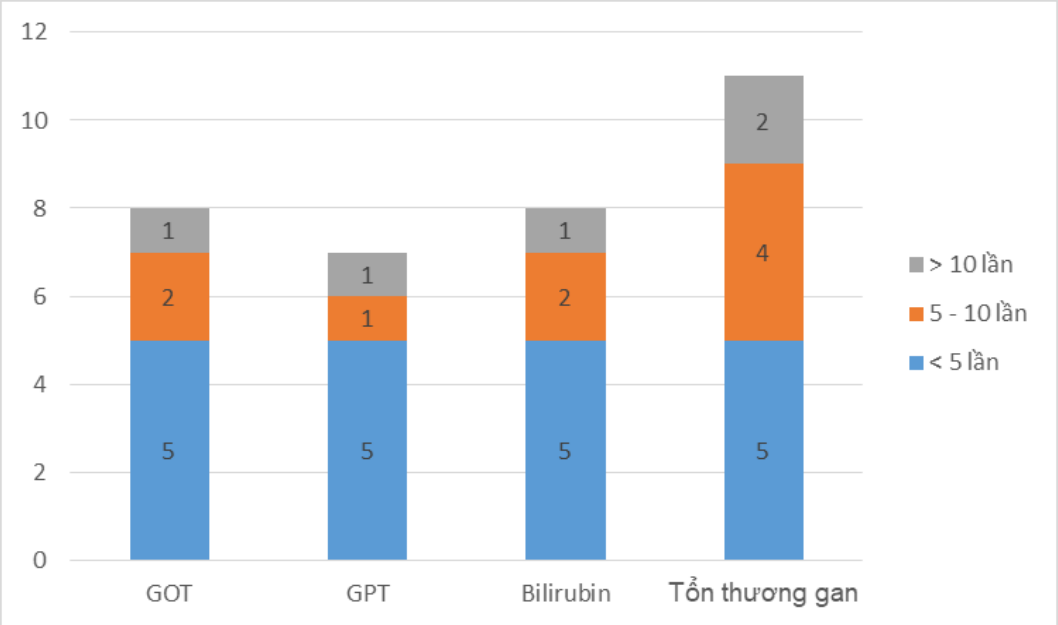
Nhận xét: Độ tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là 42 tuổi, ít tuổi nhất là 17 tuổi, cao tuổi nhất là 66. Tỉ lệ nam bệnh nhân là 57 %, cao hơn so với tỉ lệ nữ bệnh nhân là 43. Lơ xê mi cấp dòng lympho B chiếm phần lớn ca bệnh với 81% số bệnh nhân.

3.2 Đặc điểm biểu hiện gan ở các bệnh nhân Lơ xê mi cấp



Biểu đồ 3.1 Tỷ lệ bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng lympho có biểu hiện gan

Nhận xét: Trong số 21 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho, có 13 bệnh nhân có biểu hiện gan (62%). Số bệnh nhân có gan to là 11 bệnh nhân, có 8 bệnh nhân GOT> 38UI/L, 7 bệnh nhân có GPT>40, có 8 bệnh nhân có bilirubin > 17 µmol/l.



Biểu đồ 3.2 Mức độ tổn thương gan ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng lympho

Nhận xét: Các bệnh nhân có mức độ tổn thương gan mức độ nhẹ (< 5 lần) chiếm phần lớn các trường hợp. Trong tổng 11 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho có tổn thương gan, có 5 bệnh nhân có mức độ tổn thương gan nhẹ (GOT hoặc GPT hoạc bilirubin tăng dưới 5 lần). Có 2 bệnh nhân có mức độ tổn thương nặng (GOT hoặc GPT hoặc bilirubin tăng trên 10 lần

Bảng 3.2 Đặc điểm PT, Albumin trong nhóm có tăng men gan

	X± SD	**Khoảng giá trị**
PT (%)	77±21	53 -114
Albumin(g/l)	34±7	20- 44

Nhận xét: Trong nhóm có tổn thương tế bào gan, giá trị PT % ở mức trung bình là 77%, thấp nhất là 53 %, Giả trị trung bình Albumin có giảm nhẹ là 34 g/l, giá trị thấp nhất là 20 g/l.

Bảng 3.3 Sự thay đổi giá trị GOT, GPT, Bilirubin sau điều trị Corticoid/ hóa trị liệu

Chỉ số	**Trước điều trị (X± SD)**	**Sau điều trị (X± SD)**	**p**
GOT(UI/l)	264 ± 360 (42 - 1145)	39±24 (18 -80)	0,18
GPT(UI/l)	198 ±150 (54 - 519)	59± 50 (21- 158)	0,029
Bilirubin toàn phần (µmol/l)	81 ±68 (18 - 174)	29 ± 16 (13 - 56)	0,018

Nhận xét: Sau điều trị với Corticoid, hoặc hóa trị liệu có sự giảm rõ rệt GOT, GPT, Bilirubin toàn phần gần về với giá trị bình thường, với giá trị trung bình lần lượt là 39 ±24UI/l, 59± 50U/L, 29 ± 16µmol/l. Tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê chỉ với sự thay đổi của GPT và bilirubin toàn phần.

IV. BÀN LUẬN

Lơ xê mi cấp dòng lympho đã được ghi nhận có tình trạng thâm nhiễm cơ quan như gan, lách, hạch, thần kinh trung ương với tần suất cao hơn so với Lơ xê mi cấp dòng tủy, các yếu tố nguy cơ cao như số lượng bạch cầu tăng, LDH tăng, tuổi cao, Lơ xê mi cấp dòng lympho T [1], [2]. Sự biểu hiện lâm sàng ở gan đa dạng, những trường hợp tổn thương gan nặng, nếu không xử trí kịp thời dẫn đến suy tế bào gan ảnh hưởng đến kế hoạch điều trị cũng như làm tăng nguy cơ tử vong ở các bệnh nhân Lơ xê mi cấp

Quan sát 21 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho mới chẩn đoán tại Trung tâm Huyết học, độ tuổi trung bình các bệnh nhân là 42 tuổi, cao tuổi nhất là 66 tuổi. Tỷ lệ nam cao hơn so với nữ (57% và 43%). Trong lơ xê mi cấp dòng lympho thì dòng lympho T thường có tiên lượng xấu hơn, biểu hiện thâm nhiễm cơ quan nhiều hơn, tuy nhiên trong nghiên cứu chỉ có 4 /21 (19%) bênh nhân Lơ xê mi cấp dòng T.

Biểu hiện gan ở các ca bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho được ghi nhận tại trung tâm Huyết học Truyền máu Bạch Mai từ 9/2019 đến 6/2020 là khá cao với 13/ 21 ca (62%). Trong đó, gan to có 11 ca (52%), GOT tăng có 8 ca (38%), GPT tăng có 7 ca (33%), Bilirubin toàn phần tăng có 8 ca (38%),. Đánh giá mức độ tổn thương gan, biểu đồ 3.2 cho thấy phần lớn các trường hợp có tổn thương gan mức độ nhẹ (< 5 lần) với 5/11 ca. Tổn thương gan mức độ nặng (GOT hoặc GPT hoặc Bilirubin toàn phần tăng trên 10 lần) ghi nhận có 2 ca. có 4 ca bị tăng men gan hoặc tăng Bilirubin mức độ trung bình (2 – 5 lần). Tác giả Segal tiến hành nghiên cứu trên 147 bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng lympho ở trẻ em cho kết quả là khoảng trên 1/3 số bệnh nhân có tăng men gan[2], kết quả này cũng khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên tỉ lệ tăng bilirubin chỉ có 3,4%, thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi, có thể do cỡ mẫu chúng tôi nhỏ, đối tượng quan sát của chúng tôi là các bệnh nhân lớn tuổi, đặc thù Trung tâm Huyết học – truyền máu nằm trong bệnh viện Bạch Mai với nhiều chuyên khoa do đó tiếp nhận các bệnh nhân có biểu hiện tổn thương gan ban đầu từ các khoa khác như Truyền nhiễm, tiêu hóa....

Tổn thương tế bào gan có thể dẫn đến suy tế bào gan, đây là biến chứng nguy hiểm trên lâm sàng, một số chỉ số đánh giá mức độ tổn thương gan như PT, Albumin. Bảng 3.2 cho thấy giá trị PT trung bình nằm trong giới hạn bình thường (77%), giá trị thấp nhất là 53 %, chỉ số Albumin có giảm nhẹ, với giá trị trung bình là 34g/l, giá trị thấp nhất là 20 g/l. Tuy nhiên ở các bệnh nhân Lơ xê mi cấp thường có tình trạng suy kiệt, gầy sút cân do đó chỉ số Albumin thường giảm ở đối tượng này. Như vậy tình trạng suy gan ở trong nghiên cứu của chúng tôi chưa thực sự rõ ràng.

Cơ chế tổn thương gan trong lơ xê mi cấp dòng lympho còn là một câu hỏi, có giả thuyết cho rằng tổn thương gan là do sự thâm nhiễm tế bào non ác tính vào gan dẫn đến gan to, phá hủy tế bào gan, tắc đường mật trong gan[2], Bằng chứng là sinh thiết gan ở các bệnh nhân Lơ xê mi cấp có tổn thương gan có tế bào Blast, khi điều trị với corticodid hay hóa trị liệu các giá trị men gan hay bilirubin trở mức bình thường[2]. Và nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy điều

đó, khi chúng tôi quan sát sự thay đổi GOT, GPT, Bilirubin của các bệnh nhân sau điều trị, thấy có sự giảm nhiều so với trước điều trị (bảng 3.3), sự khác biệt có ý nghĩ thống kê với sự thay đổi của GPT và Bilirubin.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 21 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho người lớn mới chẩn đoán tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai cho thấy tỷ lệ khá cao các ca có biểu hiện ở gan với13/21 ca (62 %), trong đó gan to có 11 ca, GOT tăng có 8 ca, GPT tăng có 7 ca, Bilirubin toàn phần tăng có 8 ca. Phần lớn các bệnh nhân có mức tăng nhẹ (< 5 lần), có 2 bệnh nhân có tình trạng tăng cao men gan hoặc bilirubin toàn phần. Corticoid/ hóa trị liệu có thể làm giảm tình trạng tăng men gan, tăng bilirubin ở các bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kenneth Kaushansky, M.A.L., Josef T. Prchal, Marcel Levi**, Williams Hematology, in Acute lymphoblastic leukemia. 2016. p. 1505 -1527.
2. **Segal I, R.S., Bond MC, Senger C, Schreiber RA**, Abnormal liver transaminases and conjugated hyperbilirubinemia at presentation of acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer, 2010. **55**(3): p. 434 - 439.
3. **Heincelman M, K.N., Rockey DC.**, Acute Lymphoblastic Leukemia in a Young Adult Presenting as Hepatitis and Acute Kidney Injury. . J Investig Med High Impac Case Rep, 2016. **4**(3).
4. **Kwo, P.Y., S.M. Cohen, and J.K. Lim**, ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. American Journal of Gastroenterology, 2017. **112**(1): p. 18-35.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG TRƯỚC ĐIỀU TRỊ TẤN CÔNG CỦA BỆNH NHÂN LEUKEMIA CẤP DÒNG TỦY NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Trần Thị Bảo Yến*, Lê Phan Minh Triết, Đồng Sĩ Sằng***, Tôn Thất Minh Trí***, Phan Hoàng Duy*****

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị tấn công ở bệnh nhân leukemia cấp dòng tủy (AML).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 31 bệnh nhân AML người trưởng thành (16 đến 60 tuổi) được chẩn đoán và điều trị lần đầu tại Khoa Huyết học Lâm sàng, Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 3/2015 đến tháng 8/2018.

Kết quả: Da, niêm mạc nhạt màu 100%, xuất huyết 51,6%, sốt 48,4%, đau xương 32,3%, gan lớn 22,6%, lách lớn 22,6%; nhiễm trùng 19,4%, hạch lớn 9,7%, phì đại lợi răng 3,2%. Tỷ lệ thiếu máu là 96,8%. Số lượng bạch cầu: 12,9% giảm và 67,8% tăng trong đó có 22,6% tăng trên 100 G/L. 90,3%% bệnh nhân có giảm tiểu cầu. Số lượng blast: máu ngoại vi 36,74 ± 28,20, tủy xương 53,87 ± 20,63. Dấu ấn miễn dịch màng tế bào: CD13 (+): 96,2%, CD33 (+): 68%, CD34 (+): 69,2%, CD14 (+): 12%, CD7 (+): 3,8%, HLA-DR (+): 91,7%.

Kết luận: bệnh leukemia cấp dòng tủy ở người trưởng thành có biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng điển hình của bệnh. Tủy đồ có blast >20%, dấu ấn miễn dịch màng tế bào chủ yếu dương tính với CD13, CD33, CD34, HLA-DR.

**Bệnh viện Việt Nam Cu Ba Đồng Hới,*
***Trường Đại học Y Dược Huế,*
****Bệnh viện TW Huế*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Bảo Yến
Email: tranthibaoyen2410@gmail.com
Ngày nhận bài:16/7/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 29/9/2020

Từ khóa: Leukemia cấp dòng tủy, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.

SUMMARY

CLINICAL AND PARACLINICLAL FEATURES BEFORE INDUCTION TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Objectives: Describing clinical and paraclinical features before induction treatment in adult patients with acute myeloid leukemia (AML).

Materials and Methods: 31 adult AML patients (the age from 16 to 60 years) were firstly diagnosed and treated at the Clinical Hematology Department, Hue Central Hospital from March 2015 to August 2018.

Results: The rate of pale skin and mucous membrane was 100%; hemorrhage 51.6%; fever 48.4%; ostealgia 32.3%; hepatomegaly 22.6%; splenomegaly 22.6%. The rate of infection was 19.4%; lymphadenopathy 9.7%; gingival swelling 3.2%. Anemia rate reached 96.8%. Decreased white blood cells (WBC) counts were 12.9% and increased WBC counts were 67.8% in which 22.6% cases were over 100 G/L. 90.3% cases had thrombocytopenia. The mean of peripheral blood blasts was 36,74 ± 28,20; blasts in bone marrow: 53,87 ± 20,63. Immunophenotypic markers were CD13 (+): 96,2%, CD33 (+): 68%, CD34 (+): 69,2%, CD14 (+): 12%, CD7 (+): 3,8%, HLA-DR (+): 91,7%.

Conclusions: Adult AML Patients had typical clinical and paraclinical features. The rate

of blasts in bone marrow was >20%, immunophenotypic markers were predominantly positive with CD13, CD33, CD34, HLA-DR.

***Key words*:** Acute myeloid leukemia, clinical and paraclinical features

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chẩn đoán xác định bệnh leukemia cấp thường dựa vào một số đặc điểm lâm sàng gợi ý ban đầu có tính chất chỉ điểm, sau đó sẽ được chẩn đoán xác định nhờ vào các xét nghiệm đặc hiệu. Các biểu hiện lâm sàng ban đầu của bệnh đôi khi dễ nhầm với các bệnh lý khác, do đó không ít bệnh nhân leukemia cấp vào điều trị tại các khoa lâm sàng khác nhau. Vì vậy để góp phần cải thiện chẩn đoán ban đầu, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu "Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị tấn công ở bệnh nhân trưởng thành bị leukemia cấp dòng tủy" (AML: acute myeloid leukemia).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

31 bệnh nhân AML người trưởng thành (16 đến 60 tuổi) được chẩn đoán và điều trị lần đầu tại Khoa Huyết học Lâm sàng, Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 3/2015 đến tháng 8/2018. Tiêu chuẩn loại trừ: Các bệnh nhân viêm gan B, viêm gan C, viêm gan tự miễn, leukemia cấp thứ phát.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có theo dõi dọc kết hợp hồi cứu.

Chọn mẫu: theo mẫu thuận tiện, n = 31

Phương tiện, dụng cụ: Máy đếm tế bào XS-1000i, dàn máy sinh hóa Cobas 6000, dàn kính hiển vi quang học Olympus CX41, kính hiển vi huỳnh quang.

Nội dung và chỉ số nghiên cứu

- Thăm khám lâm sàng:

+ Hội chứng thiếu máu: da, niêm mạc nhạt màu

+ Hội chứng xuất huyết: xuất huyết dưới da, xuất huyết chân răng, xuất huyết tiêu hóa. Xuất huyết có thể xảy ra ở một hoặc nhiều vị trí cùng một lúc.

+ Hội chứng nhiễm trùng: Sốt, biểu hiện nhiễm trùng: nhiễm trùng tiêu hóa, nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng hô hấp, nhiễm trùng miệng – tai mũi họng.

+ Hội chứng thâm nhiễm: gan lớn, lách lớn, hạch lớn, đau xương.

- Kết quả cận lâm sàng:

Công thức máu, huyết, tủy đồ, hóa học tế bào, miễn dịch tế bào, men gan, ure máu, creatinin máu, acid uric máu, điện giải đồ.

- Chẩn đoán: chẩn đoán xác định khi tỷ lệ blast ở tủy xương ≥ 20% các tế bào có nhân trong tủy, phân loại theo FAB (French-American- British).

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng y đức trường Đại học Y Dược Huế, BGĐ BVTW Huế và bệnh nhân hoặc người bảo trợ đồng thuận tham gia nghiên cứu.

Xử lý số liệu: bằng phương pháp thống kê y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Tuổi và giới

Nhóm tuổi	16-30	16,1%
	31-45	41,9%
	46-60	41,9%

Giới	Nam	51,6%
	Nữ	48,4%

3.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 2. Các triệu chứng và dấu chứng trước thời điểm chẩn đoán

Biểu hiện lâm sàng	n	%
Sốt	15	48,4
Nhiễm trùng	6	19,4
Da, niêm mạc nhạt màu	31	100,0
Xuất huyết	16	51,6
Gan lớn	7	22,6
Lách lớn	7	22,6
Hạch lớn	3	9,7
Đau xương	10	32,3
Phì đại lợi răng	1	3,2
Thể bệnh (Chưa gặp thể M0, M3 và M7)	M1	19,4
	M2	45,2
	M4	12,9
	M5	16,1
	M6	6,5

3.3. Các đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3. Đặc điểm công thức máu và tỷ lệ blast

Chỉ số	Phân nhóm	n	%
Hemogobin (g/L)	< 80	11	35,5
	80 - <110	16	51,6
	110 - <120	3	9,7
	> 120	1	3,2
Số lượng bạch cầu (G/L)	< 4	4	12,9
	4 - <10	6	19,4
	10 - < 100	14	45,2
	≥ 100 G/L	7	22,6
Số lượng tiểu cầu (G/L)	≥ 100	3	9,7
	50 - < 100	6	19,4
	20 - < 50	15	48,4
	< 20	7	22,6
Blast ngoại vi (%)	$\overline{X}$ = 36,74 ± 28,20		
Blast tủy xương (%)	$\overline{X}$ = 53,87 ± 20,63		

Bảng 4: Hóa học tế bào

Kết quả	Myeloperoxydase		Sudan đen		P.A.S	
	N	%	N	%	N	%
+++	1	3,2	0	0,0	0	0
++	12	38,7	3	9,7	1	3,2
+	16	51,6	25	80,6	3	9,7
-	2*	6,5	1	3,2	25	80,6
+/-	0	0,0	2	6,5	2	6,5
Tổng	**31**	**100,0**	**31**	**100,0**	**31**	**100,0**

***** Có 2 trường hợp M6

Bảng 5. Dấu ấn miễn dịch tế bào

Kết quả	CD13		CD33		CD34		CD14		CD7		HLA-DR	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
+++	1	3,8	0	0,0	1	3,8	0	0,0	0	0,0	3	12,5
++	7	26,9	7	28,0	5	19,2	1	4,0	0	0	3	12,5
+	17	65,4	10	40,0	12	46,2	2	8,0	1	3,8	16	66,7
-	1	3,8	5	20,0	8	30,8	22	88,0	25	96,2	2	8,3
+/-	0	0,0	3	12,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σ	26	100	25	100	26	100	25	100	26	100	24	100

Bảng 6: Creatinin, acid uric, SGOT, SGPT máu trước điều trị tấn công

Chỉ số	Phân nhóm	N	%
Creatinin (µmol/L)	Độ 0 (53 – 126)	31	100,0
Acid uric (µmol/L)	Độ 0 (120 – 440)	28	90,3
	Độ 1 (450 – 590)	3	9,7
SGOT	Độ 0 (0 – 51)	27	87,1
	Độ 1 (52 – 102)	4	12,9
SGPT	Độ 0 (0 – 51)	25	80,6
	Độ 1 (52 – 102)	6	19,4

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 31 bệnh nhân có tỷ lệ nam/ nữ là 1,07, tỷ lệ xấp xỉ nhau cũng tương tự với các nghiên cứu của Seftel và cộng sự hay Ryotokuji T. [1], [2]. Nhóm tuổi chủ yếu là 31-45 (41,9%) và 45-60 (41,9%). Một số tác giả nước ngoài như Khwaja A., Jabbour E.J cũng nhận xét tỷ lệ mắc bệnh AML tăng theo lứa tuổi và đặc biệt tăng ở bệnh nhân trên 60 tuổi [3], [4].

4.2 Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

Kết quả bảng 2 cho thấy 48,4% bệnh nhân có biểu hiện sốt lúc vào viện trong đó có 29,03% trường hợp không tìm thấy tiêu điểm

nhiễm trùng. Đặc điểm sốt lúc vào viện ở các bệnh nhân là sốt thường cao và liên tục nhưng không có các dấu hiệu toàn thân nặng nề như sốt được xác định rõ do nhiễm trùng. Có sự chênh lệch nhỏ giữa các tỷ lệ sốt, theo nghiên cứu của tác giả Lê Hoàng Trường là 23,81% [5], tác giả Nguyễn Văn Tránh là 26,67% [6], tuy nhiên các kết quả đều cho thấy tình trạng sốt không tìm thấy tiêu điểm là thường gặp ở bệnh nhân AML lúc vào viện.

Biểu hiện thiếu máu gặp ở 100% bệnh nhân, đau xương ở 32,3% bệnh nhân, gan lớn 22,6%, lách lớn 22,6%, hạch lớn 9,7% và phì đại lợi răng 3,2%.

Thể bệnh M2 có tỷ lệ cao nhất 45,2%, ngoài ra chưa gặp các thể M0, M3 và M7.

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Kết quả ở bảng 3 cho thấy tỷ lệ thiếu máu là 96,8%, trong đó có 35,5% trường hợp thiếu máu nặng. Việc thiếu máu hầu hết có gặp trên bệnh nhân AML, tuy nhiên chỉ có những trường hợp thiếu máu nặng gây mệt mỏi nhiều mới là nguyên nhân bệnh nhân kiểm tra tình trạng sức khỏe. Số lượng bạch cầu có 67,8% tăng trong đó có 22,6% tăng trên 100 G/L. Như vậy số lượng bạch cầu tăng cao là dấu hiệu gợi ý tới bệnh lý leukemia cấp tuy nhiên có 12,9% bệnh nhân có số lượng bạch cầu giảm, 19,4% bình thường chứng tỏ số lượng bạch cầu không phải là một dấu hiệu tin cậy để chẩn đoán bệnh này.

Mặc dù số lượng bạch cầu tăng, thậm chí tăng rất cao ở đa số bệnh nhân như trên phân tích, nhưng số lượng bạch cầu hạt trung tính lại thường giảm trước điều trị và có thể có trường hợp giảm nặng (< 0,5 G/L).

Có đến 90,3% bệnh nhân có giảm tiểu cầu dưới 100 G/L tại thời điểm chẩn đoán, đặc biệt có 22,6% bệnh nhân có giảm số lượng tiểu cầu rất nặng (< 20 G/L).

Kết quả cũng tương tự trong nhóm nghiên cứu của tác giả Tôn Thất Minh Trí với 87,9% bệnh nhân có giảm tiểu cầu dưới 100 G/L và 36,4% bệnh nhân tiểu cầu giảm rất nặng (dưới 20 G/L) [7]. Tiểu cầu giảm dưới 100 G/L với 85,3% bệnh nhân ở nghiên cứu của Nguyễn Hà Thanh (2018), 86,6% bệnh nhân ở nghiên cứu của Nguyễn Văn Tránh, 82,5% bệnh nhân ở nghiên cứu của Nguyễn Hữu Thắng [6], [8], [9].

Tỷ lệ Blast ở tủy xương >20%, trung bình là 36,74 ± 28,20 cao hơn so với trung bình blast ở máu ngoại vi với 53,87 ± 20,63.

Kết quả ở bảng 4, 5 cho thấy có 93,5% tỷ lệ dương tính với myeloperoxydase và 90,3% dương tính với sudan đen, 96,2% tỷ lệ dương tính với CD13, 68% trường hợp dương tính với CD33, 69,2% bệnh nhân dương tính với CD34, 12% dương tính với CD14, 3,8% dương tính với CD7, 91,7% dương tính với HLA-DR. Ở một nghiên cứu tương tự, tác giả Vũ Minh Phương đưa ra kết quả dương tính trên nhóm CD13 là 87%, CD33: 87%, CD34: 35%, CD14: 22%, CD16: 17%, CD7: 9%, HLA-DR: 70% [10]. Tỷ lệ dương tính với các maker dòng tủy CD13, CD33 và HLA-DR đều khá cao, CD14 và CD34 có tỷ lệ dương tính thấp hơn. Bên cạnh đó, trong các nghiên cứu đều có thấy xuất hiện các dấu ấn ngoại lai, như CD7 ở hai nghiên cứu là 3,8% và 9%. Ở các nghiên cứu khác cũng cho thấy xuất hiện các giá trị ngoại lai như trong nghiên cứu của Trần Quốc Dũng , CD7: 17,65%, CD3: 2,94%, CD5: 5,88%, CD10: 5,88% [11].

Các chỉ số sinh hóa của bệnh nhân lúc vào viện hầu hết bình thường, không có bệnh nhân nào tăng creatinin máu, 9,7% trường hợp có tăng acid uric độ 1, 12,9% bệnh nhân

có tăng độ 1 SGOT và 19,4% tăng độ 1 SGPT, giá trị trung bình của natri, kali, calci lần lượt là 137,36 mmol/L, 3,89 mmol/L, 2,19 mmol/L.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân leukemia cấp dòng tủy thường có các triệu chứng ban đầu như thiếu máu, sốt, xuất huyết, gan lớn, lách lớn, hạch lớn, một số ít bệnh nhân có phì đại lợi răng hay loét miệng. Đa số các trường hợp có giảm hemoglobin, tăng số lượng bạch cầu, giảm số lượng tiểu cầu, tuy nhiên trong các trường hợp công thức máu khác cũng chưa loại trừ được bệnh lý này. Tủy đồ có blast >20%, dấu ấn miễn dịch màng tế bào chủ yếu dương tính với CD13, CD33, CD34, HLA-DR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ryotokuji T., Yamaguchi H. et al (2016),** "Clinical characteristics and prognosis of acute myeloid leukemia associated with DNA- methylation regulatory gene mutations", haematologica, 101 (9), pp. 1074-1081.
2. **Seftel, Bruyere H. et al (2002),** "Fuminant tumour lysis syndrome in acute myelogenous leukaemia with inv(16)(p13; q22)", European Journal Haematology, 69, pp. 193-199.
3. **Jabbour E.J., Estay E., Kantarjan H.M. (2006**), "Adult Acute Myeloid Leukemia", Mayo Clin Proc, 81 (2), pp. 247-260.
4. **Khwaja A., Bjorkholm M. et al (2016),** "Acute myeloid leukaemia", Nature, 2, pp. 1-22.
5. **Lê Hoàng Trường (2008),** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng nhiễm trùng và mối liên quan với mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân Leukemia tủy cấp, Luận văn thạc sĩ y học, Chuyên ngành Nội khoa, Trường Đại học Y Dược Huế, tr. 36-76.
6. **Nguyễn Văn Tránh (2006),** Nghiên cứu các biến chứng trong quá trình điều trị tấn công ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng tủy người lớn tại Bệnh Viện Trung Ương Huế, Luận án chuyên khoa cấp II, chuyên ngành Huyết học, Trường Đại Học Y Dược Huế, tr. 3-90.
7. **Tôn Thất Minh Trí (2010),** Nghiên cứu một số rối loạn đông – cầm máu ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng tủy người lớn được điều trị tấn công tại Bệnh viện Trung Ương Huế, Luận văn thạc sĩ y học, chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Trường Đại Học Y Dược Huế, tr. 46-60.
8. **Nguyễn Hà Thanh, Phạm Thị Nguyệt, Đào Thị Thiết, Bạch Quốc Khánh (2018**), "Đặc điểm đông cầm máu và ứng dụng Rotem trong đánh giá rối loạn đông cầm máu ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng tủy tại Bệnh viện Huyết học Truyền máu Trung Ương", Y học Việt Nam, 466, tr. 804-812.
9. **Nguyễn Hữu Thắng (2006),** Nghiên cứu phân loại Lơ xê mi cấp và hội chứng rối loạn sinh tủy, đánh giá tổn thương tạo máu trong điều trị tấn công lơ xê mi tủy cấp, Luận án chuyên khoa cấp II, chuyên ngành Huyết học, Trường Đại Học Y Dược Huế, tr. 35-83.
10. **Vũ Minh Phương, Phạm Quang Vinh, Nguyễn Ngọc Dũng, Nguyễn Triệu Vân (2007**), "Một số đặc điểm huyết học và miễn dịch ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng tủy tại Bệnh viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương", Tạp chí nghiên cứu Y học, 50 (4), tr. 37-41.
11. **Trần Quốc Dũng, Phan Nguyễn Thanh Vân (2001), "**Nhận xét các dấu ấn miễn dịch trong chẩn đoán bệnh bạch cầu cấp", Y học Việt Nam, 3, tr. 48-56.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP U LYMPHO VÙNG RÌA THỂ PHỔI

Nguyễn Dương Thảo Quyên*, Cồ Nguyễn Phương Dung, Nguyễn Quốc Thành***, Trần Quốc Tuấn*****

TÓM TẮT

U lympho vùng rìa thể phổi là một bệnh hiếm, dễ chẩn đoán nhầm với các bệnh khác tại phổi vì có triệu chứng không đặc hiệu. Trên thế giới chỉ ghi nhận những báo cáo trường hợp bệnh riêng lẻ ở các quốc gia khác nhau. Chúng tôi mô tả một trường hợp U lympho vùng rìa thể phổi được chẩn đoán và điều trị bằng phác đồ R-CHOP tại bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh. Đây là một bệnh nhân nữ, 57 tuổi, nhập viện với triệu chứng sốt, ho, đau vùng lưng. Bệnh nhân được nội soi đáy phế quản và sinh thiết chẩn đoán U lympho không Hodgkin. Kết quả PET/CT có các tổn thương đông đặc hai phổi tăng hoạt động chuyển hóa nghi ngờ do U lympho. Sinh thiết mẫu mô phổi qua chỉ điểm của PET/CT, làm giải phẫu bệnh phù hợp U lympho tế bào B loại kết hợp niêm mạc ở phế quản. Bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ R-CHOP. Đánh giá sau 6 đợt điều trị đạt đáp ứng một phần, sau đó duy trì Rituximab mỗi hai tháng trong 2 năm, hiện đang ở đợt duy trì VI.

Từ khóa: U lympho vùng rìa thể phổi, R-CHOP.

SUMMARY

A CASE REPORT: PULMONARY MALT LYMPHOMA

Bronchial-associated lymphoid tissue (BALT) lymphoma is an indolent marginal zone lymphoma and easily misdiagnosed with other lung diseases due to non-specific symptoms. BALT lymphoma is a rare clinical entity with only few published reports in the world. We reported a case of BALT lymphoma, who was diagnosed and treated at Blood Transfusion and Hematology Hospital in Ho Chi Minh City. The case of a 57 year-old woman with no previous medical history, who was admitted to hospital with complaints of fever, cough, and back pain. She had bronchoscopy and diagnosed as non-Hodgkin Lymphoma. Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) revealed that the consolidation lesions in bilateral lung, increased metabolic activity suspected by lymphoma. After PET/CT scan-guided percutaneous lung biopsy, the diagnosis of BALT lymphoma. She was treated with the anti-CD 20 antibody rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP regimens). After 6 cycles, she had partial response. Maintenance rituximab is given once every 2 months for a couple of years. The patient is in the sixth cycle of maintenance therapy.

Key word: BALT lymphoma, Pulmonary MALT lymphoma, R-CHOP.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin (Non Hodgkin lymphoma - NHL) chiếm 80% - 90% các trường hợp U lympho. Trong nhóm này, U lympho vùng rìa (Marginal zone lymphoma - MZL) chiếm khoảng 5% - 10%. Theo phân loại WHO, tùy thuộc vào vị trí, U lympho vùng rìa được chia thành 3 nhóm: U lympho vùng rìa thể hạch (Nodal MZL), U lympho

**Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
***Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
****Đại học Y dược Tp Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Dương Thảo Quyên
Email: thaoquyenpnt@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 28/9/2020

vùng rìa thể lách (Splenic MZL) và U lympho vùng rìa thể ngoài hạch (Extranodal MZL hay Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT)). U lympho vùng rìa thể ngoài hạch thường phát sinh từ đường tiêu hóa, và một số nơi khác ít hơn bao gồm tuyến nước bọt, phổi, da, tuyến giáp, vú, gan, bàng quang và tuyến tiền liệt[4]. Trong đó, U lympho vùng rìa thể phổi bắt nguồn từ mô bạch huyết liên quan đến phế quản nên còn được gọi là U lympho dạng BALT (Bronchial-associated lymphoid tissue)[6]. Đây là dạng u rất hiếm, chỉ chiếm 0,5% trong tất cả các bệnh lý ác tính của phổi, chiếm ít hơn 1% trong tất cả U lympho[5]. Bởi vì chiếm tỉ lệ thấp nên hầu hết các dữ liệu lâm sàng đều là những báo cáo ca và những nghiên cứu nhỏ. Chính vì lý do đó, chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh đầu tiên tại bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh (TMHH TP.HCM) được chẩn đoán là U lympho vùng rìa thể phổi điều trị bằng phác đồ R-CHOP. Chúng tôi đã tham khảo các y văn và khuyến cáo mới nhằm học tập, rút kinh nghiệm, theo dõi đáp ứng, với hy vọng có thể mang đến kết quả tốt nhất cho người bệnh.

TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh cảnh lâm sàng

Bệnh nhân (BN) nữ, 57 tuổi, không ghi nhận tiền căn bệnh lý trước đó. Từ tháng 08/2017, BN hay sốt nhẹ, cảm giác châm chích, đau vùng lưng nên đi khám tại bệnh viện 7A và được chẩn đoán bị Viêm phổi, điều trị kháng sinh tĩnh mạch nhưng không cải thiện, sau đó BN được điều trị với thuốc kháng lao 6 tháng. Một năm sau, tháng 06/2018, BN vẫn cảm thấy khó chịu vùng lưng, lần này được chẩn đoán Viêm phổi tự miễn, điều trị Corticoid cũng trong 6 tháng. Tháng 12/2018, do ho nhiều nên BN đi khám ở Viện phổi Trung ương, được làm nội soi đáy phế quản, sinh thiết chẩn đoán U lympho không Hodgkin. Tháng 01/2019, BN khám lại tại bệnh viện 7A, làm sinh thiết phổi qua da, chẩn đoán theo dõi U lympho dạng MALT nên chuyển bệnh viện TMHH TP.HCM. Trong quá trình bệnh, BN thường có cảm giác ớn lạnh, châm chích, đau nhức ở vùng lưng, phổi, hay mỏi lưng. BN sụt cân 2 kg trong 2 tháng.

Lúc nhập viện BN sinh hiệu ổn, không có hội chứng nhiễm trùng; chỉ số ECOG là 1 điểm; thể trạng gầy BMI là 18 kg/m^2. Gan, lách, hạch không sờ chạm qua thăm khám.

Xét nghiệm sinh học

Huyết đồ ghi nhận các chỉ số nằm trong giới hạn bình thường với Hemoglobin: 11,3 g/dL, tiểu cầu: 218 x 10^3 /µL, bạch cầu: 6,27 x 10^3 /µL, bạch cầu hạt trung tính: 3,98 x 10^3 /µL, lympho: 1,48 x 10^3 /µL, phết máu ngoại biên chưa ghi nhận bất thường. Các chỉ số sinh hóa chức năng gan, thận bình thường (LDH: 169,72 U/L và β2microglobulin: 1,80 mg/l). Xét nghiệm Helicobacter pylori dương tính. Các xét nghiệm vi sinh khác âm tính.

X - quang ngực thẳng có hình ảnh thâm nhiễm kèm đông đặc cạnh rốn phổi - bờ tim phải và cạnh bờ tim trái, theo dõi Viêm phổi. Chụp cắt lớp vi tính ghi nhận tổn thương đông đặc hai bên phổi, gợi ý. Viêm phổi hoặc U phổi. Siêu âm cổ, nách, bẹn thấy hạch vùng cổ 2, kích thước lớn nhất là 0,9 cm. Chẩn đoán hình ảnh bằng PET/CT kết luận: các tổn thương đông đặc 2 phổi kèm hạch cạnh phải khí quản và hạch cổ nhóm IV bên phải, tăng hoạt động chuyển hóa nghi ngờ do U lympho (chẩn đoán phân biệt: tổn thương viêm).



Hình 1: Hình chụp PET/CT lúc mới chẩn đoán.

*Mô tả: hạch cổ nhóm IV bên phải kích thước khoảng 1,5 cm, tăng hấp thu FDG maxSUV = 3,14. Hai tổn thương đông đặc thùy trên và thùy dưới bên phải, kích thước khoảng 7-8 cm, đậm độ mô đặc, có hình ảnh khí phế đồ bên trong, tăng hấp thu FDG maxSUV = 5,13 - 6,66. Hai tổn thương đông đặc ở thùy dưới bên trái, kích thước khoảng 3,3 - 6,2cm, đậm độ đặc, có hình ảnh khí phế đồ bên trong, tăng hấp thu FDG maxSUV = 3,84 - 5,23. Các hạch cạnh phải khí quản, kích thước khoảng 1-1,6cm, tăng hấp thu FDG maxSUV = 3,6.

Tủy đồ pha loãng máu. Kết quả sinh thiết tủy xương ghi nhận mật độ tế bào tủy khoảng 40%, không thấy nốt tế bào lympho bất thường, không thấy tế bào ác tính mô đặc xâm nhập tủy.

Sinh thiết mẫu mô phổi qua chỉ điểm của PET/CT ghi nhận hiện diện chủ yếu các tế bào kích thước nhỏ, nhân đa hình dạng, nhiễm sắc chất cô đặc, bắt màu đậm, nhân/nguyên sinh chất = 9/1, một số có phủ biểu mô trụ giả tầng có lông chuyển và biểu mô trụ giả tầng không có lông chuyển của tiểu phế quản. Lam nhuộm đặc biệt có CD3 (-), CD10 (-), CD5 (-), Cyclin D1 (-), CD20 (+), CD23 (-), BCL2 (+), Ki67 (+) khoảng 10-20%, CD103 (-), CD25 (+) phù hợp U lympho tế bào B loại kết hợp niêm mạc ở phế quản (U lympho dạng BALT).

Các kết quả về di truyền tế bào và sinh học phân tử như sau: nhiễm sắc thể đồ 46, XX [20], kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ trên mẫu u phổi (FISH: fluorescence in situ hybridization) thực hiện trên 10 vùng tế bào, phát hiện khoảng 80% tế bào có chuyển vị t(11,14)(q13;q32).

Chẩn đoán xác định

U lympho vùng rìa (MALT) tại phổi CD20 (+) giai đoạn IIE nhóm nguy cơ thấp theo MALT IPI (0 điểm: giai đoạn II, tuổi < 70; LDH bình thường).

Điều trị

Chăm sóc hỗ trợ

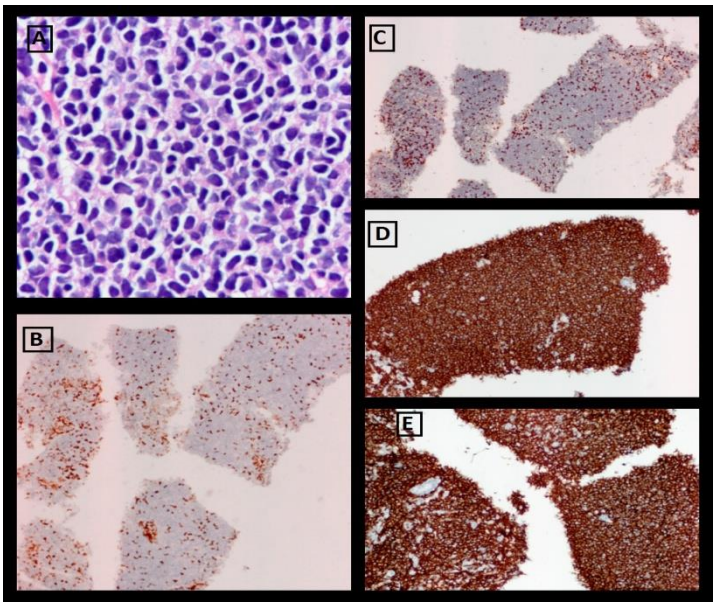
BN được nội soi dạ dày và hội chẩn với chuyên khoa tiêu hóa. Kết quả nội soi bình thường không phát hiện u MALT ở dạ dày, BN có xét nghiệm Helicobacter pylori bằng phương pháp tìm kháng thể Helicobacter pylori trong phân kết quả dương tính nên được điều trị bằng kháng sinh.

Trước khi bắt đầu điều trị đặc hiệu, BN được khám răng tầm soát các ổ nhiễm trùng. Sử dụng Agicotrim để dự phòng Pneumocystis jiroveci và Acyclovir để phòng ngừa Herpes.

Điều trị hóa trị liệu

Hội chẩn với bác sĩ phẫu thuật và bác sĩ chuyên gia về xạ trị thống nhất hóa trị trước, xạ trị sau vào những tổn thương còn sót lại.

Chúng tôi bắt đầu điều trị phác đồ RCHOP (Liposomal Doxorubicin do BN lớn tuổi). BN được vào đủ thuốc, quá trình điều trị không biến chứng. Sau 3 đợt hóa trị, BN được chụp CT ngực, tổn thương phổi giảm trên 20%. Sau 6 đợt hóa trị, dùng PET/CT để đánh giá. Kết quả các tổn thương hai phổi còn tăng hoạt động chuyển hóa, nhưng giảm kích thước và chuyển hóa so với ban đầu, đánh giá đáp ứng một phần. BN được duy trì Rituximab mỗi hai tháng trong 2 năm, hiện BN đang duy trì đợt VI. Lâm sàng ổn định.



Hình 2: A Phần mô phổi cho thấy sự xâm nhập của các tế bào lympho có kích thước nhỏ đến trung bình.

Hóa mô miễn dịch: **B, C** cho thấy CD3 và CD5 đều âm tính. **D, E** CD20 dương tính.

IV. BÀN LUẬN

Về chẩn đoán

BN được chẩn đoán lúc 57 tuổi, phù hợp với độ tuổi được báo cáo theo các y văn. Độ tuổi trung bình của U lympho vùng rìa thể phổi là lớn hơn 50 tuổi[6,7]. Về triệu chứng lâm sàng, một số BN có thể không có triệu chứng, một số có các triệu chứng hô hấp không đặc hiệu, như ho, khạc đờm, khó thở khi gắng sức, sốt, mệt mỏi và giảm cân. Khám thực thể ít có bất thường cụ thể. Do đó, chẩn đoán U lympho vùng rìa thể phổi gặp nhiều khó khăn và có thể nhầm lẫn với bệnh lý khác ở phổi, bao gồm một số U lympho tế bào B nhóm khác, cũng như các rối loạn tăng sinh quần thể lympho lành tính. Đặc biệt, đất nước của chúng ta nằm trong vùng dịch tễ của lao, tỉ lệ hút thuốc lá cao, vấn đề ô nhiễm không khí, U lympho vùng rìa thể phổi có thể chẩn đoán nhầm với viêm

phổi, lao phổi hoặc ung thư phổi khác. Điều này được thể hiện rõ ở BN trong báo cáo này, khi bệnh sử BN kéo dài trên 1 năm với nhiều chẩn đoán và điều trị khác (Viêm phổi, viêm phổi tự miễn, lao). Chẩn đoán chỉ được khẳng định khi sinh thiết tổn thương phổi dưới chỉ điểm của PET/CT.

Về mặt hình thái, U lympho được đặc trưng bởi các tế bào lympho kích thước nhỏ đến trung bình bao quanh một nang phản ứng. Không có dấu ấn miễn dịch đặc trưng xác định trong chẩn đoán U lympho vùng rìa. Tuy nhiên các xét nghiệm phân tích tế bào dòng chảy (Flow cytometry) và hóa mô miễn dịch (Immunohistochemistry) có thể được sử dụng để loại trừ các U lympho khác. Các tế bào của U lympho vùng rìa thường biểu hiện CD20 (+), CD79a (+) nhưng có CD5 (-), CD10 (-), CD23 (-), cyclin D1 (-). BN của chúng tôi có kết quả giải phẫu bệnh về hình thái và hóa mô miễn dịch hoàn toàn phù hợp với một U lympho vùng rìa.

Về mặt di truyền tế bào, U lympho vùng rìa thể ngoài hạch thường liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể, bao gồm t (11;18) (q21; q21), t(14; 18) (q32; q21), t(1; 14) (p22; q32), t(1; 3; 14) (p12; q32) và trisomy 3 hoặc 18[9]. Tuy nhiên, BN trong báo cáo này có t(11;14)(q13;q32), lại là chuyển vị đặc trưng của U lympho tế bào vỏ (Mantle cell lymphoma - MCL). Điều này khiến các bác sĩ lâm sàng, giải phẫu bệnh tại bệnh viên TMHH TP.HCM cân nhắc rất nhiều, chúng tôi tiến hành hội chẩn hội đồng chuyên môn bệnh viện và bác sĩ chuyên gia về U lympho của bệnh viện Ung Bướu TP.HCM. Kết luận là dựa vào diễn tiến lâm sàng và giải phẫu bệnh, chúng tôi thống nhất chẩn đoán đây là một trường hợp U lympho vùng rìa thể phổi.

Bảng 1: Bảng phân biệt giữa U lympho tế bào vỏ và U lympho vùng rìa

	MCL	**MALT**	**Bệnh nhân**
Phân nhóm	Diễn tiến nhanh	Diễn tiến chậm	Bệnh 1,5 năm
Thể bệnh	Chủ yếu tại hạch	Ngoài hạch chiếm đa số	Tại phổi
GPB	CD5(+) CyclinD1 (+)	CD5(-) CyclinD1(-)	CD5(-) CyclinD1(-)
Tiên lượng	CD5 (-) chiếm 5%, tiên lượng rất xấu	Tiên lượng tốt	Nhóm nguy cơ thấp, có đáp ứng điều trị

Thời gian trung bình chuyển dạng của U lympho vùng rìa tiến triển chậm sang các U lympho khác diễn tiến nhanh như U lympho Hogkin, U lympho lan tỏa tế bào B lớn, U lympho tế bào vỏ hay U lympho dạng Burkitt với tần suất 2,4% mỗi năm, 5% sau 5 năm và 10% sau 12 năm. Nhìn chung thì tỷ lệ chuyển dạng của U lympho vùng rìa thấp hơn so với U lympho diễn tiến chậm khác như là U lympho dạng nang[11]. Một báo cáo ca của Yoshinori Hashimoto và cộng sự đã mô tả 1 trường hợp được chẩn đoán ban đầu là U lympho MALT dạ dày (CD79a+, CD20+, CD3-, CD5-, CD10-, cyclin D1-) sau khi điều trị hóa trị liệu, BN đạt đáp ứng hoàn toàn. BN tái phát lần 2 sau 6 năm, được sinh thiết lại chẩn đoán U lympho tế bào vỏ với CD5 âm tính (CD79a+, CD20+, CD3-,

CD5-, CD10-, cyclin D1+)[12]. Bởi vì U lympho tế bào vỏ và U lympho vùng rìa thỉnh thoảng có hình thái mô học giống nhau, vì vậy việc phân biệt là rất khó. Do đó, đối với BN này cần theo dõi sát, điều trị duy trì kéo dài và sinh thiết lại khi cần.

Về điều trị

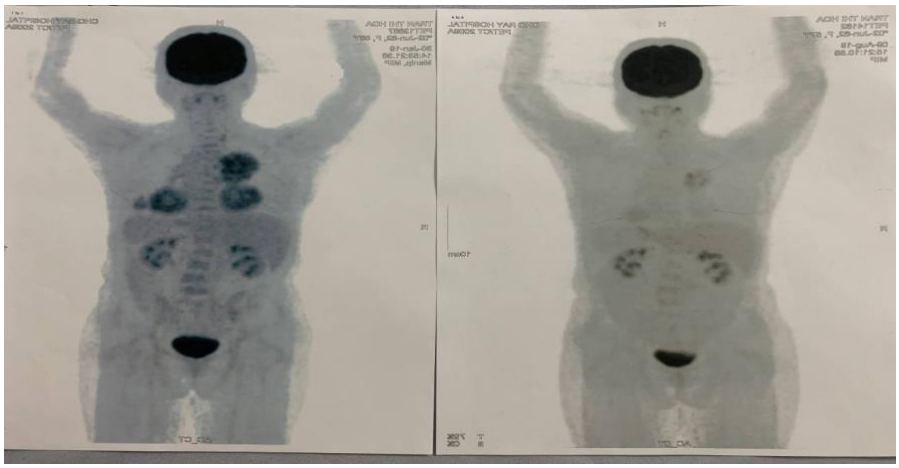
Bệnh diễn tiến kéo dài 18 tháng, có triệu chứng B, chúng tôi quyết định điều trị ngay khi chẩn đoán. Theo hướng dẫn của NCCN năm 2019, U lympho vùng rìa nhóm IE-IIE có các lựa chọn điều trị bao gồm phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn, xạ trị hoặc hóa trị. Trên thế giới, hầu như chỉ ghi nhận những báo cáo ca riêng lẻ, không có nghiên cứu đoàn hệ ngẫu nhiên về hiệu quả của các phác đồ hóa trị. Theo như tác giả Sung Yong Oh và cộng sự điều trị 61 bệnh nhân U lympho vùng rìa tại phổi từ năm 1991 đến năm 2008 thì điều trị phẫu thuật không phải là lựa chọn tối ưu vì đau thành ngực và giảm chức năng phổi quan sát trong 10-15% trường hợp. Không có sự khác biệt giữa điều trị phẫu thuật và hóa trị về thời gian trung bình bệnh tiến triển. Thêm vào đó xạ trị trong điều trị U lympho vùng rìa thì nên tránh vì làm tăng nguy cơ ảnh hưởng đến chức năng phổi. Hóa trị liệu là lựa chọn tối ưu đối với trường hợp bệnh lan tỏa[13]. Chúng tôi đã hội chẩn với bác sĩ phẫu thuật và bác sĩ chuyên gia về xạ trị. Vì BN có nhiều tổn thương U lympho đầy 2 phổi, nên không thể xạ trị ngay, đề nghị hóa trị trước, xạ trị sau vào những tổn thương còn sót lại.

Trên thế giới cũng ghi nhận có những báo cáo ca tương tự. Tác giả Ahmet Bilici và cộng sự đã mô tả một ca lâm sàng đăng trên tạp chí Y học của Hàn Quốc năm 2011: BN nữ, 68 tuổi, nhập viện với triệu chứng ho và khó thở kéo dài 6 tháng. CT ngực cho thấy khối kích thước 9 × 10 cm ở phổi trái, đông đặc với hình ảnh khí ảnh nội phế quản và tràn dịch màng phổi ở thùy dưới phổi trái. Hình ảnh PET/CT cho thấy tăng hấp thu FDG ở các vị trí trên, giữa của phổi trái và các hạch bạch huyết trung thất cho thấy có liên quan ác tính. Sau khi sinh thiết qua nội soi phế quản, chẩn đoán là U lympho vùng rìa thể phổi giai đoạn IE. BN được điều trị với Rituximab và sau 8 chu kì đạt đáp ứng hoàn toàn, đánh giá qua PET/CT[14]. Một báo cáo khác của tác giả Nahorecki, M. Chabowski và cộng sự về một trường hợp có bệnh cảnh tương tự như BN của chúng tôi được đăng năm 2016 trên tạp chí Y dược Châu Âu: một BN nam, 48 tuổi, nhập viện với triệu chứng ho, sốt, đau ngực, mệt mỏi, đổ mồ hôi đêm kéo dài 2 tháng. BN được chẩn đoán viêm phổi và điều trị bằng kháng sinh. Sau 4 tuần, lâm sàng không có đáp ứng. BN được chụp PET/CT, hình ảnh gợi ý viêm. BN trải qua phẫu thuật ngực hở để sinh thiết phổi. Mẫu sinh thiết chỉ ra U lympho vùng rìa tế bào B. BN được điều trị bằng phác đồ R-CHOP và có đáp ứng tốt[5].

Về diễn tiến bệnh

Theo báo cáo của Borie và cộng sự về các đặc điểm lâm sàng và yếu tố tiên lượng của 63 trường hợp mắc U lympho vùng rìa thể phổi, tỷ lệ sống toàn thể ước tính 5 và 10 năm lần lượt là 90% và 72% [6]. Nhìn chung, tiên lượng trong U lympho vùng rìa là tốt. Không có sự khác biệt về tỷ lệ sống đã được quan sát giữa U lympho vùng rìa ở dạ dày và các U lympho vùng rìa khác hoặc giữa vị trí khu trú hay lan tỏa[10]. Tái phát thường xuyên

hơn ở những BN U lympho vùng rìa không phải ở dạ dày. Tuổi cao và tình trạng kinh tế thấp là hai yếu tố tiên lượng xấu cho sự sống còn. Thời gian trung bình tái phát là 47 tháng và lâu hơn đáng kể cho BN với t(11; 18) (q21; q21). Không có mối tương quan giữa tỷ lệ tái phát và giai đoạn đầu của bệnh hoặc chiến lược điều trị. Do tỷ lệ tái phát cao, bệnh nhân nên được theo dõi lâu dài[6,10]. Chính vì vậy, chúng tôi quyết định điều trị duy trì bằng Rituximab mỗi 2 tháng cho BN, dự kiến kéo dài 2 năm.



Hình 3: PET/CT trước (bên trái) và sau khi hóa trị (bên phải) của BN.

V. KẾT LUẬN

U lympho vùng rìa ở phổi là bệnh hiếm. Trường hợp BN có các triệu chứng ở phổi, các chẩn đoán hình ảnh có tổn thương nhưng không đáp ứng với điều trị ban đầu thì bác sĩ lâm sàng cần nghĩ tới U lympho vùng rìa. Chẩn đoán được xác định bằng sinh thiết mô phổi. Những BN không thể điều trị bằng xạ trị, phẫu thuật tại thời điểm chẩn đoán, hóa trị liệu với phác đồ RCHOP cho đáp ứng tốt. Tiên lượng tốt trong tất cả các giai đoạn của bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Marginal Zone** Lymphoma https://www.lymphoma.org/aboutlymphoma/nhl/mzl/
2. **Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al, eds (2008)** World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics: tumors of haemopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press. https://online.epocrates.com/diseases/87821/MALT lymphoma/Definition
3. **Zucca E, Roggero E, Pileri S. (1998),** B-cell lymphoma of MALT type: a review with special emphasis on diagnostic and management problems of low-grade gastric tumours. Br J Haematol. 100(1): 3-14
4. **Chung JJ, Kim MJ, Kie JH, Kim KW. (2005),** Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the esophagus coexistent with bronchus-associated lymphoid tissue lymphoma of the lung. Yonsei Med J. 46(4):562-566
5. **Cadavid JC, Wani AA. (2011),** A 68-year-old woman with Fever, atelectasis, and nodular endobronchial lesions. Chest ;139: 208–211.

6. **Borie R, Wislez M, Thabut G, et al.(2009),** Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma. Eur Respir J ;34:1408–16
7. **Chanudet E, Adam P, Nicholson AG, et al. (2007),** Chlamydiae and Mycoplasma infections in pulmonary MALT lymphoma. Br J Cancer ;97: 949–951.
8. **Huang H, Lu ZW, Jiang CG, et al. (2011),** Clinical and prognostic characteristics of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a retrospective analysis of 23 cases in a Chinese population. Chin Med J (Engl); 124: 1026–30.
9. **Catherine Thieblemont. (2005),** Clinical Presentation and Management of Marginal Zone Lymphomas. Hematology; 307-313
10. **RaDerer M, StreuBel B, woehrer S, PueSPoeK a, jae-Ger u, ForManeK M, chott a. (2005),** High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. Clin Cancer Res; 11: 3349-3352.
11. **Casulo C, Friedberg J (2016)** Transformation of Marginal Zone Lymphoma (and association with other lymphomas), Best Practice & Research Clinical Haematology, doi:10.1016/j.beha.2016.08.029.
12. **Yoshinori Hashimoto,1) Hiromi Omura,2)** Takayuki Tanaka,2) Norihiko Hino,2) and Shu Nakamoto (2012) CD5-Negative Mantle Cell Lymphoma Resembling Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue : A Case Report. J Clin Exp Hematopathol 52(3) : 185-191
13. **Sung Yong Oh, Won Seog Kim et al (2010)** Pulmonary marginal zone B-cell lymphoma of MALT type—What is a prognostic factor and which is the optimal treatment, operation, or chemotherapy?: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) Study, Ann Hematol, Volume 89, Issue 6, pp 563–568
14. **Ahmet Bilici et al. (2011),** Pulmonary BALT Lymphoma Successfully Treated with Eight Cycles Weekly Rituximab: Report of First Case and F-18 FDG PET/CT Images. J Korean Med Sci; 26: 574-576
15. **A. Nahorecki, M. Chabowski et al (2016**) Primary pulmonary MALT lymphoma – case report and literature overview. European Review for Medical and Pharmacological Science, 20: 2065-2069

ĐÁNH GIÁ ĐỘ AN TOÀN VÀ SỰ HÀI LÒNG KHI SỬ DỤNG RITUXIMAB TIÊM DƯỚI DA Ở NHÓM BỆNH NHÂN NON HODGKIN LYMPHOMA ĐIỀU TRỊ DUY TRÌ TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC TPHCM

Trịnh Thuỳ Dương[(1)], Võ Tuệ Mẫn[(1)], Trần Quốc Tuấn[(1) (2)]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm đánh giá độ an toàn và sự hài lòng của bệnh nhân NHL đối với phương pháp Rituximab tiêm dưới da, từ đó ứng dụng tốt hơn trong việc lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca – tiến cứu với 14 bệnh nhân ≥ 16 tuổi ở nhóm NHL điều trị duy trì tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 03/2020 đến 06/2020. Nghiên cứu sử dụng bảng câu hỏi PPQ và RASQ, và cách tính điểm theo công thức hiệu chỉnh với thang điểm quy ước từ 0 (tệ nhất) đến 100 (tốt nhất).

Kết quả: Trong quá trình nghiên cứu, chưa ghi nhận trường hợp nào có tác dụng phụ nghiêm trọng cần phải ngưng thuốc. Điểm số ghi nhận được ở bảng câu hỏi đánh giá sự hài lòng của bệnh nhân đối với phương pháp Rituximab tiêm dưới da là > 85điểm. 100% bệnh nhân đều lựa chọn phương pháp Rituximab dưới da là phương pháp ưa thích hơn.

Kết luận: Rituximab tiêm dưới da là một phương pháp an toàn. Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu đều hài lòng với phương pháp này.

Từ khoá: Rituximab tiêm dưới da, Non Hodgkin Lymphoma

SUMMARY

THE EVALUATION OF THE SAFETY AND SATISFACTION IN USING SUBCUTANEOUS RITUXIMAB AS MAINTENANCE THERAPY IN PATIENTS WITH NON HODGKIN LYMPHOMA AT THE HCMC BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: This study aims to evaluate the safety and satisfaction in NHL patients with subcutaneous Rituximab method, which will help in choosing appropriate treatment methods.

Subjects and methods: A retrospective case series study was conducted in 14 patients who were over 16 years old with NHL under maintaining therapy at the HCMC BTH hospital between March 2020 and June 2020. The study uses questionnaires PPQ and RASQ and scoring methods according to a adjusted formula with a conventional scale from 0 (worst) to 100 (best).

Results: During the study, there have not been any cases with serious side effects that require discontinuation of the drug. The score recorded in the questionnaire assessing patient satisfaction with the subcutaneous Rituximab method was > 85point. 100% of patients chose the subcutaneous Rituximab method as the preferred method.

Conclusion: Subcutaneous Rituximab is a safe treatment. Most of the patients in the study

[(1)]Bệnh viện Truyền máu Huyết học Tp.HCM,
[(2)]Trường Đại Học Y Dược Tp.HCM
Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Thuỳ Dương
Email: bacsithuyduong@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 15/9/2020

were satisfied with this method.

Keywords: Rituximab subcutaneous, Non Hodgkin Lymphoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Non Hodgkin Lymphoma (NHL) là một nhóm bệnh lý tăng sinh lympho ác tính không đồng nhất với nhiều kiểu biểu hiện và đáp ứng điều trị khác nhau. Trong đó nhóm bệnh lý ác tính tế bào B chiếm từ 80-85%. [2]

Rituximab là kháng thể đơn dòng đầu tiên được Cục Quản Lý Dược và Thực phẩm Mỹ chấp nhận sử dụng trong điều trị ung thư ở người từ năm 1997 [1]. Cho đến nay, Rituximab truyền tĩnh mạch là một trong những thuốc điều trị đầu tay cho phác đồ hóa tấn công và duy trì ở các nhóm bệnh lý NHL CD20(+) [5].

Trong thời gian điều trị duy trì với Rituximab truyền tĩnh mạch (R-IV), bệnh nhân (BN) cần được nhập viện từ 24-48 h, theo dõi sát trong quá trình tiêm truyền để đảm bảo an toàn và giảm thiểu các nguy cơ xảy ra biến chứng. Tuy nhiên, trong điều kiện quá tải hiện tại và kỷ nguyên "Nhiễm trùng bệnh viện", việc nhập viện theo dõi và điều trị duy trì Rituximab ở nhóm BN NHL CD20 (+) trở thành một trong những áp lực điều trị cho các cơ sở y tế nói chung.

Do vậy, trên thế giới, Rituximab dạng tiêm dưới da (R-SC) ra đời. Nó được khuyến cáo đạt hiệu quả điều trị tương đương với R-IV và đã được nghiên cứu (NC) và sử dụng ở Anh, Canada, Mỹ, Nga [3] [4]…Bên cạnh đó, còn giúp giải quyết được những trở ngại về nguy cơ tiêm truyền, thời gian nằm viện cho BN. Do đó, chúng tôi tiến hành NC để đánh giá vấn đề đó và ứng dụng tốt hơn trong thực tiễn lâm sàng tại bệnh viện.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Tất cả BN ≥ 16 tuổi, chẩn đoán NHL CD 20(+), đủ điều kiện ra điều trị duy trì sau hóa tấn công. Cụ thể: lymphoma thể nang đạt đáp ứng một phần trở lên sau hóa tấn công, Mantle cell lymphoma đạt đáp ứng hoàn toàn sau giai đoạn tấn công, Lymphoplasmocytic lymphoma đạt đáp ứng tối thiểu trở lên sau giai đoạn tấn công. Các BN này được điều trị với R-SC 1 liều 1400mg/lần/chu kỳ, và duy trì từ 2 đợt trở lên

Tiêu chuẩn loại trừ: BN chuyển sang điều trị duy trì khi bệnh chỉ đạt ổn định sau hoá trị liệu, hay không đồng ý phương pháp điều trị R-SC**,** hồ sơ không rõ ràng và BN bỏ tái khám.

2. Phương pháp nghiên cứu:

Mô tả hàng loạt ca, tiến cứu.

3. Xử lý và phân tích số liệu

Quản lý dữ liệu: kiểm tra toàn bộ các phiếu theo tiêu chuẩn chọn mẫu, sau đó đánh số thứ tự. Dữ liệu được nhập bằng phần mềm Microsoft Excel 2010, sau đó được phân tích bởi phần mềm SPSS 17.0. Kết quả được trình bày bằng phần mềm Microsoft Word 2010.

Thống kê mô tả: dùng bảng phân phối tần số, tỉ lệ phần trăm (đối với biến số định tính), dùng trung bình, độ lệch chuẩn (đối với biến số định lượng). Các phép kiểm được thực hiện với ngưỡng của mức ý nghĩa 5%.

Đánh giá sự ưa thích của bệnh nhân bằng "Bảng khảo sát chọn lựa của bệnh nhân" (PPQ), ghi nhận sự ưa thích của bệnh nhân đối với phương pháp "truyền tĩnh mạch", "tiêm dưới da" hoặc "Không ưa thích phương pháp nào hơn cả". Sau đó là đánh giá mức độ ưa thích đó của BN đối với phương pháp đã chọn theo 3 mức độ với "Rất ưa

thích", "Hơi ưa thích" và "Ưa thích". Bệnh nhân cũng được yêu cầu cung cấp hai lý do chính cho việc lựa chọn phương pháp điều trị mà họ ưa thích: "ít lo lắng hơn", "ít tốn thời gian nằm viện hơn", "ít đau hơn", "thoải mái hơn", hoặc "lý do khác".

Đánh giá sự hài lòng bằng "Bảng thăm dò sự hài lòng trong điều trị Rituximab tiêm dưới da" (RASQ). Bảng này nhằm so sánh các nhánh mục tiêu chính về sự hài lòng và thuận tiện của bệnh nhân, thời gian quản lý, an toàn và hiệu quả. Bảng câu hỏi này được tính điểm như sau:

+ Các câu trả lời của mỗi câu hỏi sẽ được tính từ 1 điểm (tiêu cực nhất) cho đến 5 điểm (tích cực nhất) tuỳ theo số lượng câu trả lời.

+ Điểm của từng nhánh mục tiêu sẽ được tính theo công thức:

Điểm nhánh mục tiêu = (Điểm trung bình các câu – 1) x 25

+ Quy ước thang điểm từ 0 (tệ nhất) đến 100 (tốt nhất), từ đó tính điểm trung vị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong quá trình nghiên cứu, có 14 trường hợp thỏa tiêu chuẩn được đưa vào NC

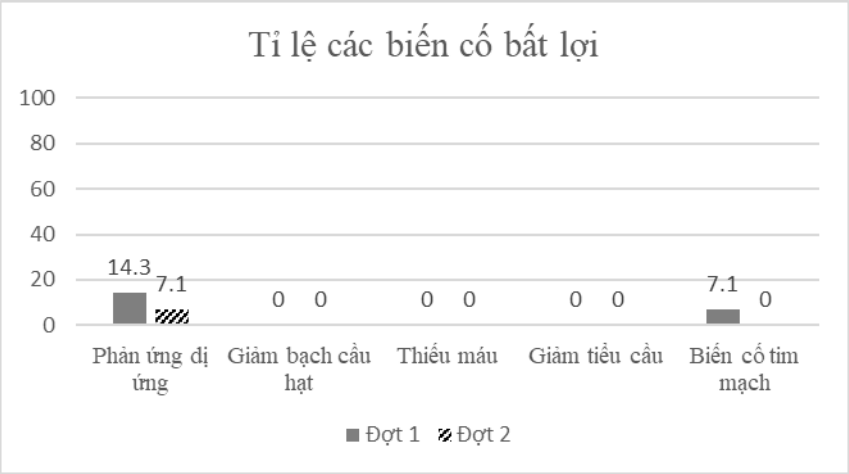
1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Các BN trong NC có độ tuổi trung bình là 54 tuổi, trong dó, tỉ lệ nam gấp đôi nữ. NC này cũng ghi nhận 2 nhóm Lymphoma nang và Mantle cell lymphoma chiếm tỉ lệ nhiều nhất với 35,7%, kết quả này tương tự với NC của tác giả Morton và cộng sự [5]. Đa số bệnh nhân đều đạt được đáp ứng hoàn toàn sau điều trị tấn công 6 chu kỳ R-CHOP/R-CVP…

2. Độ an toàn của Rituximab tiêm dưới da

Trong tổng số 14 BN, hiện chưa có trường hợp nào phải ngưng điều trị vì tác dụng phụ nặng, nghiêm trọng sau cả 2 đợt tiêm R-SC.

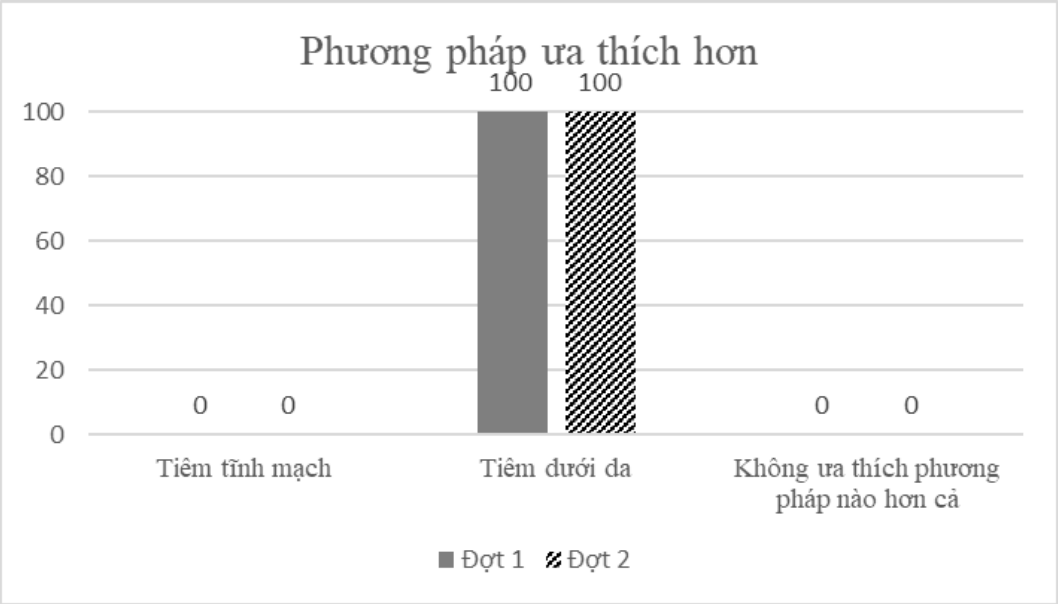
Báo cáo này cho thấy biến cố bất lợi thường gặp là phản ứng dị ứng tại chỗ (đau, sưng, đỏ vị trí tiêm), tuy nhiên tỉ lệ cũng không cao với 3/14 trường hợp (14.3%) ở đợt 1 và 1/14 trường hợp (7.1%) ở đợt 2. Ngoài ra, ghi nhận 1 ca bị tăng huyết áp trong quá trình tiêm R-SC, sau khi nghỉ ngơi và sử dụng thuốc hạ áp hỗ trợ thì tình trạng của BN trở về bình thường và không xảy ra thêm biến cố nào sau đó.



Biểu đồ 2.1. Tỉ lệ các biến cố bất lợi

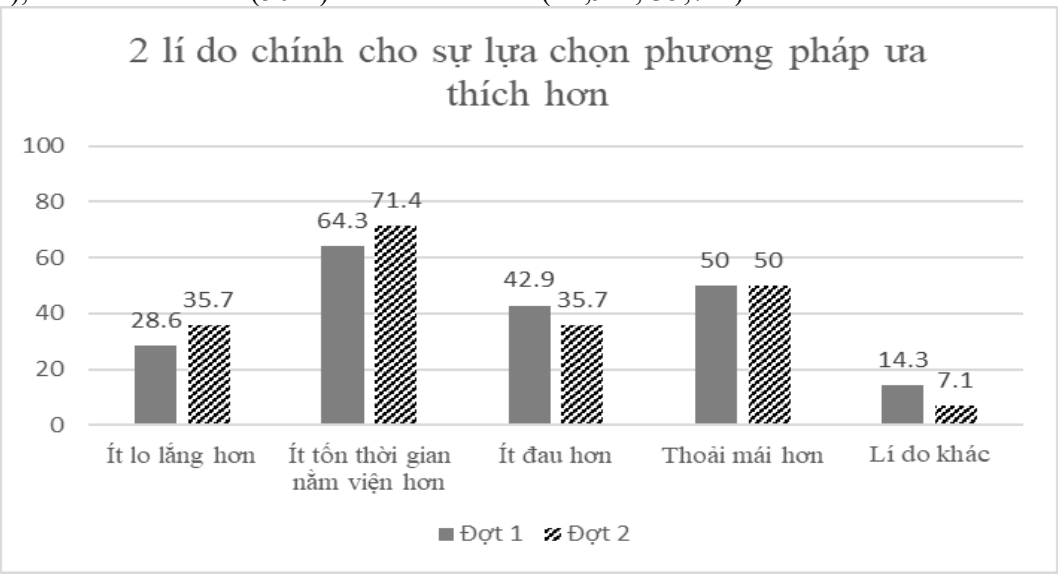
3. Sự hài lòng của bệnh nhân trong điều trị R-SC

Qua báo cáo này, chúng tôi nhận thấy 100% BN đều ưa thích phương pháp tiêm dưới da sau khi trải qua 2 đợt tiêm, cao hơn so với tác giả Rummel và cộng sự (77%-84%) [6] và cao hơn trong NC MO28457 (79,8%). Điều này có thể là do BN trong nhóm NC chúng tôi chỉ dùng trong điều trị duy trì, BN sẽ thấy khác biệt hơn về thời gian nằm viện, chi phí điều trị và thời gian tiêm truyền ngắn hơn.



Biểu đồ 2.2. Phương pháp BN ưa thích hơn

Qua khảo sát những lý do phổ biến nhất khiến cho BN chọn R-SC là phương pháp ưa thích hơn được xác định qua 2 đợt lần lượt là "Ít tốn thời gian nằm viện hơn" (61,3%; 71,4%), "thoải mái hơn" (50%) và "ít đau hơn" (42,9%; 35,7%).



Biểu đồ 2.3. Hai lí do chính cho sự lựa chọn phương pháp ưa thích hơn

Bảng câu hỏi thứ hai là RASQ. Với cách tính điểm đã nêu, điểm của tất cả các nhánh mục tiêu chính được ghi nhận như sau: "tác động về thể chất" (85,6 đ); "tác động về tâm lý" (86 đ); "sự tiện ích" (85,3 đ), "tác động đến sinh hoạt hằng ngày" (92,5 đ) và "sự hài lòng" (90 đ). Nhìn chung, qua bảng câu hỏi này, cả 5 nhánh mục tiêu chính đều có thang điểm trên 85đ (điểm tối đa là 100).

IV. BÀN LUẬN

NC này đã cho thấy sự an toàn và mức độ ưa thích hơn hẳn của R-SC so với R-IV. Việc so sánh với những NC khác như của tác giả Rummel, một phần do khác biệt về số lượng mẫu nghiên cứu (14 mẫu so với 687 mẫu ở NC của Rummel). Bên cạnh đó, NC của chúng tôi chỉ tiến hành trên điều trị duy trì, trong khi NC của Rummel thì điều trị tấn công từ đợt 2 trở đi nên thời gian nằm viện, thời gian sử dụng thuốc trong NC của chúng tôi ngắn hơn, chi phí điều trị cũng thấp hơn.

Những lý do phổ biến nhất cho sự lựa chọn phương pháp yêu thích là R-SC là "Ít tốn thời gian nằm viện hơn", "thoải mái hơn" và "ít đau hơn". Kết quả này cũng tương tự như với nghiên cứu của Rummel.

Sự hài lòng về việc điều trị R-SC được đánh giá qua bảng RASQ, số điểm được ghi nhận ở các nhánh mục tiêu chính đều là tương đương ở nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của tác giả Rummel và cộng sự. Trong đó, "tác động về thể chất", (85,6 đ so với 83,3 đ); "tác động về tâm lý" (86 đ so với 87,5 đ), "sự tiện ích" (85,3 đ so với 83,3 đ), "tác động đến sinh hoạt hằng ngày" (92,5 đ so với 83,3 đ) và "sự hài lòng" (90 đ so với 87,5 đ). Điều này chứng tỏ BN rất hài lòng với phương án điều trị R-SC.

Tóm lại, những kết quả này cho thấy hầu hết các BN đều đưa ra sự lựa chọn R-SC khi so với R-IV.

V. KẾT LUẬN

Sau 4 tháng, có 14 trường hợp thoả tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu, được tiêm R-SC 2 đợt với liều mỗi đợt là 1400 mg.

Trong NC, chưa ghi nhận trường hợp nào có biến cố bất lợi nặng, nghiêm trọng cần phải ngưng thuốc. Biến cố thường gặp là phản ứng dị ứng tại chỗ (đau, sưng, đỏ vị trí tiêm) với tỉ lệ 14,3% ở đợt 1 và 7,1% ở đợt 2.

Qua "Bảng khảo sát chọn lựa của bệnh nhân" (PPQ), 100% BN đều ưa thích phương pháp tiêm dưới da do "Ít tốn thời gian nằm viện hơn" (61,3%; 71,4%), "thoải mái hơn" (50%) và "ít đau hơn" (42,9%; 35,7%).

Các câu trả lời "Bảng thăm dò sự hài lòng trong điều trị Rituximab tiêm dưới da" (RASQ) đã cho thấy hầu hết BN đều cảm thấy hài lòng với R-SC trong cả 5 lĩnh vực bao gồm tác động về thể chất, về tâm lí, tác động đến sinh hoạt hàng ngày, sự tiện ích, sự hài lòng với trị liệu.

KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu này còn nhiều hạn chế do thời gian nghiên cứu ngắn và cỡ mẫu nhỏ, đồng thời chỉ đánh giá giai đoạn BN điều trị duy trì nên chưa phản ánh đầy đủ về tỉ lệ tái phát bệnh và đánh giá đáp ứng trong quá trình điều trị R-SC. Hi vọng trong tương lai sẽ có những nghiên cứu tiến hành trên cỡ mẫu lớn hơn, dùng từ giai đoạn tấn công với thời gian dài hơn nhằm có cái nhìn toàn diện hơn, đánh giá được cả đáp ứng điều trị của thuốc trên BN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bosch, Xavier; Ramos**-Casals, Manuel; Khamashta, Munther A. (2013). Drugs Targeting B-Cells in Autoimmune Diseases. Springer Science & Business Media. pp. 1–4. ISBN 9783034807067. Archived from the original on 2017-11-05.
2. **NCCN** Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines_). Non-Hodgkin lymphoma 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b- cell_blocks.pdf. Accessed 26 Nov, 2018
3. **Adv Ther.** 2017 Oct;34(10):2210-2231. doi: 10.1007/s12325-017-0610-z. Epub 2017 Oct 5.
4. **Lancet Oncol 2014;** 15: 343–52 Published Online February 10, 2014 http://dx.doi.org/10.1016/ S1470-2045(14)70005-1
5. **Overview of Non** Hodgkin Lymphoma in children and adolescents (uptodate)
6. **Preference for subtaneous** or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20 (+) diffuse låge B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab) – M.Rummel ,T.M.Kim ,F.Aversa, W.Brugger ,E.Capochiani ,C.Plenteda ,F.Re ,P.Trask , 889 S. Osborne , R. Smith & A. Grigg

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HODGKIN LYMPHOMA THỂ CỔ ĐIỂN VỚI PAX5 (-), CD30 (+) VÀ CD15 (-) KÈM ĐỐI CHIẾU Y VĂN

Tiêu Ngọc Kim Ngân*, Đặng Hoàng Thiên*
Lê Thị Huyền Trân*, Lê Phương Thảo*

TÓM TẮT

Hodgkin Lymphoma thể cổ điển được cho là tế bào B tân sinh có nguồn gốc từ giai đoạn trung tâm mầm và sau trung tâm mầm. Đặc trưng của bệnh là sự hiện diện của tế bào Hodgkin - Reed-Sternberg (HRS) có biểu hiện PAX5 yếu, CD30 và CD15. Tuy nhiên, một vài trường hợp hình thái mô học và đặc điểm kiểm hình miễn dịch không điển hình gây khó khăn trong chẩn đoán. Chúng tôi báo cáo một trường hợp Hodgkin lymphoma thể cổ điển hình thái và kiểu hình miễn dịch không điển hình có PAX5 (-), CD30 (+) và CD15 (-) kèm đối chiếu y văn.

Từ viết tắt: Hodgkin Lymphoma thể cổ điển, PAX5, CD15, CD30.

SUMMARY

PAX5-NEGATIVE, CD30-POSITIVE AND CD15-NEGATIVE CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA: A CASE REPORT OF A RARE ENTITY AND REVIEW OF THE LITERATURE

Classical Hodgkin lymphoma (CHL) is recognized as a B-cell neoplasm arising from germinal center or postgerminal center B-cells. The "hallmark" of CHL is the presence of Hodgkin and Reed-Sternberg (HRS) cells with expression of CD15, CD30 and weak expression of PAX5. However, a small minority of CHL have atypical histocytology and immunophenotype, which can cause a diagnostic dilemma. Herein we describe a cases of CHL have atypical histocytology with CD30 (+), CD15 (-), PAX5 (-) CHL and review of the English literature on this very rare entity.

Keyword: Classical Hodgkin lymphoma, PAX5, CD15, CD30

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hodgkin Lymphoma thể cổ điển (Classic Hodgkin Lymphoma – CHL) được chẩn đoán chủ yếu dựa vào Giải phẫu bệnh, với hình thái điển hình là các tế bào Hodgkin Reed-Sternberg (HRS) trên nền các tế bào phản ứng gồm lymphocyte, eosinophil, neutrophil, mô bào và tương bào. Trên 98% trường hợp CHL có nguồn gốc từ tế bào dòng B [11]. Do đó các tế bào HRS hầu hết có biểu hiện PAX5 yếu trên hóa mô miễn dịch [11]. Ngoài ra tế bào HRS cũng thường biểu hiện CD30 và CD15. Các trường hợp CHL với hình thái tế bào HRS không điển hình kèm PAX5 (-) và CD15 (-) rất hiếm gặp; là một thách thức trong chẩn đoán. Chúng tôi báo cáo một trường hợp CHL với hình thái tế bào đa số dạng thoái sản và biểu hiện CD30 (+) nhưng PAX5 (-), CD15 (-).

**Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học*
Chịu trách nhiệm chính: Tiêu Ngọc Kim Ngân
Email: kimnganbth1994@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 01/10/2020

II. CA LÂM SÀNG

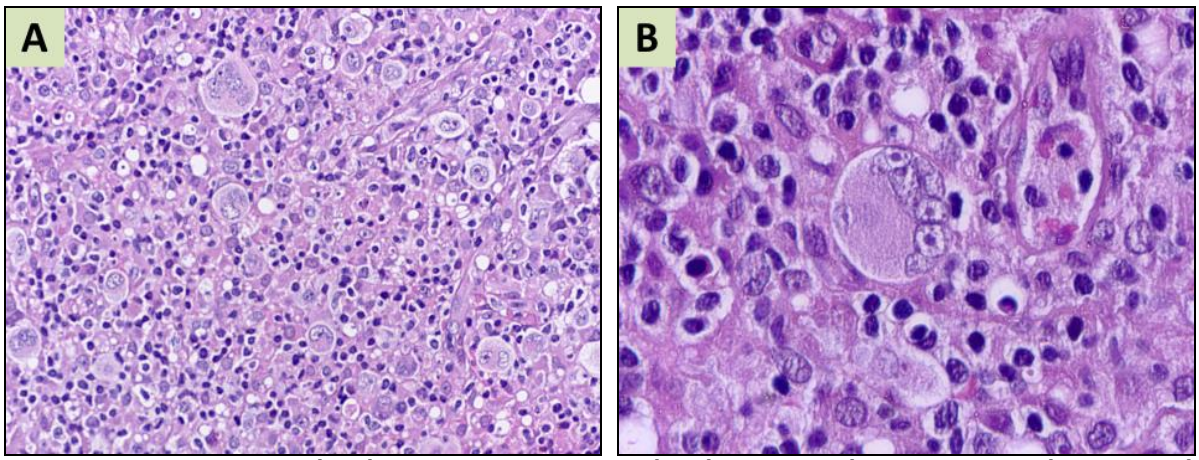
Bệnh nhân nam, 52 tuổi. Cách nhập viện khoảng 3 tháng bệnh nhân thường sốt kèm đổ mồ hôi đêm, sụt cân. Bệnh nhân đến khám Bệnh viện Truyền máu Huyết học với chẩn đoán theo dõi hội chứng thực bào máu thứ phát do u lympho. Tiền căn bản thân và gia đình chưa ghi nhận bất thường liên quan. Lâm sàng ghi nhận triệu chứng B (sốt, sụt cân, đổ mồ hôi đêm).

Huyết đồ ghi nhận giảm 3 dòng tế bào máu: hemoglobin 9.2 g/dl, bạch cầu 2.19 k/µL (bạch cầu đa nhân trung tính: 1.42 k/µL (65%), bạch cầu lympho 0.39 k/µL (18%)), tiểu cầu 21 k/µL. Phết máu ngoại biên chưa ghi nhận bất thường. Xét nghiệm sinh hóa: β2-microglobulin 3.57 ng/ml, AST 81 U/L, ALT 71 U/L, creatinin 65 µmol/l, LDH 470 U/L. Các chỉ số sinh hóa khác còn trong giới hạn bình thường. Siêu âm thấy hạch to trung thất, ổ bụng, hạch cổ khoảng 1.7 cm; lách to 16 cm.

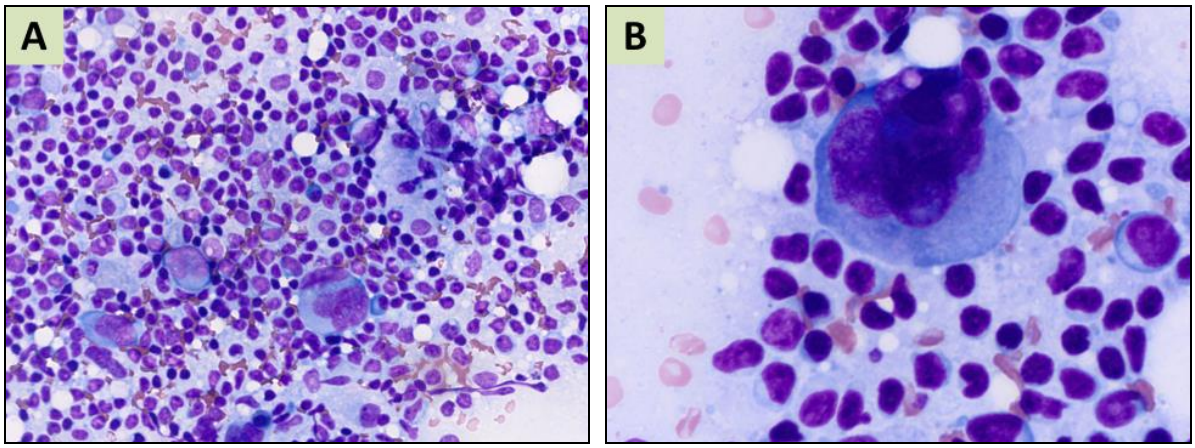
Bệnh nhân được sinh thiết hạch cổ làm xét nghiệm Giải phẫu bệnh. Lam sinh thiết quan sát thấy hạch mất cấu trúc; hiện diện nhiều tế bào kích thước lớn đến rất lớn với số lượng khá nhiều, phân bố rời rạc, không có xu hướng kết dính (Hình 1). Lam áp hạch ghi nhận các tế bào lớn, thoái sản, có hình thái đa dạng, một số đơn nhân, một số đa nhân, nhân đa hình dạng, một số nhân chia thùy, nhân nằm lệch tâm; từ 1-5 hạt nhân; bào tương rộng. Trên nền các tế bào lympho nhỏ và tương bào (Hình 2).

Hóa mô miễn dịch ghi nhận quần thể tế bào lớn có CD19 (-), CD20 (-), CD79a (-), PAX5 (-), CD30 (+), MUM1 (+), CD15 (-), CD2 (+), CD43 (-), CD45 (-), EMA (-), ALK (-) (Hình 3).

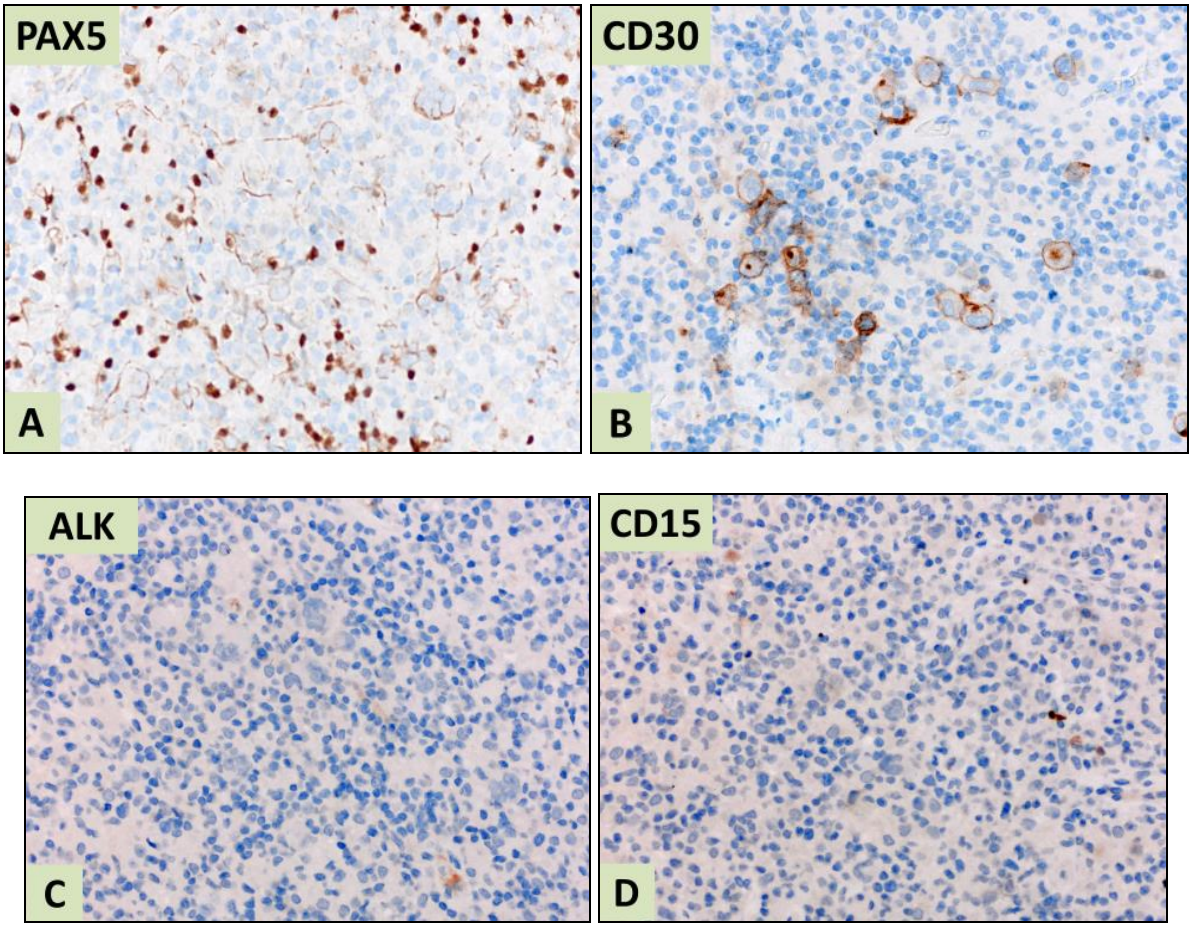
Lai tại chỗ tìm EBV trong tế bào u (EBER-ISH) dương tính.

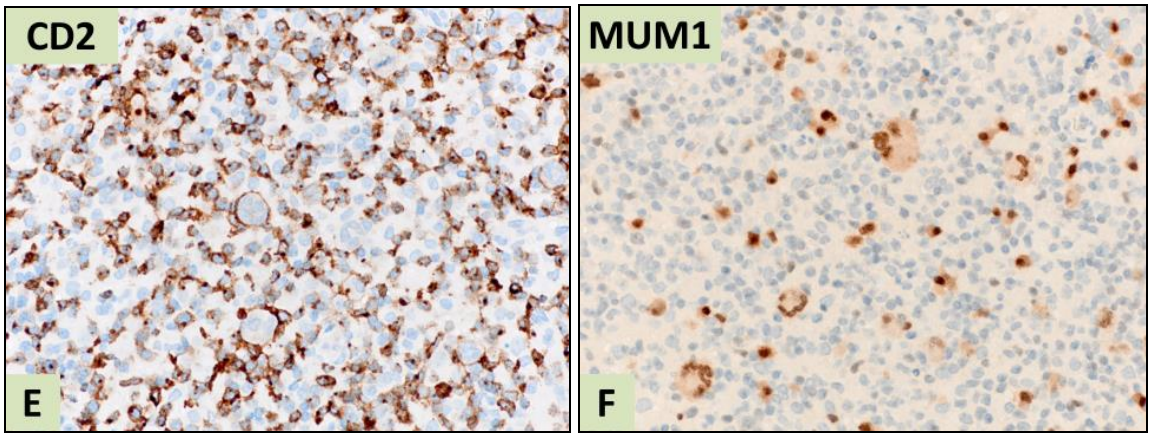


***Hình 1**: Hiện diện nhiều tế bào kích thước lớn đến rất lớn với số lượng khá nhiều, phân bố rời rạc, không có xu hướng kết dính. (A) Lam sinh thiết, nhuộm Hematoxylin Eosin, 400x. (B) Lam sinh thiết hạch, nhuộm Hematoxylin Eosin, 1000x.*



Hình 2: *Nhiều tế bào lớn, thoái sản, có hình thái đa dạng, một số đơn nhân, một số đa nhân, nhân đa hình dạng, một số nhân chia thùy, nhân nằm lệch tâm; từ 1-5 hạt nhân; bào tương rộng, trên nền các tế bào lympho nhỏ. (A) Lam áp, nhuộm Wright-Giemsa, 400x. (B) Lam áp, nhuộm Wright-Giemsa, 1000x.*





Hình 3: *Nhuộm hóa mô miễn dịch đánh giá trên tế bào lớn: (A) PAX5 âm tính. (B), CD30 (+), (C) ALK âm tính, (D) CD15 âm tính, (E) CD2 (+), (F) MUM1 (+).*

III. BÀN LUẬN

Tế bào u hình thái đa dạng, đa số tế bào kích thước lớn có dạng thoái sản hướng đến CHL, U lympho tế bào lớn thoái sản (Anaplastic large cell lymphoma – ALCL), U lympho tế bào B lớn (Large B-cell lymphoma – LBCL), U lympho tế bào T ngoại biên, không đặc hiệu (Peripheral T-cell lymphoma, NOS – PTCL, NOS). Vì vậy chúng tôi tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch để xác định kiểu hình miễn dịch.

Sau nhuộm hóa mô miễn dịch ghi nhận các tế bào kích thước lớn không biểu hiện marker dòng B và T như PAX5, CD19, CD20, CD79a, CD3, CD5, CD4, CD7, CD8; nhưng lại có biểu hiện một marker dòng T là CD2. Tuy nhiên CD2 không là dấu ấn đặc trưng của tế bào T, nó có thể biểu hiện ở cả tế bào dòng B và dòng T. Để xem xét phân dòng tế bào trong những trường tế bào không điển hình, nếu biểu hiện marker dòng T thì u lympho tế bào T nên được hướng đến nhiều hơn [6]. Ngoài ra các tế bào nhỏ không biểu hiện tăng sinh đơn dòng, hiện diện hỗn hợp tế bào B (CD20+) và tế bào T (CD3+) bao gồm tế bào T-CD4(+) và T-CD8(+); kết hợp với kết quả đếm tế bào dòng chảy (Flow cytometry) mô hạch cho thấy đây là các tế bào phản ứng. Vì vậy tế bào u là các tế bào lớn, có hình thái thoái sản, không biểu hiện CD3 (là dấu ấn đặc trưng của dòng T) nên có thể loại trừ khả năng PTCL, NOS. Thêm vào đó tế bào u cũng không biểu hiện các dấu ấn dòng B nên không nghĩ đến LBCL. Hiện cần phân biệt CHL và ALCL.

CD30 là đấu ấn quan trọng trong trường hợp này, CD30 không dương dạng chấm ("dot-like") mạnh và liên tục (hình 3B) như mô tả trong ALCL [4, 6]. Với sự phân bố tế bào và biểu hiện của CD30 hướng tới CHL nhiều hơn là ALCL. Tế bào u không biểu hiện CD15. Mặc dù CHL điển hình thường biểu hiện CD15 nhưng có khoảng 20-30% trường hợp CD15 âm tính [8].

ALK âm tính giúp loại trừ ALCL, ALK(+). Còn khả năng ALCL, ALK âm tính cần phải phân biệt với CHL trong trường hợp này.

MUM1 (+) ủng hộ chẩn đoán CHL hơn do MUM1 thường biểu hiện trên quần thể tương bào và tế bào u trong CHL [12]. Bên

cạnh đó CD43, CD45 và EMA không biểu hiện có thể gặp ở cả ALCL và CHL.

Lai tại chỗ tìm EBV trong tế bào u (EBER-ISH) dương tính. Trong báo cáo ca vẫn ghi nhận ALCL có EBER-ISH (+) [5], nhưng theo y văn EBV lại không được cho là liên quan đến cơ chế bệnh sinh của ALCL và WHO 2016 không ghi nhận ALCL có EBER (+) [10].

Sau khi kết hợp các thông tin hình thái học, kiểu hình miễn dịch và EBER-ISH chúng tôi kết luận trường hợp này phù hợp CHL.

Xem xét đến phân loại của CHL, không thấy tăng mô sợi hoặc xơ hoá giúp loại trừ thể xơ hoá, tế bào phản ứng hiện diện khá nhiều tế bào T nhỏ, với tỉ lệ CD4/CD8 khoảng 2/1. Kèm MUM1 biểu hiện khá nhiều trên quần thể tương bào và trên hình thái thấy khá nhiều mô bào. Vì vậy chẩn đoán phù hợp nhất là Hodgkin Lymphoma cổ điển thể hỗn hợp tế bào (Mixed-cellularity Classic Hodgkin Lymphoma).

Bảng 1: Đối chiếu đặc điểm hình thái học, kiểu hình miễn dịch [10-12]

Đặc điểm	CHL	ALCL	Ca bệnh
Tế bào u	Tế bào HRS	Tế bào "hallmark"	Tế bào dạng HRS và dạng "hallmark"
Tế bào phản ứng	Lympho nhỏ, Eosinophil,	Tế bào lympho nhỏ	Tế bào lympho nhỏ, tương bào
Kiểu phân bố	Ít, phân bố rời rạc, và không có xu hướng kết dính	Nhiều, xu hướng kết dính, dễ nhầm lẫn với các trường hợp di căn	Số lượng lớn, phân bố rời rạc, và không có xu hướng kết dính
Hóa mô miễn dịch	Pan B-cell (-) PAX5 (+) yếu; CD2 (-/+); CD15(+/-); CD30 (+) CD45 (-); CD43 (-) ALK (-); EMA (-)	Pan B-cell (-) PAX5 (-); CD2 (+/-) CD15 (-); CD30 (+) CD45(+/-); CD43 (+/-) ALK (+/-); EMA (+/-)	Pan B-cell (-) PAX5 (-); CD2 (+) CD15 (-); CD30 (+) CD45 (-); CD43 (-) ALK (-); EMA (-)
EBER-ISH	+/-	-	+

IV. ĐỐI CHIẾU Y VĂN

Hình thái học CHL điển hình với tế bào HRS. Tế bào Hodgkin đơn nhân, hạt nhân bắt màu acid và có khoảng sáng trước nhân. Tế bào Reed-Sternberg thường có 2 nhân, thỉnh thoảng >2 nhân, hạt nhân bắt màu acid, và có khoảng sáng trước nhân, tạo nên hình ảnh "mắt cú" [6, 8]. Về mô học, tế bào HRS thường số lượng không nhiều, phân bố rời rạc, và không có xu hướng kết dính. Trong khi đó ALCL thường điển hình với sự đa dạng tế bào, kích thước từ nhỏ đến lớn, nhân đa thùy. Tế bào "hallmark" với kích thước lớn, nhân lệch tâm, nhân hình hạt đậu hoặc hình móng ngựa, hạt nhân bắt màu kiềm [6, 8]. Về mô học, tế bào kích thước lớn thường

có số lượng lớn, xu hướng kết dính, dễ nhầm lẫn với các trường hợp di căn [13].

Hóa mô miễn dịch CHL trên 90% trường hợp CD30 dương màng và bộ máy Golgi [4]. CD15 dương trong 70-80% các trường hợp. CD20 dương trong 20%, CD79a dương 10-20% trường hợp. Hầu hết các tế bào HRS đều mang tái sắp xếp chuỗi nặng và chuỗi nhẹ Immuoglobulin (Ig), thể hiện HRS có nguồn gốc từ tế bào dòng B. Các đột biến thường xảy ra ở tăng sinh dòng B trong giai đoạn trung tâm mầm. CHL xuất phát từ tế bào trung tâm mầm và sau trung tâm mầm [1, 3]. Do đó CHL thường sẽ biểu hiện marker dòng B. PAX5 là một yếu tố phiên mã nhân, biểu hiện trong suốt quá trình trưởng thành của dòng B, vai trò điều hòa sự tăng sinh và tiết kháng thể [7]. Do vậy PAX5 thường biểu hiện trong 90-95% CHL. Vì thế, Hodgkin Lymphoma thể cổ điển với PAX5 âm tính ít gặp [11]. Một nghiên cứu trên 24 ca CHL chỉ ghi nhận 1 trường hợp PAX5 (-) [9]. Trong nghiên cứu của Foss và cộng sự trên 31 ca CHL cũng ghi nhận được 3 trường hợp PAX5 (-) [2]. Ngoài ra, marker dòng T biểu hiện trong 15% trường hợp [8]. EMA hiếm khi biểu hiện và nếu có thường biểu hiện yếu trong dưới 5% trường hợp [11]. CD45 và CD43 thường âm tính [11]. EBER dương trong 70% các trường hợp [8]. MUM1 là một marker biểu hiện ở giai đoạn muộn của tâm bào và tương bào, cũng sẽ biểu hiện trong hầu hết các trường hợp CHL [12].

Trong khi đó ALCL, CD30 thường dương mạnh và liên tục, dương màng và bào tương [4]. Hầu hết các trường hợp dương tính ALK. Phần lớn các trường hợp ALCL đều biểu hiện CD43, CD45 và EMA [11]. ALCL sẽ biểu hiện một số kháng nguyên dòng T. Thường gặp là CD2 và CD4; CD3, CD5 và CD7 ít gặp hơn; CD8 thường âm tính [13]. CD15 thường không biểu hiện [13].

Nhiễm EBV được cho là ít khi gây ảnh hưởng đến quá trình sinh bệnh của ALCL. Thậm chí, một trường hợp nghi ngờ ALCL với EBER-ISH dương được khuyến cáo nên cân nhắc hướng đến chẩn đoán CHL hơn là ALCL do EBV được cho là gây ảnh hưởng chủ yếu đến quá trình sinh bệnh của CHL [10].

Ở những trường hợp hình thái học và kiểu hình miễn dịch không điển hình, kết hợp di truyền học phân tử tìm đột biến t(2;5) trong ALCL nên được cân nhắc [6].

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp CHL không điển hình về hình thái và kiểu hình miễn dịch. Hình thái tế bào và mô học mang đặc điểm trung gian giữa CHL và ALCL. Hóa mô miễn dịch không ghi nhận tế bào u biểu hiện marker dòng B PAX5 (-) nhưng lại biểu hiện marker dòng T CD2 (+). Ngoài ra CD30 (+) nhưng CD15 (-) kèm EBER-ISH (+). Sau khi kết hợp các dữ kiện và đối chiếu y văn, chúng tôi quyết định hướng về chẩn đoán CHL thể cổ điển. Phân loại dưới nhóm Hodgkin Lymphoma cổ điển thể hỗn hợp tế bào (Mixed-cellularity Classic Hodgkin Lymphoma).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Betts E.V, Dwyre D.M, Wang H.Y, et al. (2017)**, "PAX5-negative classical Hodgkin Lymphoma: A case report of a rare entity and

review of the literature", Case Reports in Hematology. 2017.

2. **Foss H, Reusch R, Demel G, et al. (1999),** "Frequent expression of the B-cell–specific activator protein in Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease provides further evidence for its B-cell origin", Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 94(9), pp. 3108-3113.
3. **Word Z. H and Matasar M. J (2012),** "Advances in the diagnosis and management of lymphoma", Blood and Lymphatic Cancer. 2, p. 29.
4. **Jeffrey M. L and Roberto N. M (2017),** Diagnostic Pathology: Lymph Nodes and Extranodal Lymphomas.
5. **Ma L, Katz Y, Sharan K.P, et al. (2011),** "Epstein-Barr virus positive anaplastic large cell lymphoma: myth or reality?", International journal of clinical and experimental pathology. 4(1), p. 100.
6. **Bibbo M, Wilbur D.C, Abdul-Karim F.W, et al. (2015),** "Bibbo Comprehensive Cytopathology".
7. **Desouki M.M, Post G. R, Cherry D., et al. (2010),** "PAX-5: a valuable immunohistochemical marker in the differential diagnosis of lymphoid neoplasms", Clinical medicine & research. 8(2), pp. 84-88.
8. **L. Jeffrey Medeiros and Roberto N. M (2017),** Diagnostic Pathology: Lymph Nodes and Extranodal Lymphomas.
9. **Johri N, Patne S.C, Tewari M, et al. (2016),** "Diagnostic utility of PAX5 in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: A study from Northern India", Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. 10(8), p. XC04.
10. **Swerdlow S.H, Campo E, Harris N.L, et al. (2016),** "Anaplastic large cell lymphoma, ALK―negative", WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, pp. 418-422.
11. **Swerdlow S.H, Campo E, Harris N.L, et al. (2016)**, "Hodgkin lymphomas", WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, pp. 424-442.
12. **Grody W.W, Howard T.E, Naeim F, et al. (2008),** "Hodgkin Lymphoma", Hematopathology: Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics and Molecular

Approaches, pp. 441-451.

13. **Grody W.W, Howard T.E, Naeim F, et al. (2008),** "Mature T-Cell and NK-Cell Neoplasms", Hematopathology: Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics and Molecular. Approaches, pp. 420-425.

ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ, ĐỘC TÍNH VÀ BIẾN CHỨNG CỦA METHOTREXATE LIỀU CAO TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH LYMPHOMA KHÔNG HODGKIN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG NGUYÊN PHÁT

Võ Hữu Tín, Huỳnh Hồng Hoa, Nguyễn Thị Ngọc Minh, Nguyễn Thị Tuyền, Nguyễn Hồng Ân, Huỳnh Gia Bảo, Đỗ Thị Chúc Chít, Nguyễn Thành Đạt, Trần Thanh Tùng, Phó Phước Sương, Phan Thanh Thăng(*)

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi nồng độ, độc tính và biến chứng của Methotrexate liều cao trong điều trị bệnh lymphoma không Hodgkin hệ thần kinh trung ương nguyên phát tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy thời gian từ tháng 9/2018 đến tháng 4/2019

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Đối tượng nghiên cứu: bệnh nhân được chẩn đoán lymphoma không Hodgkin hệ TKTW nguyên phát điều trị bằng phác đồ Methotrexate liều cao ± Rituximab tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy thời gian từ tháng 9/2018 đến tháng 4/2019.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả hàng loạt ca, tiến cứu

Kết quả: Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 09/2018 đến tháng 04/2019 tại khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy chúng tôi có 38 bệnh nhân vào nghiên cứu. Sự thay đổi nồng độ MTX trong huyết tương tại thời điểm 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ sau truyền MTX liều cao theo khuynh hướng giảm dần theo thời gian. Đạt mức cao nhất tại giờ 24 sau truyền (3.67 µmol/L), giảm nhanh từ giờ 24 đến giờ 48 (0,138µmol/L). Độc tính gan rất thường gặp 65%, loét miệng 7,1%, giảm bạch cầu hạt 9%. Độc tính giảm bạch cầu hạt và loét miệng có mối tương quan với nồng độ MTX. Số mũi Folinic trung bình sử dụng cho mỗi đợt điều trị là 10,5 ± 2,57 mũi.

Kết luận: nồng độ MTX trong huyết tương giảm dần theo thời gian, độc tính giảm bạch cầu hạt và loét miệng có mối tương quan với nồng độ MTX. Xét nghiệm định lượng nồng độ methotrexate khi điều trị methotrexate liều cao là cần thiết để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân.

Từ khóa: Lymphoma không Hodgkin, methotrexate, hệ thần kinh trung ương nguyên phát, nồng độ methotrexate

SUMMARY

Objectives: Evaluation of change in concentration, toxicity and complications of high dose Methotrexate in the treatment of primary central non-Hodgkin lymphoma in the Hematology of Department at Cho Ray Hospital from September 2018 to April 2019.

Subjects and methods:

Subjects: patients was diagnosed with primary central system of lymphoma non-Hodgkin treated with high dose methotrexate ± Rituximab regimen at Hematology of Department at Cho Ray Hospital from September 2018 to April 2019.

Methods: description a series of cases and prospective

(*)Bệnh viện Chợ Rẫy
Chịu trách nhiệm chính: Võ Hữu Tín
Email: drvohuutincr10@yahoo.com
Ngày nhận bài: 12/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 27/9/2020

Results: During the study period from September 2018 to April 2019 at the Hematology of Department at Cho Ray Hospital, we had 38 patients enrolled in the study. The change of serum methotrexate concentration at 24 hours, 48 hours, 72 hours after infusion of high dose methotrexate tends to decrease over time. Peaked at 24 hours after infusion (3.67 µmol/L), decreased rapidly from 24 hours to 48 hours (0.158mol/L). Hepatotoxicity is very common and accounts for about 65%, oral ulcer 7.1%, neutropenia 9%. Neutropenia and oral ulcer are correlated with serum methotrexate concentration. The average number of folinic doses used per treatment session was 10.5 ± 2.57 doses.

Conclusion: serum methotrexate concentration decreases with time, neutropenia and oral ulcer correlation with MTX concentration. Quantitative testing of methotrexate levels during high dose methotrexate treatment is necessary to ensure patient safety.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma, methotrexate, primary central nervous system, methotrexate concentration

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphoma không Hodgkin hệ thần kinh trung ương nguyên phát là bệnh lí lymphoma không Hodgkin ngoài hạch, vị trí tổn thương là não, màng não, mắt hoặc tủy sống [14]. Bệnh chiếm khoảng 4% tổng số các bệnh ung thư hệ thần kinh trung ương nguyên phát và chiếm khoảng 2-3% tổng số bệnh lymphoma không Hodgkin [3]. Phác đồ Methotrexate liều cao là phác đồ chuẩn trong liệu pháp đa phương thức bao gồm các tác nhân hóa trị liệu khác và kết hợp hoặc không kết hợp xạ trị.

Sử dụng Methotrexate liều cao có thể gây tử vong nếu không được sử dụng Acid Folinic để phá vỡ ức chế chuyển hóa bởi Methotrexate.

Methotrexate liều cao được sử dụng trong nhiều phác đồ điều trị bệnh lymphoma hệ TKTW nguyên phát, bạch cầu cấp dòng lympho, dự phòng thâm nhiễm TKTW… Tuy nhiên, hiện nay tại Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu nào về định lượng Methotrexate trong máu để xác định liều Acid Folinic giải cứu, đặc biệt là ở bệnh nhân lymphoma không Hodgkin hệ thần kinh nguyên phát ở người lớn. Vấn đề đặt ra là khi sử dụng Methotrexate liều cao thì nồng độ Methotrexate sẽ thay đổi như thế nào, việc sử dụng Acid Folinic giải cứu sau 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ có đạt được hiệu quả giải cứu như phác đồ chuẩn hay không, và tỉ lệ xuất hiện các biến chứng khi sử dụng Methotrexate liều cao ra sao. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này.

Mục tiêu

Xác định nồng độ Methotrexate trong máu ở thời điểm 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ trong điều trị Methotrexate liều cao.

Mô tả độc tính và biến chứng khi sử dụng Methotrexate liều cao có giải cứu bằng Acid Folinic.

Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ Methotrexate trong máu với các biến chứng của Methotrexate.

Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ Methotrexate trong máu và số mũi Acid Folinic điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả hàng loạt ca, tiến cứu

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán lymphoma

không Hodgkin hệ TKTW nguyên phát điều trị bằng phác đồ Methotrexate liều cao ± Rituximab tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy thời gian từ tháng 9/2018 đến tháng 4/2019 thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tiêu chuẩn chọn vào:

- Bệnh nhân ≥ 16 tuổi.
- Được chẩn đoán lymphoma không Hodgkin hệ TKTW nguyên phát
- Điều trị phác đồ Methotrexate liều cao ± Rituximab thời gian từ tháng 9/2018 đến tháng 4/2019

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân suy thận, viêm loét niêm mạc, giảm bạch cầu hạt, tăng men gan… trước hóa trị MTX liều cao.

Các bước tiến hành nghiên cứu

- Phương pháp thu thập số liệu

+ Thu thập các dữ liệu trong phiếu theo dõi và bệnh án các bệnh nhân lymphoma không Hodgkin hệ TKTW nguyên phát thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ. Dữ liệu được thu thập dựa theo phiếu thu thập số liệu.

+ Nhập số liệu bằng phần mềm Excel

- Phương pháp xử lý số liệu: sử dụng phần mềm vi tính Stata 14.2 để xử lý và phân tích số liệu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 09/2018 đến tháng 04/2019 tại khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy chúng tôi có 38 bệnh nhân hóa trị và 127 lượt bệnh nhân được xét nghiệm định lượng nồng độ MTX được chọn vào mẫu nghiên cứu theo tiêu chuẩn để khảo sát và đánh giá với các kết quả được trình bày như sau:

Đặc điểm dịch tễ và bệnh học của bệnh nhân nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 55.94 ± 10.6, nhỏ nhất là 19 tuổi, lớn nhất là 72 tuổi. Tỉ lệ nam : nữ là 1.1 : 1. Tỉ lệ LKH tế bào B (89%) cao hơn LKH tế bào T (11%).

Kết quả khảo sát sự thay đổi nồng độ MTX ở thời điểm sau hóa trị:

Bảng 1. Nồng độ MTX (µmol/L) tại các thời điểm 24 giờ (n=127), 48 giờ (n=127), 72 giờ (n=127), 96 giờ (n=18)

Thời điểm	Trung vị (µmol/L) Khoảng tứ phân vị
24 giờ	3.670 (1.42-2.06)
48 giờ	0.138 (0.06-0.07)
72 giờ	0.044 (0.015-0.021)
96 giờ	0.017 (0.003-0.027

Nhận xét: Nồng độ MTX trong máu giảm dần theo thời gian, cao nhất vào thời điểm 24 giờ sau khi bắt đầu truyền MTX, giảm mạnh từ 24 giờ đến 48 giờ, thấp nhất vào thời điểm 96 giờ sau truyền

Mối liên quan giữa nồng độ MTX khảo sát tại các thời điểm với các yếu tố tuổi, giới, phân loại giải phẫu bệnh.

Bảng 2. Mối liên quan giữa nhóm tuổi và nồng độ MTX tại các thời điểm

Thời điểm	<60 tuổi (n=127)	≥ 60 tuổi (n=127)	Giá trị p	Nam (n=127)	Nữ (n=127)	Giá trị p	Tế bào B (n=113)	Tế bào T (n=14)	Giá trị p
	Trung vị	Trung vị		Trung vị	Trung vị		Trung vị	Trung vị	
24 giờ	3.675	3.698	0,9385	3.911	2.905	0,1072	3.675 (3.010 – 4.446)	4.621 (1.723 – 6.263)	0.9203
48 giờ	0,132	0,154	0,4387	0.149	0,132	0,7353	0.150 (0.132 – 0.156)	0.121 (0.088 – 0.194)	0.4085
72 giờ	0,044	0,044	0,2399	0,044	0,044	0,5261	0.044 (0.043 – 0.046)	0.022 (0.22 – 0.044)	0.1133

Nhận xét: Nồng độ MTX trong huyết tương tại các thời điểm 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ dựa theo tuổi, giới tính và giải phẫu bệnh không có sự khác biệt với p >0.05.

Kết quả khảo sát các biến chứng xảy ra sau sử dụng MTX liều cao

Bảng 3. Biến chứng khi sử dụng Methotrexate liều cao

Phân độ	**N=127, (tỉ lệ %)**				
	Tổn thương thận	Thần kinh	Độc tính gan	Loét miệng	Giảm bạch cầu hạt
Không có	127 (100)	127 (100)	60 (47)	118 (92.9)	(95)
Độ 1	-	-	61 (48)	9 (7.1)	(3)
Độ 2	-	-	5 (4)	-	(2)
Độ 3	-	-	1 (1)	-	-

Nhận xét: 100% đối tượng nghiên cứu không có biến chứng tổn thương thần kinh và thận khi sử dụng MTX liều cao. Độc tính gan thường gặp nhất chiếm tỉ lệ 53%

Mối liên quan giữa các biến chứng thường gặp với nồng độ MTX trong máu

Bảng 4. Mối liên quan giữa độc tính với nồng độ MTX

Thời điểm	**Biến chứng**	**Điểm cắt**	**AUC**	**Độ nhạy, %**	**Độ đặc hiệu, %**	**Tỉ số chênh (95%CI)**	**Giá trị p**
24 giờ	Độc tính gan	4.368	0.5167	47.76	61.67	1.47 (0.72-2.98)	0.285
	Giảm bạch cầu hạt	5.545	0.7975	83.33	70.25	11.81 (1.33-104.66)	0.027
48 giờ	Độc tính gan	0.147	0.5102	51.25	53.19	1.19(0.56-2.46)	0.629
	Giảm bạch cầu hạt	0.178	0.6006	57.14	70.83	3.24(0.69-15.22)	0.137

72 giờ	Độc tính gan	0.046	0.4764	39.02	62.22	1.05(0,59-2.23)	0.89
	Giảm bạch cầu hạt	0.242	0.5572	16.67	97.79	7.47(1.11-50.05)	0.038
	Loét miệng	0.060	0.7236	55.56	92.37	15.14(3.45 – 66.51)	<0.001

Nhận xét: độc tính giảm bạch cầu hạt và loét miệng có tương quan với nồng độ methotrexate với p<0.05

Mối liên hệ giữa Acid Folinic và nồng độ MTX

Số mũi Folinic sử dụng mỗi đợt điều trị

Số mũi Folinic trung bình mỗi đợt điều trị là 10,5 ± 2,57 mũi.

Bảng 5. Số mũi Folinic sử dụng ở mỗi lượt điều trị

Số mũi Folinic	Tần suất (n=127)	Tỉ lệ (%)
7 mũi	35	27,6
11 mũi	73	57,5
15 mũi	19	14,9

Nhận xét: Số mũi Folinic sử dụng ở mỗi lượt điều trị nhiều nhất là 15 mũi, ít nhất là 7 mũi.Tần suất sử dụng 11 mũi Folinic ở mỗi lượt điều trị chiếm tỉ lệ cao nhất là 57,5%.

Mối liên quan giữa nồng độ MTX và số mũi Folinic

Bảng 6. Trung vị nồng độ Methotrexate và số mũi Folinic

Số mũi folinic	Thời điểm 24 giờ	Thời điểm 48 giờ	Thời điểm 72 giờ
7 mũi	2.112 (1.438 – 3.003)	0.088 (0.066 – 0.088)	0.022 (0.020 – 0.022)
11 mũi	3.926 (3.170 – 4.703)	0.154 (0.144 – 0.176)	0.044 (0.044 – 0.046)
15 mũi	8.602 (6.283 – 13.379)	0.506 (0.279 – 0.805)	0.176 (0.125 – 0.232)
Giá trị p	<0.001	<0.001	<0.001

Nhận xét: Nồng độ MTX ở thời điểm 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ với số mũi Folinic có sự tương quan với p<0,001.Nồng độ MTX ở từng thời điểm 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ có thể ước đoán được số lượng mũi Folinic sử dụng với p<0,001.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm về dịch tễ và phân loại giải phẫu bệnh của nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi mắc bệnh trung bình là 55.94 ± 10.6, tuổi nhỏ nhất là 19 tuổi, lớn nhất là 72 tuổi. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu của các tác giả: Barbara tuổi trung bình là 59.8 tuổi [8], Youngchel tuổi trung bình là 59 tuổi, tuổi lớn nhất là 77 tuổi và tuổi nhỏ nhất là 29 tuổi [2]. Pankaj tuổi trung bình là 59 tuổi, tuổi lớn nhất là 80 tuổi và tuổi nhỏ nhất là 27 tuổi [1].

Nam chiếm tỉ lệ cao hơn nữ (53% và 47%), tỉ lệ nam : nữ là 1,1:1. Kết quả này tương tự với các tác giả sau: Jaleh [4] tỉ lệ nam: nữ là 50 : 50. Youngchel nam chiếm tỉ lệ 63.6% và nữ là 36.4%. Yudong Shan [11] tỉ lệ nam và nữ lần lượt là 56.8% và 43.2%.

Tỉ lệ tế bào B chiếm 89% trường hợp nhiều hơn so với tế bào T (11%), tương tự với nghiên cứu của các tác giả sau: Jaleh [4] tế bào B chiếm 83% và tế bào T chiếm 17%. Meredith [12] tế bào B chiếm khoảng 91.6%, còn lại là 1,5% là tế bào T và 6,9% các phân loại khác. Barbara [8] tế bào B chiếm khoảng 91.5%, còn lại 3,4% là tế bào T và 5,1% các phân loại khác như Burkkit, tế bào vùng rìa.

Sự thay đổi nồng độ MTX tại các thời điểm khảo sát. Chúng tôi nhận thấy có sự thay đổi rõ rệt của nồng độ MTX tại các thời điểm sau 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ và 96 giờ. Nồng độ MTX 24 giờ sau hóa trị MTX liều cao là 3.67 µmol/L, nhưng đến 48 giờ nồng độ MTX còn lại rất thấp 0.138 µmol/L, và dưới ngưỡng an toàn của MTX theo quy ước là 0,9µmol/L. Sau 72 giờ nồng độ MTX là 0,044µmol/L dưới ngưỡng an toàn là 0,1µmol/L và 96 giờ nồng độ MTX giảm rất thấp 0,017µmol/L. Chúng tôi nhận thấy có sự tương đồng với các nghiên cứu sau: Steven [5] nồng độ MTX lần lượt là 10-20 µmol/L, 2 µmol/L, 0,1-0,9 µmol/L. Wei Zhang [16] nồng độ MTX lần lượt là 1,66 ± 4,82µmol/L, 0,12±0,58µmol/L , 0,05±0,09 µmol/L. Nồng độ MTX 24 giờ có sự khác nhau và vượt ngưỡng an toàn theo quy ước, tuy nhiên nồng độ MTX ở 48 giờ và 72 giờ gần như tương đồng và nằm trong giới hạn an toàn. Lí giải cho sự khác nhau về nồng độ MTX ở 24 giờ, các tác giả cho rằng do mỗi bệnh nhân sử dụng liều Methotrexat liều cao khác nhau và thời gian truyền Methotrexate khác nhau. Từ thời điểm 24-36 giờ bệnh nhân được tiến hành điều trị giải cứu dựa vào nồng độ MTX tương ứng, kềm hóa nước tiểu và các điều trị hỗ trợ khác do đó nồng độ MTX sẽ được điều chỉnh ở mức an toàn.

Mối liên quan giữa sự thay đổi nồng độ MTX với các tuổi, giới tính, phân loại giải phẫu bệnh

Trong nghiên cứu, nồng độ MTX 24 giờ, 48 giờ của nhóm bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên đều cao hơn nhóm bệnh nhân dưới 60 tuổi. Và sự khác nhau này không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05. Khảo sát y văn của một số tác giả, chúng tôi nhận thấy có sự tương đồng trong nghiên cứu của: Feng Lin [2], tác giả trình bày động học MTX của hai nhóm bệnh nhân 30-50 tuổi và nhóm bệnh nhân trên 50 tuổi có sự khác biệt về nồng độ MTX tại thời điểm 24 giờ, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,40. Xu Bin Lin [10] nồng độ MTX 24 giờ giữa độ tuổi khác nhau không có sự khác biệt với p =0.790. Như vậy, với các nhóm tuổi khác nhau, sự thay đổi của nồng độ MTX sau điều trị MTX liều cao không có sự khác biệt. Từ kết quả này,theo chúng tôi ở nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi, chúng tôi nhận thấy phác đồ theo dõi và đánh giá nồng độ MTX ở 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ là hợp lí và đảm bảo sự an toàn cho bệnh nhân khi điều trị với MTX liều cao.

Về giới tính, nồng độ MTX trong máu tại các thời điểm 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ của nhóm đối tượng nam và nữ có sự khác biệt, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p > 0.05. Khảo sát y văn của một số nhóm tác giả, chúng tôi nhận thấy có sự tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi: Feng Lin [2], tác giả trình bày động học MTX của hai nhóm bệnh nhân nam và nữ có sự khác biệt về nồng độ MTX 24 giờ. Bệnh

nhân nam có nồng độ MTX là 5,79 µmol/L cao hơn ở 24 giờ so với bệnh nhân nữ 4.65 µmol/L tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,31. Xu Bin Lin [10] nồng độ MTX 24 giờ giữa nam và nữ không có sự khác biệt với p =0.663.

Về phân loại giải phẫu bệnh, chúng tôi nhận thấy, nồng độ MTX trung bình sau 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ có sự khác biệt nhau giữa tế bào B và tế bào T, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Xu Bin Lin [10], nghiên cứu trên 34 bệnh nhân LKH, nồng độ MTX 24 giờ giữa nhóm bệnh nhân tế bào B và tế bào T không có sự khác biệt với p =0.612.

Biến chứng của MTX liều cao

Tổn thương thận: chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp có tổn thương thận trong nghiên cứu. Khảo sát với các y văn của các tác giả khác, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ tổn thương thận rất thấp hoặc hiếm xảy ra: Laila tổn thương thận chiếm tỉ lệ là 5% và chỉ gặp ở mức độ 1 và 2. Theo nghiên cứu của Zhu [17] chưa ghi nhận tổn thương thận.

Độc tính gan: tỉ lệ tổn thương gan trong 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ lần lượt là 53%, 63% và 65%, độc tính gan tăng dần theo thời gian và tự hồi phục ở chu kì điều trị tiếp theo. Tuy nhiên chúng tôi chưa xác định rõ được thời điểm độc tính gan ở mức độ cao nhất cũng như thời điểm độc tính gan có xu hướng hồi phục. So sánh với các nghiên cứu khác nhận thấy có sự tương đồng: Martin tỉ lệ 41,9%, Feng Lin [2] tỉ lệ 52,2%, Scott [7] tỉ lệ tổn thương gan sau hóa trị MTX liều cao không có ý nghĩa lâm sàng và không cần điều trị, tổn thương gan thường thoáng qua và tự hồi phục ở những chu kì hóa trị tiếp theo.

Loét miệng: theo y văn loét miệng là một biến chứng thường gặp khi sử dụng MTX liều cao, Zhu [17] ghi nhận tỉ lệ là 3,2%, Yang [15] là 8,3%. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận 7,1% trường hợp bị loét miệng ở mức độ 1 và xuất hiện sau 72 giờ. Sự khác biệt này có thể là do giới hạn của nghiên cứu này là số lượng mẫu nhỏ.

Thần kinh: chúng tôi chưa ghi nhận tổn thương thần kinh trong nghiên cứu. Theo Scott [7] tỉ lệ tổn thương thần kinh khoảng 11% và tùy thuộc đối tượng bệnh nhân, triệu chứng thường gặp là đau đầu, động kinh, lú lẫn... và thường xảy ra trong 24 giờ đầu sau hóa trị MTX liều cao. Nghiên cứu của chúng tôi hiện tại chưa ghi nhận được tổn thương thần kinh có thể do số lượng mẫu nhỏ và một số bệnh nhân đã được sử dụng thuốc chống động kinh trước khi hóa trị, do đó cần theo dõi và quan sát ở số lượng bệnh nhân lớn hơn để thống kê chính xác được tổn thương thần kinh gặp phải ở nhóm bệnh nhân này.

Suy tủy: tình trạng giảm bạch cầu hạt sau 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ điều trị MTX liều cao chiếm tỉ lệ thấp lần lượt là 5%, 6% và 9%. Tỉ lệ này tăng dần theo thời gian và rất có ý nghĩa lâm sàng vì nguy cơ nhiễm trùng có thể xảy ra. Chúng tôi nhận thấy có sự tương đồng với nghiên cứu khác: Zhu [17] độc tính huyết học chiếm 6,5%, Scott [7] việc sử dụng Leucovorin giải cứu ở bệnh nhân sử dụng MTX liều cao đã làm giảm tỉ lệ giảm bạch cầu hạt một cách rõ rệt và tỉ lệ này có tương quan đến độc tính thận sau hóa trị. Nghiên cứu của chúng tôi hiện tại chưa ghi

nhận độc tính thận do đó tỉ lệ giảm bạch cầu hạt thấp là phù hợp.

Mối liên quan các biến chứng thường gặp và nồng độ MTX liều cao

Nồng độ MTX trung bình tại các thời điểm 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ giữa nhóm đối tượng có và không có tổn thương gan có sự khác nhau nhưng không có ý nghĩa thống kê với p>0.05, tương tự với kết quả nghiên cứu của Yang [15] nồng độ Methotrexate ở thời điểm 24 giờ ở nhóm bệnh nhân không tổn thương gan là 41,94µmol/L, có tổn thương gan là 31,99µmol/L tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p =0,276.

Qua khảo sát nghiên cứu của các tác giả khác ghi nhận có sự tương quan giữa tổn thương thận và nồng độ MTX ở 48 giờ và 72 giờ, cụ thể như sau: Yang [15] nồng độ Methotrexate ở 48 giờ ở nhóm bệnh nhân không tổn thương thận là 1,32µmol/L, có tổn thương thận là 1,93 µmol/L sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p =0,000. Nồng độ Methotrexate ở 72 giờ ở nhóm bệnh nhân không tổn thương thận là 0,39 µmol/L, có tổn thương thận là 0,83 µmol/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p =0,014.

Nồng độ MTX trung bình ở 72 giờ giữa nhóm đối tượng có loét miệng và không xảy ra các biến chứng này có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Tuy nhiên chúng tôi nhận thấy không có sự tương đồng với các tác giả khác: Yang [15] nồng độ Methotrexate ở 24 giờ ở nhóm không loét miệng là 41,96 µmol/L, nhóm có loét miệng là 34,69µmol/L tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p =0,541.

Nồng độ MTX trung bình 24 giờ và 72 giờ giữa nhóm có giảm bạch cầu hạt so với nhóm không xảy ra các biến chứng này có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,027 và 0,038, tuy nhiên ở thời điểm 48 giờ lại không có sự khác biệt với p=0,137. Chúng tôi nhận thấy cần nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn để xác định rõ mối tương quan giữa giảm bạch cầu hạt và nồng độ MTX. Ở thời điểm 24 giờ với ngưỡng MTX là 5,545 µmol/L chúng tôi nhận thấy có sự tương quan giữa nồng độ MTX và biến chứng giảm bạch cầu hạt với tỉ số chênh là 11,81, kết quả này cũng tương đồng với y văn là nồng độ MTX từ 5-10 µmol/L sẽ gây ra biến chứng về huyết học. Ở 72 giờ với ngưỡng MTX là 0,242 µmol/L chúng tôi nhận thấy có sự tương quan giữa nồng độ MTX và biến chứng giảm bạch cầu hạt với tỉ số chênh là 7,47, kết quả này cũng tương đồng với y văn là nồng độ MTX > 0,1 µmol/L sẽ gây ra biến chứng về huyết học.

Mối liên quan giữa nồng độ MTX và số mũi Folinic sử dụng

Trong nghiên cứu của chúng tôi số mũi Folinic trung bình mỗi đợt điều trị là 10,5 ± 2,57 mũi. Chúng tôi cũng thấy tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả sau: Steven [3] 10 mũi, Ferreri [6] 12 mũi.

Nồng độ Methotrexate ở 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ sau hóa trị Methotrexate liều cao có tương quan với số mũi Folinic điều trị và có ý nghĩa thống kê với p <0,001. Chúng tôi nhận thấy khi nồng độ MTX 48 giờ ở ngưỡng 0.506µmol/L (0.279 – 0.805) thì ở 72 giờ nồng độ MTX vẫn lớn hơn ngưỡng an toàn là 0,1µmol/L, cụ thể là 0.176 (0.125 – 0.232) µmol/L, do đó ở những trường hợp này chúng tôi khuyến cáo nên định lượng thêm nồng độ MTX ở 96 giờ và tiếp tục sử

dụng Folinic cho đến khi nồng độ MTX <0,1µmol/L.

Nồng độ Methotrexate ở 72 giờ sau hóa trị Methotrexate liều cao có tương quan với số mũi Folinic điều trị và có ý nghĩa thống kê với p <0,001. Dựa vào những kết quả trên cho thấy nồng độ MTX ở các thời điểm 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ càng thấp thì số lượng mũi Folinic sử dụng cho mỗi đợt điều trị càng thấp.

V. KẾT LUẬN

Sự thay đổi nồng độ MTX trong huyết tương tại thời điểm 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ sau truyền MTX liều cao theo khuynh hướng giảm dần theo thời gian. Nồng độ MTX tại các thời điểm 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ không có sự khác biệt về giới tính, tuổi và phân loại giải phẫu bệnh. Độc tính gan là biến chứng thường gặp và tự phục hồi ở chu kì điều trị tiếp theo, độc tính giảm bạch cầu hạt và loét miệng có mối tương quan với nồng độ MTX. Nồng độ MTX ở các thời điểm 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ có thể dự đoán được tổng số mũi Folinic ở mỗi đợt điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Agarwal P. A., Menon S., Smruti B. K., Singhal B. S. (2009),** "Primary central nervous system lymphoma: a profile of 26 cases from Western India". Neurol India, 57 (6), pp. 756-63.
2. **Ahn Y., Ahn H. J., Yoon D. H., Hong J. Y., Yoo C., et al. (2017),** "Primary central nervous system lymphoma: a new prognostic model for patients with diffuse large B-cell histology". Blood Res, 52 (4), pp. 285-292.
3. **Batchelor T., Loeffler J. S. (2006),** "Primary CNS lymphoma". J Clin Oncol, 24 (8), pp. 1281-8.
4. **Csordas@, Hegyi M, Eipel O. T, al et (2013),** "Comparison of pharmacokinetics and toxicity after high-dose methotrexate treatments in children with acute lymphoblastic leukemia". Anticancer Drugs, 24 (2), pp. 189-97.
5. **Fallah J., Qunaj L., Olszewski A. J. (2016),** "Therapy and outcomes of primary central nervous system lymphoma in the United States: analysis of the National Cancer Database". Blood Adv, 1 (2), pp. 112-121
6. **Ferreri A. J., Reni M., Foppoli M., Martelli M., Pangalis G. A., et al. (2009),** "High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial". Lancet, 374 (9700), pp. 1512-20.
7. **Howard Scott, McCormick John, Pui C. H., Buddington Randal, Harvey R. (2016),** "Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate". The Oncologist, 21.
8. **Jezersek Novakovic B. (2012),** "Treatment outcomes and survival in patients with primary central nervous system lymphomas treated between 1995 and 2010 - a single centre report". Radiol Oncol, 46 (4), pp. 346-53.
9. **Lin F., Juan Y., Zheng S. E., Shen Z., Tang L. N., et al. (2009),** "Relationship of serum methotrexate concentration in high-dose methotrexate chemotherapy to prognosis and tolerability: A prospective cohort study in chinese adults with osteosarcoma". Curr Ther Res Clin Exp, 70 (2), pp. 150-60.
10. **Lin X. B., Zhou N. N., Li S., Cai Q. Q., Xia Z. J., et al. (2008),** "[Effects of infusion duration of high-dose methotrexate on cerebrospinal fluid drug levels in lymphoma patients]". Ai Zheng, 27 (10), pp. 1100-5.

11. **Shan Y., Hu Y. (2018),** "Prognostic Factors and Survival in Primary Central Nervous System Lymphoma: A Population-Based Study". Dis Markers, 2018, pp. 7860494.
12. **Shiels M. S., Pfeiffer R. M., Besson C., Clarke C. A., Morton L. M., et al. (2016),** "Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S". Br J Haematol, 174 (3), pp. 417-24.
13. **Treon S. P., Chabner B. A. (1996),** "Concepts in use of high-dose methotrexate therapy". Clin Chem, 42 (8 Pt 2), pp. 1322-9.
14. **Villano J. L., Koshy M., Shaikh H., Dolecek T. A., McCarthy B. J. (2011),** "Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma". Br J Cancer, 105 (9), pp. 1414-8.
15. **Yang Y., Wang X., Tian J., Wang Z. (2018),** "Renal Function and Plasma Methotrexate Concentrations Predict Toxicities in Adults Receiving High-Dose Methotrexate". Med Sci Monit, 24, pp. 7719-7726.
16. **Zhang W., Zhang Q., Zheng T. T., Zhen J. C., Niu X. H. (2016),** "Delayed High-dose Methotrexate Excretion and Influencing Factors in Osteosarcoma Patients". Chin Med J (Engl), 129 (21), pp. 2530-2534.
17. **Zhu Jay-Jiguang, Gerstner Elizabeth, Engler David, Mrugala Maciej, Nugent Whitney, et al.** (2008), "High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma". Neuro-oncology, 11, pp. 211-5.

HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ METHOTREXATE LIỀU CAO PHỐI HỢP RITUXIMAB TRONG ĐIỀU TRỊ U LYMPHO KHÔNG HODGKIN NÃO NGUYÊN PHÁT TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Hoàng Thị Thuý Hà, Lê Văn Được, Nguyễn Thái Hảo, Lý Quốc Hưng, Nguyễn Thị Lan Hương, Nguyễn Ngọc Mai, Mạc Hồng Phước, Võ Thị Thu Thảo, Trần Thanh Tùng(*), Nguyễn Trường Sơn, Phạm Quang Vinh*****

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U lympho không Hodgkin (ULKH) não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa là một biến thể hiếm gặp của ULKH ngoài hạch. Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab làm tăng tỷ lệ đáp ứng bệnh, tăng thời gian sống, chất lượng cuộc sống bệnh nhân.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Đối tượng gồm 73 bệnh nhân được chẩn đoán ULKH não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa, đồng ý hóa trị phác đồ Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab.Phương pháp nghiên cứu: mô tả tiến cứu.

Kết quả: Trong 3 năm 2015-2017, chúng tôi điều trị 73 bệnh nhân ULKH não nguyên phát bằng phác đồ Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab ghi nhận kết quả như sau: tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng toàn bộ sau hóa trị là 60,3% và 79,5%, tỷ lệ sống toàn bộ và tỷ lệ sống bệnh không tiến triển tại thời điểm 2, 3 năm là 68,3%, 61,7% và 60,1%, 55,9%. Tác dụng phụ của thuốc: hay gặp tổn thương niêm mạc, giảm bạch cầu hạt, nhiễm trùng.

Kết luận: Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab là phác đồ có hiệu quả và dung nạp tốt.

Từ khóa: **U** Lympho không Hodgkin não nguyên phát, Methotrexate liều cao, Rituximab

SUMMARY

EFFICACY OF HIGH DOSE METHOTREXATE IN COMBINATION WITH RITUXIMAB FOR THE TREATMENTE OF NEWLY DIAGNOSED PRIMARY CEREBRAL DIFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA AT HEMATOLOGY DEPARTMENT IN CHO RAY HOSPITAL

Background: Primary cerebral diffuse large B cell lymphoma is an uncommon variant of extranodal non – Hodgkin lymphoma. High – dose Methotrexate combined with Rituximab improves the response ratio, overall survival and quality of life.

Subjects and Research method: Subject: 73 Patients who have been diagnosed to be affected by primary cerebral lymphoma, agreed to use chemotherapy by high – dose Methotrexate with Rituximab regimen. Research method: prospective descriptive study.

Results: From 2015 to 2017, we have researched 73 patients of primary cerebral lymphoma, treated by high – dose Methotrexate with Rituximab regimen, with following result: **t**he rate of complete and overall response was 60,3 % and 79,5% respectly. The overall 2,3 year

(*)Bệnh viện Chợ Rẫy
***Bộ Y tế*
****Trường Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Thúy Hà.
Email: thuyhado@yahoo.com.vn
Ngày nhận bài: 12/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/9/2020
Ngày duyệt bài: 14/10/2020

OS and PFS was 68,3%, 61,7% and 60,1%, 55,9%; frequent AEs included mucitis, neutropenia and infection.

Conclusion: High – dose Methotrexate combined with Rituximab showed a good efficacy and safety profile in management of primary cerebral diffuse large B cell lymphoma.

***Keywords*:** Primary Cerebral diffuse large B cell Lymphoma, High-dose Methotrexate, Rituximab

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin (ULKH) là nhóm bệnh lý ác tính của tế bào lympho dòng B, T hoặc NK, có nguồn gốc từ hạch bạch huyết hoặc bất kỳ cơ quan nào của cơ thể. Bệnh khá phổ biến, là một trong 10 bệnh ung thư thường gặp. ULKH ngoài hạch chiếm tỷ lệ khoảng 20-40 % tổng số bệnh ULKH, thường gặp nhất ở ống tiêu hoá, gan, đường mật, hệ thần kinh trung ương, da, vú, tinh hoàn, xương...ULKH nguyên phát hệ thần kinh trung ương là một biến thể không phổ biến của ULKH ngoài hạch, biểu hiện ở não, màng não mềm, mắt hay tủy sống mà không có bất kỳ dấu hiệu nào của ULKH hệ thống và được xem là một bệnh khá hiếm, khoảng 0.01% ULKH ngoài hạch theo nghiên cứu Aozasa và cộng sự năm 1996. Theo thống kê hàng năm có 2,5 – 30 trường hợp mới mắc/ 10 triệu người [1].

ULKH nguyên phát hệ thần kinh trung ương nếu không điều trị sẽ tử vong nhanh chóng, trung bình 1,5 tháng kể từ sau khi chẩn đoán. Xạ trị toàn bộ não giúp kéo dài thời gian sống khoảng 10 – 18 tháng, kèm theo đó là những biến chứng trễ đặc biệt ở những bệnh nhân (BN) lớn tuổi, do đó gây giảm chất lượng cuộc sống. Tuy nhiên thời gian sống trung bình sẽ tăng lên 42 tháng nếu được hóa trị kết hợp hoặc hóa trị đơn thuần. Mặc dù có nhiều phác đồ hóa trị giúp kéo dài thời gian sống nhưng bệnh vẫn không chữa khỏi, có khuynh hướng tái phát và thậm chí gây tử vong.Tiên lượng bệnh rất kém khi so sánh với tiên lượng của ULKH hệ thống. Theo nghiên cứu của Villano 2011 thống kê nhóm BN tại Mỹ chẩn đoán từ 2000- 2008, tỷ lệ sống còn tại thời điểm 1, 2 và 5 năm khoảng 51,4%, 42,6% và 31,2%. Những năm gần đây tỷ lệ sống còn có xu hướng cải thiện hơn đặc biệt nhóm BN có hệ miễn dịch bình thường [2].

Theo tác giả Blay JY và cộng sự (CS), thời gian sống được cải thiện cho BN ULKH nguyên phát hệ thần kinh trung ương nếu được hóa trị khởi đầu so với xạ trị khởi đầu [3]. Ferreri AJ, Shibamoto Y và CS chứng minh rằng nhiều phác đồ phối hợp với Methotrexate liều cao ($\geq$ 500mg/m^2) hoặc Methotrexate liều cao đơn thuần có hiệu quả hơn trong việc kéo dài thời gian sống và chất lượng cuộc sống của BN so với những phác đồ không có Methotrexate.Rituximab- liệu pháp điều trị nhắm đích với mục tiêu là kháng nguyên CD20 có mặt ở BN ULKH tế bào B. Kết quả điều trị của ULKH đã được cải thiện đáng kể trong những năm gần đây kể từ khi Rituximab được sử dụng điều trị. Nhiều nghiên cứu cho thấy điều trị bệnh với Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab mang lại hiệu quả cao hơn so với điều trị Methotrexate đơn độc [4],[5].

ULKH não nguyên phát chiếm đến 80% ULKH nguyên phát hệ thần kinh với đặc điểm mô bệnh học chủ yếu là tế bào B lớn lan toả. Số BN mới hàng năm chẩn đoán ULKH não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa tại Khoa Huyết học- bệnh viện Chợ Rẫy chiếm khoảng 4% tổng số BN ULKH mới. Tỷ lệ này có xu hướng tăng dần và đây cũng là tỷ lệ khá cao so với dịch tễ chung (0.4% ULKH). Từ năm 2008, Khoa Huyết học

Bệnh viện Chợ Rẫy đã bắt đầu áp dụng phác đồ hoá trị Methotrexate liều cao điều trị bệnh từ một vài trường hợp/năm. Đến nay, phác đồ hoá trị Methotrexate liều cao phối hợp với Rituximab đã là một phương pháp điều trị thường qui ULKH não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa và đã mang lại hiệu quả cao hơn những phương pháp điều trị trước đây. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu "*Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh ULKH não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa với Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab tại bệnh viện Chợ Rẫy".*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng: BN đến điều trị tại khoa Huyết học BV Chợ Rẫy với chẩn đoán ULKH não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa, đồng ý hóa trị phác đồ Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab.

-Công thức tính cỡ mẫu: $n = Z^2_{(1-\alpha/2)} * p(1-p)/d^2$

Trong đó: n số BN tham gia vào NC, chọn p = 95%. $Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số giới hạn độ tin cậy 95%, tra bảng $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96(\alpha = 0,05)$; p: tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trung bình là p = 50% ; d: độ chính xác tuyệt đối của p, chấp nhận d = 10%

Từ công thức trên tính được: n = 49. Vậy cỡ mẫu tối thiểu là 49.

2. **Phương pháp nghiên cứu:** tiền cứu mô tả cắt ngang. Thời gian từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2017.

3. Phương pháp thực hiện:

3.1. Chẩn đoán:

- Sinh thiết (mổ lấy trọn khối u, bán phần, khung định vị 3 chiều) khảo sát giải phẫu bệnh lý, hóa mô miễn dịch tế bào.

- Khảo sát loại trừ vị trí tổn thương nguyên phát: CT - Scan, MRI, PET- CT, tủy đồ, chọc dịch não tủy (khảo sát tế bào, đạm).

- Đánh giá độ lọc cầu thận (CrCl): theo chỉ số Cockcroft - Gault

- Đánh giá chỉ số tiên lượng bệnh: theo IELSG.

- Đánh giá đáp ứng điều trị: CT (hoặc MRI, PET-CT), chọc dịch não tủy.

3.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Độ lọc cầu thận < 60ml/phút. BN chống chỉ định đa dịch truyền.

- Tràn dịch màng phổi, màng bụng, màng tim hoặc phù chi.

- AST, Alkaline Phosphatase hoặc bilirubin > 2 lần giới hạn trên bình thường.

- Anti – HIV (+).

3.3. Tiêu chí ngưng điều trị sau 04 đợt: bệnh không đáp ứng hoặc tiến triển.

3.4. Phác đồ: theo BCCA (BC Cancer Agency: Chemotherapy Protocols)

- Cách kiềm hóa nước tiểu:

+ Đa dịch truyền (3 lít/m^2 da): 2/3 Glucose 5% + 1/3 Natriclorua 9‰.

+ Natribicarbonate: 100mEq cho mỗi lít dịch truyền.

+ Kalichlorua: 20mEq cho mỗi lít dịch truyền.

+ Truyền tĩnh mạch tốc độ 125ml/giờ x 4 giờ trước và duy trì 48 giờ sau khi hóa trị.

+ Nếu pH < 7,0 tiếp tục kiềm hóa đến khi pH > 7,0 tiến hành dùng Methotrexate liều cao.

- Liều dùng Methotrexate: 8000mg/m^2 truyền tĩnh mạch.

- Leucovorine 25mg (TMC)/6 giờ (sau hóa trị Methotrexate 24 giờ và duy trì 48 giờ sau hóa trị)

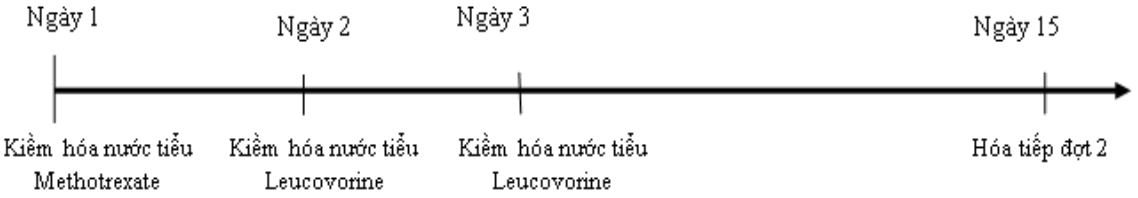
- Cách giảm liều Methotrexate theo độ lọc cầu thận:

+ CrCl ≥ 100ml/phút: 8000mg/m^2.

+ 100 ml/phút > CrCl ≥ 85ml/phút: 6800mg/m^2.

+ 85 ml/phút > CrCl ≥ 60ml/phút: 4800mg/m^2

3.5. Liệu trình điều trị:



Phác đồ điều trị Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab:

- Rituximab liều 375 mg/m^2, ngày 1 hoặc ngày 2 hoặc bất kì lúc nào nhưng không trễ hơn 72 giờ sau khi điều trị Methotrexate. Rituximab mỗi 2 tuần x 4 liều.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua 3 năm 2015- 2017, chúng tôi có 73 BN ULKH não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa được hóa trị phác đồ Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab với kết quả như sau:

1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n=73) (Tỷ lệ %)
Tuổi: trung bình 53,4± 12,7 (15-77)	
≥ 60	31 (42,5%)
< 60	42 (57,5%)
Giới	
Nam	43 (58,9%)
Nữ	30 (41,1%)
Chỉ số ECOG	
0 – 1	35 (47,9%)
2-3	21 (28,8%)
4	17 (23,3%)
Chỉ số IELSG	
0 – 1	15 (20,5 %)
2 – 3	46 (63,0 %)
4 – 5	12 (16,5%)
Phương pháp chẩn đoán	
Sinh thiết với khung định vị	27 (37,0%)
Mổ sinh thiết trọn khối u	46 (63,0%)

Nhận xét: Tuổi trung bình của BN là 53 tuổi, trong đó 57% BN dưới 60 tuổi. Đa số BN có tổng trạng tốt (ECOG 0-1 chiếm 48%). Đa số BN được mổ sinh thiết lấy trọn khối u (63%)

Bảng 2. Biểu hiện lâm sàng trước khi chẩn đoán

Triệu chứng	Số bệnh nhân (n=73)	Tỷ lệ %
Đau đầu	66	90,4%
Liệt dây thần kinh sọ	14	19,1%
Động kinh	13	17,8%
Liệt ½ người	7	9,5%
Hội chứng tăng áp lực nội sọ	03	4,1%
Liệt 2 chi dưới	03	4,1%

Nhận xét: 90% BN vào viện trong bệnh cảnh đau đầu kéo dài.

Bảng 3. Vị trí tổn thương

Vị trí tổn thương	Số bệnh nhân(n=73)	Tỷ lệ %
Não thất, đồi thị, thể chai	19	26,0 %
Thùy giun, tiểu não	05	6,8 %
Thùy trán	22	30,1%
Thùy đỉnh	12	16,4%
Thùy thái dương	20	27,3 %
Thùy chẩm	04	5,4%
Cuống não, cầu não, hành não	08	10,9%
Tiểu não	03	4,1 %
Màng não	06	8,2 %

Nhận xét: Vị trí tổn thương sâu (não thất bên, não thất 4, đồi thị, thể chai): chiếm khoảng 26%. Khoảng 22% (16 BN) có tổn thương nhiều vị trí.

2. Đáp ứng bệnh sau 4 và 6 đến 8 chu kì điều trị

Bảng 4. Đáp ứng sau hóa trị

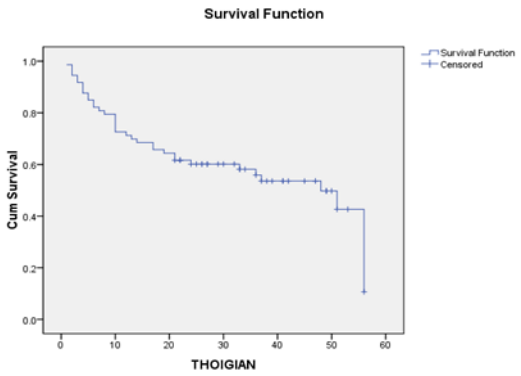
Đáp ứng	Sau 4 chu kì		Sau 6 đến 8 chu kì	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Hoàn toàn	41	56,2%	44	60,3 %
Một phần	20	27,4%	14	19,2%
Tiến triển/ kháng trị	04	5,5%	05	6,8%
Tử vong	08	10,9%	10	13,7%

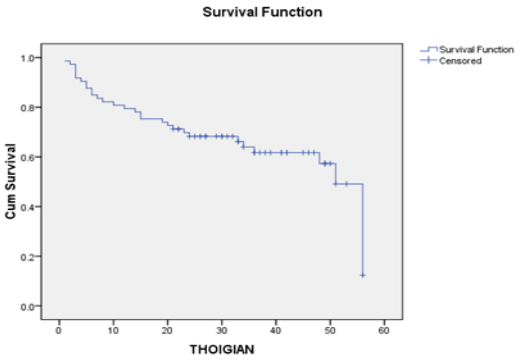
Nhận xét:

- 15 BN chỉ điều trị được 1-3 chu kì (trong đó 8 BN tử vong, 4 BN không đáp ứng/tiến triển, 1 BN đáp ứng một phần bỏ điều trị, 2 BN phải ngưng điều trị do chức năng thận giảm).
- 58 BN hoàn thành trên 4 chu kì hóa trị. Đánh giá sau 4 chu kì: tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn: 56,2 %, đáp ứng 1 phần: 27,4%, đáp ứng toàn bộ: 83,6%.
- 3 BN hoàn thành 5 chu kì hóa trị (1 BN tiến triển sau 5 chu kì; 1 BN phải ngưng điều trị do chức năng thận giảm; 1 BN bỏ trị).55 BN hoàn thành đủ 6-8 chu kì.

- Đánh giá sau hoàn tất hóa trị: tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn: 60,3 %; đáp ứng 1 phần: 19,2%; đáp ứng toàn bộ 79,5%; tử vong: 13,7%, tiến triển/kháng trị: 6,8%.

3. Kết quả theo dõi điều trị lâu dài:





Hình1. Thời gian sống bệnh không tiến triển ***Hình 2. Thời gian sống còn toàn bộ***

Nhận xét: Tỷ lệ sống bệnh không tiến triển tại thời điểm 2 năm là 60,1%; 3 năm 55,9%. Tỷ lệ sống còn toàn bộ tại thời điểm 2 năm là 68,3%; 3 năm 61,7%. Trung vị sống còn toàn bộ 39,2 tháng.

4. Tác dụng phụ của thuốc

Bảng 5: Tác dụng phụ của thuốc

Triệu chứng	Số bệnh nhân(n=73)	Tỷ lệ %
Nôn/nhạt	73	100%
Tổn thương niêm mạc (loét miệng, tiêu chảy, viêm bàng quang xuất huyết)	12	16,4%
Viêm gan tái hoạt	01	1,4%
Viêm phổi	8	10,9%
Giảm bạch cầu hạt	5	6,8%
Nhiễm trùng huyết	02	2,7%
Nhiễm trùng khác (đường tiểu, da)	08	10,9%
Nhiễm trùng hầu họng	09	12,3%
Giảm chức năng thận (<60 ml/phút)	03	4,1%

Nhận xét: BN giảm bạch cầu hạt thấp 6,8%. Tuy nhiên tỷ lệ nhiễm trùng (viêm phổi, nhiễm trùng hàu họng, nhiễm trùng tiểu) khá cao.

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu:

Trong 3 năm từ 2015-2017, chúng tôi có 73BN được chẩn đoán ULKH não nguyên phát điều trị với phác đồ Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab. Thực tế số BN được chẩn đoán bệnh này lớn hơn nhiều (trên 120 ca), nhưng vì một số BN không đồng ý hoá trị nên không được tuyển chọn vào nghiên cứu. Số BN được chẩn đoán và điều trị bệnh có xu hướng tăng theo thời gian.

Năm 2010 chỉ có 1 BN, đến năm 2015-2017 mỗi năm chúng tôi có khoảng gần 30 BN điều trị với phác đồ trên. Nguyên nhân do những tiến bộ của khoa Giải phẫu bệnh trong phân tích hình thái tế bào và phát triển kỹ thuật nhuộm hoá mô miễn dịch giúp chẩn đoán ULKH não nguyên phát ngày càng hoàn thiện và chính xác hơn. Hơn nữa, BN u não ngày càng có xu hướng được chẩn đoán bệnh chính xác nhờ tiến bộ trong phẫu thuật u não như mổ lấy u vi phẫu, sinh thiết định vị giúp càng nhiều người bệnh có cơ hội được tiếp cận phương pháp chẩn đoán và điều trị ít xâm lấn nhất.

Độ tuổi trung bình của BN là 53 tuổi (15-77 tuổi), so với các nghiên cứu của các tác giả khác[6],[7],[8],[9], BN của chúng tôi có độ tuổi trung bình trẻ hơn, đây là một điểm khác biệt về đặc điểm của ULKH não nguyên phát ở nước ta. Cũng có thể do BN lớn tuổi không tầm soát bệnh và từ chối phẫu thuật để chẩn đoán nên không phát hiện bệnh. Trong nghiên cứu này, BN lớn tuổi nhất 77 tuổi và bệnh nhân cũng hoàn thành được 6 chu kì hóa trị với kết quả đạt lui bệnh hoàn toàn.

Về phân bố giới tính, chỉ số ECOG, đặc điểm tế bào học của nhóm bệnh nhân của chúng tôi cũng tương đồng với đặc điểm chung của nghiên cứu của nhiều tác giả khác [8],[9].

BN đến khám chủ yếu vì đau đầu kéo dài (khoảng 90%), sau đó là các triệu chứng liệt dây thần kinh sọ, co giật, liệt ½ người, biểu hiện lâm sàng tuỳ thuộc vị trí tổn thương và sự xâm lấn của khối u. Đây cũng là những triệu chứng đặc trưng của u não [8],[9].

Phương pháp chẩn đoán bằng sinh thiết định vị ngày càng áp dụng rộng hơn, nhất là với các trường hợp khối u ở vị trí sâu. Nếu như trước đây, chúng ta càng cố gắng lấy trọn khối u càng nhiều càng tốt để loại trừ tổ chức ác tính, việc này cũng đồng nghĩa với tai biến trong cuộc mổ và di chứng sau mổ càng cao. Ngày nay, với sự phát triển của hoá trị và xạ trị, việc lấy khối u não không còn đặt mục tiêu lấy càng nhiều càng tốt, đặc biệt đối với ULKH não, bệnh có thể cải thiện hoàn toàn bằng hoá trị liệu. Do vậy trên lâm sàng, khi bác sĩ ngoại thần kinh nghi ngờ tổn thương não là u lympho, BN thường được chỉ định sinh thiết u bằng khung định vị. Những BN trải qua ca phẫu thuật lớn cho thấy hậu quả sau phẫu thuật khá nặng nề như phù não, hôn mê, động kinh, mất trí nhớ, giảm vận động…Một số BN khối u kích thước lớn với triệu chứng lâm sàng rất nặng, được sinh thiết và hóa trị, sau có thể hồi phục hoàn toàn sau 2-3 chu kì hóa trị.

Đa số BN có khối u tại một vị trí, 22%BN có tổn thương nhiều vị trí trong não. Những BN có nhiều vị trí tổn thương đáp ứng điều trị cũng kém hơn so với bệnh nhân chỉ có tổn thương ổ đơn độc. 26% người bệnh có khối u sâu (não thất, đồi thị, thân não) đáp ứng với hoá trị kém hơn do thuốc khó thâm nhập sâu vào vị trí tổn thương.

2. Đáp ứng điều trị sau điều trị tấn công:

Methotrexate có thể qua hàng rào máu não, cho đến nay là tác nhân có tác dụng nhiều nhất trong ULKH não. Do vậy điều trị Methotrexate liều cao là phác đồ điều trị tấn công chủ lực đối với hầu hết các BN và là phác đồ khá an toàn cho người lớn tuổi hoặc suy thận mức độ nhẹ đến trung bình. Liều điều trị được điều chỉnh cho phù hợp với từng trường hợp cụ thể. Khoa huyết học áp dụng phác đồ điều trị Methotrexate liều cao từ năm 2008 và 2 năm đầu chỉ có 9 BN được điều trị với phác đồ trên. Đến năm 2010, chúng tôi bắt đầu áp dụng điều trị phối hợp

Rituximab cho bệnh nhân ULKH não tế bào B. Trong 3 năm 2010-2012, chỉ có 6 BNsử dụng phác đồ này và tăng dần theo thời gian. Qua tổng kết, chúng tôi thấy hiệu quả điều trị của nhóm BN sử dụng Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab tốt hơn nhóm chỉ điều trị Methotrexate đơn độc.Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy thêm Rituximab vào phác đồ có Methotrexate liều cao dung nạp tốt và mang lại hiệu quả tốt hơn [8], [10], [11]. Rituximab được khuyến cáo trong tất cả các trường hợp ULKHtế bào B có CD 20 dương tính dù cơ chế tác dụng trên hệ thần kinh trung ương còn nhiều tranh cãi.

Có rất nhiều phác đồ phối hợp Methotrexate liều cao với hóa trị như Temolozomide, Cytarabin liều cao, Thiotepa, ghép tế bào gốc… Các phác đồ càng phối hợp nhiều thuốc và liều cao cho kết quả đáp ứng tốt tuy nhiên độc tính gặp phải nhiều và đòi hỏi cần có cơ sở điều trị vô trùng. Vì vậy lựa chọn phác đồ Methotrexate phối hợp Rituximab là một phác đồ cho kết quả đáp ứng và dung nạp tốt, phù hợp với cơ sở và thể trạng BN tại bệnh viện Chợ Rẫy.

15 trường hợp chỉ hoàn thành được 1-3 chu kì hóa trị (8 BN tử vong, 4 bệnh tiến triển/không đáp ứng cần xạ trị, 2BN ngưng điều trị do giảm chức năng thận, 1 bỏ trị). 58 trường hợp hoàn thành trên 4 chu kì hóa trị với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng toàn bộ sau hoá trị là 60,3% và 79,5%. Kết quả đáp ứng hoàn toàn của nhóm BN của chúng tôi thấp hơn tác giả Batchelor et al 2003 (74%), nhưng cao hơn tác giả Herrlinger et al 2002, 2005 (35%), tương đương tác giả Matthias Holdhoff [7],[6],[8].

Tỷ lệ tử vong trong quá trình điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả khác. Có 10 BN (13,7%) tử vong trong quá trình điều trị, chủ yếu là tử vong sau 1 đến 2 chu kì hoá trị. Nguyên nhân tử vong do không đáp ứng điều trị, bệnh tiến triển, viêm phổi bệnh viện, nhiễm trùng huyết đặc biệt gặp ở người lớn tuổi, thể trạng yếu, sức đề kháng giảm và những BN sau phẫu thuật lấy u lớn hoặc bệnh nhân hôn mê, suy hô hấp kéo dài.

Những BN không đáp ứng/tiến triển (6,8%) thường là những BNlớn tuổi, thể trạng yếu hoặc có vị trị tổn thương sâu, có lẽ do thuốc khó thâm nhập qua hàng rào máu não tại các vị trí này, và hóa trị phải giảm liều nên hiệu quả điều trị không tốt.

3. Kết quả đáp ứng lâu dài:

Trung vị sống còn của BN nghiên cứu là 39,2 tháng; tỷ lệ sống toàn bộ và tỷ lệ sống bệnh không tiến triển tại thời điểm 2, 3 năm của nhóm BN nghiên cứu là 68,3%, 61,7% và 60,1%, 55,9%. Kết quả trên so với một số nghiên cứu của một số tác giả (Gregor G; T. Bachelor) thấp hơn[9],[11]. Kết quả trên có thể do bệnh nhân của chúng tôi có tỷ lệ tử vong liên quan đến nhiễm trùng trong quá trình điều trị cao hơn và chúng tôi chưa áp dụng điều trị duy trì đối với những bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn. Hơn nữa, thời gian theo dõi ngắn, chúng tôi chưa theo dõi sống còn tại thời điểm 5 năm.

Hầu hết những BN đáp ứng hoàn toàn có cuộc sống sinh hoạt bình thường (không hạn chế hoạt động sinh hoạt), đạt chất lượng cuộc sống tốt hơn trước hóa trị. Một số ít BN hồi phục có di chứng như yếu chi, suy giảm trí nhớ.

4. Tác dụng phụ của thuốc:

Bước đầu chúng tôi ghi nhận tác dụng phụ tương tự như tác giả Ryuya Yamanaka và CS như nôn ói [12]; tổn thương niêm mạc (niêm mạc miệng, niêm mạc tiêu hóa, niêm mạc bàng quang) chủ yếu mức độ 1 – 2. Tổn thương niêm mạc do thuốc cũng làm tỷ lệ

nhiễm trùng hầu họng và đường tiểu khá cao. Các tác dụng bất lợi khác như giảm bạch cầu hạt, nhiễm trùng liên quan đến giảm bạch cầu và tình trạng bất động do di chứng, tạo thuận lợi cho viêm phổi bội nhiễm. Vì vậy, cần có biện pháp điều trị dự phòng giảm bạch cầu và nhiễm trùng tốt hơn, đặc biệt ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao.

V. KẾT LUẬN

ULKH não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa là một biến thể không phổ biến của ULKH ngoài hạch, đáp ứng và dung nạp tốt với phác đồ điều trị Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab. Qua nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng toàn bộ sau hóa trị là 60,3% và 79,5%, tỷ lệ sống toàn bộ và tỷ lệ sống bệnh không tiến triển tại thời điểm 2, 3 nămlà 68,3%, 61,7% và 60,1%, 55,9%. Tác dụng phụ gây tổn thương niêm mạc (miệng, tiêu hóa, bàng quang) chủ yếu mức độ 1 – 2, trong đó viêm phổi thường gặp ở những bệnh nhân có chỉ số ECOG 4 điểm (do đó cần sớm tập vật lý trị liệu nhằm tránh biến chứng bội nhiễm phổi).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ann S. LaCasce:** Theurapeutic use of high – dose methotrexate (www.uptodate.com).
2. **Villano JK, Koshy, M Shaikh et al (2011).** Age: gendre, and radical differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. Br.J.Cancer 105(9),1414-1418.
3. **Blay JY (1997),** Primary cerebral non – Hodgkin lymphoma in non – immunocompromised subject, Bull cancer; 84:976.
4. **Ferreri AJ, Reni M, Pasini F et al (2002),** A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma, Neurology; 58:1513.
5. **Shibamoto Y, Ogino H, Suzuki G et al (2008),** Primary central nervous system lymphoma in Japan: changes in chinical features, treatment, and prognosis during 1985 – 2004. Neurology Oncol; 10:560.
6. **Herrlinger U, Schabet M (2005),** German cancer society neuro oncology working group NOA – 03 multicenter trial of single – agent high – dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma: final report, Ann Neurol; 57:843
7. **James L. Rubeistein, Eric D.Hsi (2013),** Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with Newly diagnosed primary CNS lymphoma. CALGB 50202, J Clin Oncol 10/1200
8. **Holdhoff. M et al (2014),** High dose Methotrexate with or without Rituximab in Newly diagnosed primary CNS lymphoma, Neurology; 83(3) 235: 239
9. **Tracy Batchelor et al (2003),** Treatment of primary CNS lymphoma with Methotrexate and Deferred Radiotherapy: A report of NABTT 96-07, J Clin Oncol 21: 1044-1049
10. **Kasenda B, Ferreri AJ, Marturano E et al (2015).** First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)--a systematic review and individual patient data meta-analysis. Ann Oncol, 26, 1305-1311. Epub 2015 Feb 20
11. **Gregory G, Arumugaswamy A, Leung T et al (2013).** Rituximab is associated with improved survival for aggressive B cell CNS lymphoma. Neuro Oncol, 15, 1068-1073. Epub 2013 Mar 15.
12. **Ryuya Yamanaka et al (2008):** Results of treatment of 112 case of primary CNS lymphoma. Jpn J ClinOncol,38, 373-380.

BƯỚC ĐẦU CẢI TIẾN VĂN HÓA BÁO CÁO SỰ CỐ Y KHOA TỰ NGUYỆN TRONG CHĂM SÓC NGƯỜI BỆNH TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Tô Thị My Phương*, Mai Thanh Truyền*, Nguyễn Thị Kim Định*, Nguyễn Phương Thảo*, Nguyễn Văn Đạt*

TÓM TẮT

Môi trường y tế là lĩnh vực chứa đựng nhiều rủi ro. Bất kể nền y học có tiến bộ đến đâu, sự cố y khoa (SCYK) không mong muốn là điều khó tránh khỏi và trong nhiều trường hợp ngoài tầm kiểm soát. Vì vậy việc phòng ngừa sự cố, phát hiện các sai sót tiềm ẩn là hết sức quan trọng. Việc thúc đẩy báo cáo sự cố y khoa (BCSCYK) tự nguyện sẽ giúp phát hiện được các xu hướng nguy hại tiềm ẩn, từ đó giúp khắc phục kịp thời, giải quyết triệt để, rút kinh nghiệm tránh lặp lại, cải tiến công việc tốt hơn. Cải tiến này được thực hiện với hai mục tiêu: (1) Tăng tỷ lệ nhân viên y tế cởi mở trong thông tin về sai sót, sự cố so với trước cải tiến; (2) Tăng số lượng báo cáo sự cố y khoa tự nguyện so với trước cải tiến (> 12 báo cáo).

Bước đầu của việc cải tiến đã ghi nhận số lượng báo cáo SCYK tự nguyện trong 6 tháng đầu năm tăng so với trước cải tiến (> 12 báo cáo). Tỷ lệ cởi mở trong thông tin về sai sót, sự cố đã tăng lần lượt là 12,5% và 5,7% ở hai lĩnh vực cởi mở trong thông tin về sai sót và hành xử không buộc tội khi sai sót. Cải tiến ban đầu đã xây dựng được Quy trình quản lý và báo cáo sự cố y khoa (QT-QLSC) tích hợp với nội dung đầy đủ hơn. Triển khai các giải pháp cải tiến, tổ chức các buổi đào tạo, tập huấn đã phần nào giúp cho việc nâng cao nhận thức của nhân viên y tế (NVYT) về hệ thống báo cáo sự cố y khoa tại bệnh viện. Việc áp dụng và triển khai nhiều biện pháp báo cáo sự cố linh động giúp nhân viên dễ dàng tiếp cận hơn trong việc báo cáo sự cố tự nguyện.

Triển khai các giải pháp cải tiến, tổ chức các buổi đào tạo, tập huấn đã phần nào giúp cho việc nâng cao nhận thức của nhân viên y tế về hệ thống báo cáo sự cố y khoa tại bệnh viện. Việc áp dụng và triển khai nhiều biện pháp báo cáo sự cố linh động giúp nhân viên dễ dàng tiếp cận hơn trong việc báo cáo sự cố tự nguyện.

Từ khóa: sự cố y khoa, báo cáo sự cố y khoa, báo cáo tự nguyện, văn hóa an toàn người bệnh.

SUMMARY

THE FIRST STEP IN IMPROVING VOLUNTARY ADVERSE EVENTS REPORTING IN HEALTHCARE AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

The healthcare environment is an area that contains many risks. Regardless of how medical science progresses, unwanted Adverse Events (AE) is inevitable and in many cases are out of control. Therefore, preventing incidents and detecting potential errors is crucial. Promoting voluntary adverse events reporting will help to detect potential harmful trends, thereby helping to promptly and thoroughly solve them, from

**Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Tô Thị My Phương
Email: myphuongyds@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 08/9/2020

experience to avoid repetition, and improve better work.

The first step of improvement has recorded an increase in the number of voluntary adverse events reported in the first 6 months of the year compared to before improvements (> 12 reports). The rate of openness in information about errors and incidents has increased by 12,5% and 5,7% respectively. The initial improvements has built up an integrated Management Adverse Event Report Process with more complete content. Implementation of improvement solutions, organization of training sessions has partly helped to raise the awareness of health workers about the hospital incident reporting system. The application and implementation of many flexible incident reporting methods make it easier for employees to report voluntary incidents.

Implementing improvement solutions, organizing training sessions, has partly helped raise awareness of medical staff about the medical incident reporting system at the hospital. The apply and implementation of a variety of flexible incident reporting measures make it easier for employees to access voluntary incident reporting.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

An toàn người bệnh (ATNB) được xem là một trong những vấn đề y tế quan trọng trên toàn cầu [1][2]. Mặc dù đã có nhiều sự tiến bộ trong hơn một thập niên qua, những tai biến có thể ngăn ngừa được trong quá trình điều trị người bệnh vẫn còn ở một tỷ lệ chưa thể chấp nhận, ở tất cả các cơ sở y tế và trên mọi quốc gia. Theo ước tính của Tổ chức y tế thế giới (WHO), mỗi năm có khoảng hàng chục triệu người bệnh trên toàn thế giới gánh chịu những tổn thương hoặc tử vong không mong muốn do sự cố y khoa. Cứ 10 người bệnh, có 01 người bệnh bị tổn hại trong khi tiếp nhận dịch vụ khám bệnh, chữa bệnh; trong đó có tới 50% là phòng tránh được [3].

Môi trường y tế là lĩnh vực chứa đựng nhiều rủi ro. Bất kể nền y học có tiến bộ đến đâu, sự cố y khoa (SCYK) không mong muốn là điều khó tránh khỏi và trong nhiều trường hợp ngoài tầm kiểm soát. Vì vậy, việc phòng ngừa sự cố, phát hiện các sai sót tiềm ẩn là hết sức quan trọng.

Hiện nay, những SCYK đã biết chỉ là phần nổi của tảng băng. Thực trạng thực tế tại các bệnh viện, nhân viên y tế rất ít khi hoặc hiếm khi báo cáo sự cố, xuất phát từ nhiều nguyên nhân khác nhau như tâm lý sợ bị xử phạt, chịu trách nhiệm, ảnh hưởng uy tín cá nhân và tập thể. Theo nguyên lý Henrich, khi có 01 SCYK tổn thương nặng xảy ra thì ở đó tiềm ẩn 29 SCYK nhẹ và 300 sự cố suýt xảy ra (nearmiss). Việc phát hiện càng nhiều "near-miss" và có biện pháp khắc phục sẽ hạn chế sự cố y khoa nghiêm trọng.

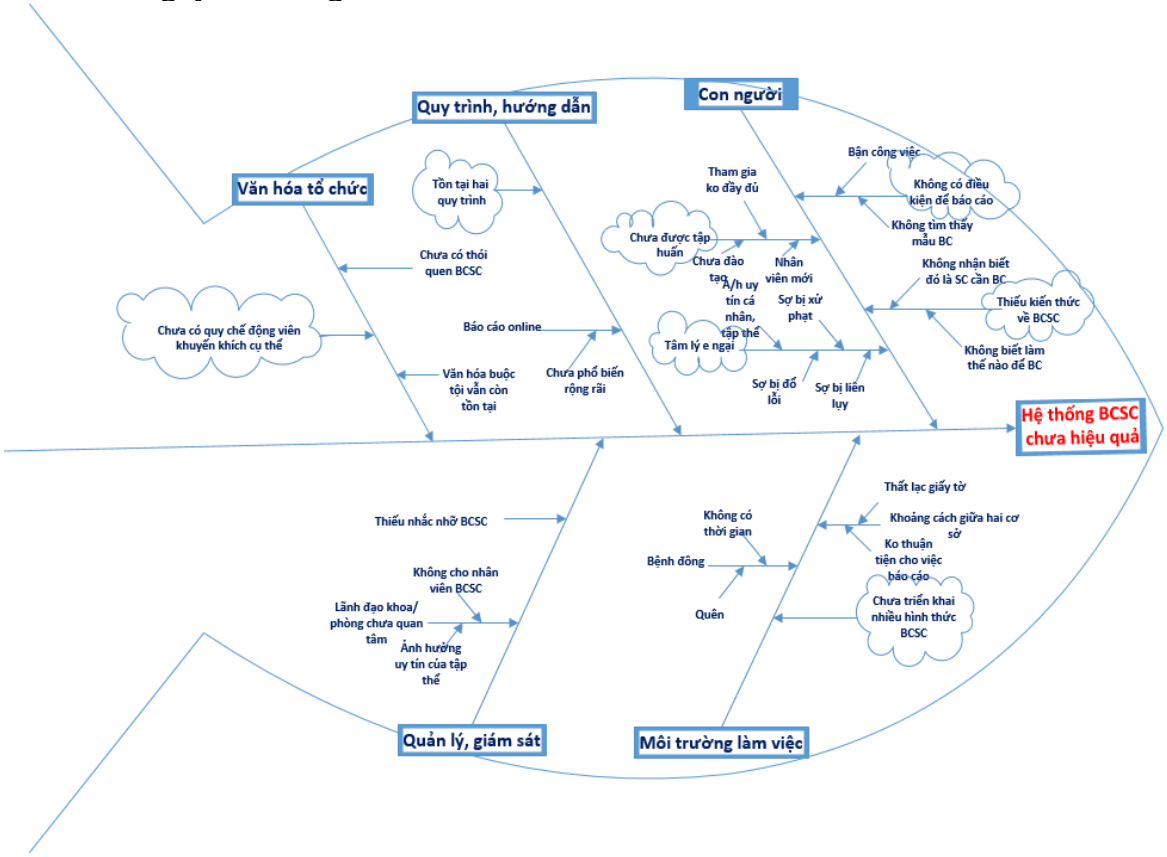
Vì vậy, việc thúc đẩy BCSCYK tự nguyện sẽ giúp phát hiện được các xu hướng nguy hại tiềm ẩn, từ đó giúp khắc phục kịp thời, giải quyết triệt để, rút kinh nghiệm tránh lặp lại, cải tiến công việc tốt hơn. Mỗi đơn vị, cá nhân thực hiện tốt việc báo cáo sự cố tự nguyện là đã góp phần không nhỏ trong việc đảm bảo an toàn người bệnh. Mục tiêu

1. Tăng tỷ lệ nhân viên y tế cởi mở trong thông tin về sai sót, sự cố so với trước cải tiến.

2. Tăng số lượng báo cáo sự cố y khoa tự nguyện so với trước cải tiến.

CÁC HOẠT ĐỘNG CẢI TIẾN ĐÃ TRIỂN KHAI THỰC HIỆN

Phân tích nguyên nhân gốc rễ các vấn đề cần cải tiến



Hình 1: Sơ đồ xương cá phân tích nguyên nhân gốc rễ hệ thống BCSCYK tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Để thực hiện cải tiến hệ thống báo cáo sự cố y khoa tại bệnh viện một cách toàn diện, nhóm cải tiến đã tiến hành phân tích nguyên nhân gốc rễ các vấn đề còn tồn tại khiến cho việc thực hiện báo cáo sự cố y khoa chưa hiệu quả.

Dựa vào kết quả phân tích sơ đồ xương cá, các nguyên nhân gốc rễ được tìm thấy như sau:

Yếu tố con người

- Tâm lý: E ngại đồng nghiệp, lo lắng bị xử phạt, sợ bị buộc tội, bị đổ lỗi, bị kỷ luật, bị khiển trách, sợ ảnh hưởng đến uy tín cá nhân và tập thể.
- Không có điều kiện để báo cáo: Không tìm thấy mẫu báo cáo, bận công tác chuyên môn...
- Thiếu kiến thức về báo cáo sự cố y khoa: Không nhận biết được các loại sự cố cần báo cáo, không biết làm thế nào để báo cáo.
- Chưa được tập huấn về báo cáo sự cố y khoa: Nhân viên mới, không tham dự tập huấn, chưa tổ chức đào tạo.

Yếu tố quy trình, hướng dẫn

- Hệ thống quy trình tài liệu đang tồn tại hai quy trình báo cáo sự cố, gây lúng túng cho nhân viên trong việc sử dụng biểu mẫu để báo cáo.
- Hệ thống báo cáo sự cố chưa thuận tiện, nhân viên không biết cách thức báo cáo.

Yếu tố môi trường làm việc

- Khoảng cách giữa hai cơ sở: Gửi báo cáo giấy tốn nhiều thời gian vận chuyển, thất lạc giấy tờ, mất dấu thông tin, không thuận tiện cho việc báo cáo.
- Bệnh nhân đông: Không có thời gian để báo cáo hoặc sau khi xử lý xong thì nhân viên quên mất việc phải báo cáo.
- Chưa triển khai nhiều hình thức báo cáo sự cố linh động cho nhân viên: Chỉ chủ yếu bằng hình thức bản giấy.

Yếu tố văn hóa tổ chức

- Nhân viên y tế chưa có thói quen báo cáo sự cố.
- Bệnh viện chưa có quy chế động viên, khuyến khích NVYT tự nguyện báo cáo sự cố y khoa.
- Văn hóa buộc tội vẫn còn tồn tại.

Các giải pháp để cải tiến hệ thống báo cáo sự cố y khoa đã được triển khai tại bệnh viện

Từ kết quả phân tích nguyên nhân gốc rễ các vấn đề khiến cho hệ thống báo cáo sự cố y khoa tại Bệnh viện đang hoạt động chưa hiệu quả. Nhóm cải tiến tiến hành thực hiện các giải pháp mang tính hệ thống để cải thiện các vấn đề trên như sau:

Cải tiến quy trình quản lý và báo cáo sự cố y khoa tại Bệnh viện

Trước cải tiến, hệ thống tài liệu tại bệnh viện đang tồn tại hai quy trình sau:

- Quy trình tiếp nhận và xử lý báo cáo sự cố, sai sót chuyên môn tự nguyện (QT-BCSC): Quy định thống nhất quy trình tiếp nhận và xử lý các sự cố, sai sót liên quan đến công tác khám chữa bệnh tại các khoa lâm sàng và cận lâm sàng được báo cáo tự nguyện.
- Quy trình nhận biết, xử lý và báo cáo sự cố, sai sót chuyên môn xảy ra ở người bệnh (QT-NBSS): Quy định thống nhất quy trình xử lý các sự cố, sai sót liên quan đến công tác khám chữa bệnh tại các khoa lâm sàng và cận lâm sàng, nhằm giải quyết tốt các sự cố về chuyên môn, hạn chế thấp nhất thiệt hại cho người bệnh.

Nhận thấy việc tồn tại hai quy trình báo cáo sự cố y khoa gây nhiều lúng túng cho nhân viên trong việc lựa chọn biểu mẫu báo cáo, không nhận biết được sự cố nào cần phải sử dụng biểu mẫu báo cáo tự nguyện và bắt buộc. Vì vậy, trên cơ sở hai quy trình cũ, nhóm cải tiến đã tiến hành tích hợp, xây dựng thống nhất thành một quy trình duy nhất và ban hành áp dụng trên toàn bệnh viện là Quy trình quản lý và báo cáo sự cố y khoa (QT-QLSC).

Ưu điểm của quy trình sau khi được tích hợp:

- Quy trình mới được cập nhật và bổ sung theo thông tư hướng dẫn mới nhất của Bộ Y tế (Thông tư 43/2018/TT-BYT)[4];
- Quy trình mới quy định một biểu mẫu báo cáo duy nhất cho cả báo cáo sự cố bắt buộc và tự nguyện. Đồng thời, quy trình quy định rõ cách thức báo cáo và trách nhiệm thực hiện đối với báo cáo sự cố y khoa tự nguyện và bắt buộc. Quy trình mới bổ sung thêm nhiều hình thức báo cáo linh động, thuận tiện cho nhân viên trong việc báo cáo sự cố: Báo cáo bản giấy, báo cáo trực tuyến, báo cáo qua điện thoại, báo cáo giao ban.

Cải tiến về mặt chính sách

Căn cứ vào các rào cản của NVYT trong việc báo cáo sự cố y khoa, thực hiện các giải pháp khuyến khích nhân viên y tế trong báo cáo sự cố, xây dựng văn hóa an toàn người bệnh, nhóm cải tiến đã đề xuất xây dựng và triển khai quy định khen thưởng với các mức khen thưởng cụ thể nhằm động viên các cá nhân và tập thể tham gia vào hệ thống báo cáo sự cố y khoa tại Bệnh viện.

Việc báo cáo sự cố y khoa tự nguyện cũng đã được đưa vào Quy chế thi đua khen thưởng tại bệnh viện trong việc khen thưởng danh hiệu Tập thể lao động xuất sắc. Ngoài ra, báo cáo sự cố y khoa tự nguyện cũng được được đưa vào mục tiêu chất lượng của các khoa lâm sàng như một nhiệm vụ bắt buộc cần phải thực hiện hàng năm.

Nâng cao nhận thức của nhân viên y tế về hệ thống báo cáo sự cố tại Bệnh viện

Tổ chức Tập huấn thông tư 43/2018/TT-BYT đến toàn thể nhân viên bệnh viện kết hợp với chuyên đề sự cố y khoa

Bệnh viện đã tổ chức 02 đợt tập huấn với sự tham gia của 319 nhân viên y tế để triển khai Thông tư 43/2018/TT-BYT về việc Hướng dẫn phòng ngừa sự cố y khoa trong cơ sở khám bệnh, chữa bệnh kết hợp với các chuyên đề báo cáo sai sót, sự cố.

Tổ chức tập huấn trực tuyến hệ thống báo cáo sự cố y khoa tại Bệnh viện

Do tình hình dịch bệnh Covid diễn biến phức tạp, các hoạt động tụ tập đông người không được phép tổ chức. Vì vậy vào tháng 04 năm 2020, Bệnh viện đã tiến hành thực hiện triển khai tập huấn trực tuyến về Hệ thống báo cáo sự cố y khoa đến toàn thể nhân viên y tế.

Việc tổ chức tập huấn báo cáo sự cố y khoa trực tuyến đã giúp **t**riển khai rộng rãi đến toàn thể nhân viên các kiến thức về hệ thống báo cáo sự cố y khoa tại bệnh viện. Có 25/30 khoa, phòng tại Bệnh viện tham gia tập huấn, số lượng bài lượng giá tập huấn nhận được là 462 bài. Trong đó, số lượng nhân viên y tế thuộc các khoa lâm sàng và cận lâm sàng tham gia tập huấn đạt trên 90%. Nhân viên y tế chủ động về thời gian tham gia tập huấn và có thể xem lại video tập huấn nhiều lần. Lượng giá kết quả trực tiếp giúp nhóm cải tiến đánh giá được mức độ hiệu quả một cách nhanh chóng, tiết kiệm thời gian cho người tham gia và người tổ chức.

Kết quả lượng giá kiến thức sau tập huấn ghi nhận được tỷ lệ nhân viên y tế tham gia tập huấn đạt kết quả khá trở lên (≥ 8 điểm) là 93%, trong đó không có bài kiểm tra nào đạt kết quả kém (< 5 điểm). Hơn 95% NVYT tham gia tập huấn cho rằng việc tập huấn hệ thống báo cáo sự cố y khoa cho nhân viên là hữu ích và rất hữu ích. Trong đó đánh giá "rất hữu ích" chiếm hơn 52%.

Triển khai các hình thức báo cáo sự cố y khoa linh động, tăng sự thuận tiện cho nhân viên trong việc BCSCYK

Để tăng sự thuận tiện trong việc báo cáo sự cố tự nguyện, nhóm cải tiến đã triển khai nhiều hình thức báo cáo linh động cho nhân viên như báo cáo thông qua website bệnh viện, báo cáo trực tuyến qua quét mã QR, báo cáo bằng bảng giấy, báo cáo qua điện thoại, báo cáo qua giao ban. So với trước cải tiến, hình thức báo cáo chỉ được thực hiện bằng bản giấy.



Hình 2: Mã QR báo cáo sự cố y khoa tự nguyện

III. KẾT QUẢ ĐẠT ĐƯỢC SAU CẢI TIẾN VĂN HÓA BÁO CÁO SỰ CỐ Y KHOA TỰ NGUYỆN

Tỷ lệ cởi mở thông tin về sai sót, sự cố sau cải tiến

Thực hiện khảo sát văn hóa an toàn người bệnh là hoạt động giúp Bệnh viện biết những tồn tại trong suy nghĩ, nhận thức và hành

động của nhân viên các khoa, phòng của bệnh viện liên quan đến hoạt động an toàn người bệnh, phát huy những ưu điểm và tìm nguyên nhân, đề xuất các giải pháp khắc phục những tồn tại và triển khai thực hiện. Kết quả khảo sát VHATNB là căn cứ thực tiễn quan trọng cho mọi hoạt động cải tiến liên tục của bệnh viện hướng đến an toàn người bệnh.

Nhằm đo lường các hoạt động cải tiến đã được thực hiện và so sánh sự cải thiện các lĩnh vực VHATNB có điểm số thấp qua các năm. Năm 2019, BV.TMHH đã thực hiện khảo sát văn hóa an toàn người bệnh với sự tham gia của 312 NVYT. Khảo sát sử dụng bộ công cụ đo lường VHATNB HSOPSC-VN 2015 do Sở Y tế TP. HCM. Đây là bộ công cụ được tác giả Tăng Chí Thượng dịch và chuẩn hóa từ bộ công cụ gốc của Tổ chức nghiên cứu y tế và chất lượng Hoa Kỳ (AHRQ).

Trong 12 lĩnh vực trong khảo sát VHATNB, có hai lĩnh vực liên quan đến báo cáo sự cố y khoa đó là:

Lĩnh vực	Định nghĩa
Cởi mở trong thông tin về các sai sót	Mức độ đồng ý về việc nhân viên tự do lên tiếng khi họ thấy một vấn đề nào đó ảnh hưởng đến người bệnh và cảm thấy thoải mái để đặt câu hỏi với những người có quyền hành.
Hành xử không buộc tội khi sai sót	Mức độ đồng ý về việc nhân viên cảm thấy những sai sót và sự cố được báo cáo không chống lại họ và các sai sót đó không được giữ trong hồ sơ cá nhân của họ.

Mỗi nội dung đều được đo lường bởi thang đo Likert gồm 5 mức độ tăng dần từ 1 điểm đến 5 điểm, trong đó 1 điểm là thấp nhất và hàm ý tiêu cực, ngược lại 5 điểm là cao nhất với hàm ý tích cực.

Tỷ lệ trả lời tích cực = (tỷ lệ trả lời rất đồng ý/đồng ý/thường xuyên/ luôn luôn ở câu hỏi thuận) hoặc (rất không đồng ý/ không đồng ý/hiếm khi/ không bao giờ ở câu hỏi nghịch)

Kết quả khảo sát VHATNB ở hai lĩnh vực liên quan ghi nhận như sau:

Bảng 1: So sánh tỷ lệ trả lời tích cực trong văn hoá an toàn người bệnh trong lĩnh vực Cởi mở trong thông tin về sai sót

Lĩnh vực Cởi mở trong thông tin về sai sót	Tỷ lệ trả lời tích cực (%)		
	Trước cải tiến (2017)	Sau cải tiến (2019)	Sự thay đổi
Nhân viên có thể thoải mái nói ra khi họ thấy có những vấn đề ảnh hưởng không tốt đến chăm sóc người bệnh	**58,5**	70,9	↑12,4
Nhân viên cảm thấy thoải mái trong việc được trao đổi những quyết định	**42,2**	57,1	↑14,9

hoặc hành động của Ban phụ trách khoa hoặc Lãnh đạo Bệnh viện			
Nhân viên ngại hỏi khi thấy những việc chưa đúng*	**43,3**	53,6	↑10,3
Trung bình	48,0	**60,5**	**↑12,5**

*Câu hỏi nghịch có cách tính điểm ngược lại

Tỷ lệ trả lời tích cực sau cải tiến đều tăng >10% ở tất cả các khía cạnh của Lĩnh vực Cởi mở trong thông tin về sai sót, trong đó khía cạnh "Nhân viên cảm thấy thoải mái trong việc được trao đổi những quyết định hoặc hành động của Ban phụ trách khoa hoặc Lãnh đạo Bệnh viện" tăng nhiều nhất với tỷ lệ chênh lệch là 14,9%. Tỷ lệ trả lời tích cực trung bình của Lĩnh vực Cởi mở trong thông tin về sai sót tăng 12,5% so với trước cải tiến.

Bảng 2: So sánh tỷ lệ trả lời tích cực văn hoá an toàn người bệnh trong lĩnh vực Hành xử không buộc tội khi sai sót

Lĩnh vực Hành xử không buộc tội khi sai sót	**Tỷ lệ trả lời tích cực (%)**		
	Trước cải tiến (2017)	**Sau cải tiến (2019)**	**Sự thay đổi**
Nhân viên cảm thấy bị thành kiến khi có sai sót*	**44,4**	48,8	↑4,4
Cách báo cáo sự cố như là một cá nhân được nêu tên chứ không phải là một vấn đề được nêu ra*	**50,2**	58,1	↑7,9
Nhân viên lo lắng các sai sót của họ bị ghi vào hồ sơ cá nhân*	**22,2**	27	↑4,8
Trung bình	38,9	**44,6**	**↑5,7**

*Câu hỏi nghịch có cách tính điểm ngược lại

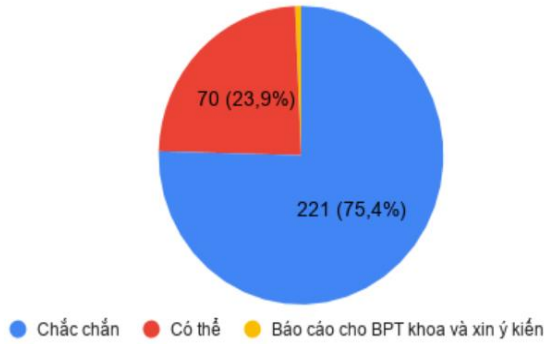
Tất cả các khía cạnh của Lĩnh vực Hành xử không buộc tội khi sai sót đều có sự cải thiện so với trước cải tiến. Trong đó, khía cạnh "Cách báo cáo sự cố như là một cá nhân được nêu tên chứ không phải là một vấn đề được nêu ra" có sự cải thiện nhiều nhất, tăng 7,9% so với trước cải tiến. Tỷ lệ trả lời tích cực trung bình của Lĩnh vực Hành xử không buộc tội khi sai sót tăng 5,7% so với trước cải tiến.

Số lượng báo cáo sự cố y khoa tự nguyện sau cải tiến

Số lượng báo cáo SCYK trung bình từ năm 2016 đến 2019 tại Bệnh viện nhận được là 12. Trong giai đoạn đầu thực hiện cải tiến, năm 2019, số lượng báo cáo sự cố nhận được vẫn chưa có sự thay đổi (12 báo cáo). Tuy nhiên, trong 6 tháng đầu năm 2020, số liệu báo cáo SCYK tự nguyện ghi nhận đã bằng với số liệu trung bình 3 năm trước đó. Dự kiến trong các tháng cuối năm 2020, số lượng báo cáo SCYK tự nguyện sẽ tăng ít nhất là hơn 20% so với các năm trước. Điều đó cho thấy rằng, việc cải tiến văn hóa báo cáo sự cố y khoa tự nguyện tại Bệnh viện bước đầu đã có những sự chuyển biến tích cực.

Tỷ lệ nhân viên sẵn sàng báo cáo sự cố sau cải tiến

Nhằm đo lường tỷ lệ nhân viên y tế sẵn sàng tham gia vào hệ thống báo cáo sự cố sau khi được tập huấn, nhóm cải tiến đã thực hiện khảo sát và ghi nhận phản hồi trên 291 NVYT.



Biểu đồ 2: Tỷ lệ nhân viên sẵn sàng báo cáo sự cố sau cải tiến

75,4% nhân viên y tế sau khi tập huấn đều cho rằng "khi phát hiện tình huống có nguy cơ gây ra sự cố hoặc các SCYK đã xảy ra nhưng chưa gây hoặc mức độ ảnh hưởng chưa nghiêm trọng", họ chắc chắn tham gia báo cáo vào hệ thống BCSCYK. Trong đó, tỷ lệ trả lời khả năng có thể tham gia báo cáo sự cố chiếm tỷ lệ 23,9.

V. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Cải tiến văn hóa báo cáo sự cố y khoa tự nguyện là một hành trình dài cần nhiều thời gian để thay đổi bằng nhiều giải pháp đa dạng. Triển khai các giải pháp cải tiến, tổ chức các buổi đào tạo, tập huấn đã phần nào giúp cho việc nâng cao nhận thức của nhân viên y tế về hệ thống báo cáo sự cố y khoa tại bệnh viện. Việc áp dụng và triển khai nhiều biện pháp báo cáo sự cố linh động giúp nhân viên dễ dàng tiếp cận hơn trong việc báo cáo sự cố tự nguyện, từ đó giúp gia tăng số lượng báo cáo sự cố y khoa tự nguyện trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kaveh Shojania Donald Berwick, and Tejal Gandhi (2015)** Free from Harm: Accelerating Patient Safety Improvement Fifteen Years after To Err Is Human, National Patient Safety Foundation, Boston
2. **World Health Organization (2018)** 10 facts on patient safety, https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/en/, 17/02.
3. **World Health Organization (2019)** Patient safety, https://www.who.int/patientsafety/en/, 25/02
4. **Bộ Y tế (2018)** Thông tư 43/2018/TT-BYT phòng ngừa sự cố y khoa trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh, Government Document
5. **Bao Minh Hiền, Nguyễn Phương Liên và CS (2017),** Thực trạng văn hóa an toàn người bệnh tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học

THÁCH THỨC TRONG CHẨN ĐOÁN CÁC NHÓM BỆNH LÝ LOẠN SINH TỦY (MDS), TÂN SINH TĂNG SINH TỦY (MPN) VÀ LOẠN SINH TỦY KÈM TÂN SINH TĂNG SINH TỦY (MDS/MPN)

Nguyễn Thân Ngọc Quyên*, Lê Phương Thảo*, Trương Thị Minh Khang, Trịnh Thị Tâm**.**

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng loạn sinh tủy (MDS), tân sinh tăng sinh tủy (MPN) và loạn sinh tủy kèm tân sinh tăng sinh tủy (MDS/MPN) là các nhóm bệnh có một phần giao thoa với nhau. Mặc dù phân loại về u mô tạo máu và lympho của WHO cập nhật 2017 (gọi tắt là phân loại WHO 2017) đã có tiêu chuẩn chẩn đoán cho hầu hết các loại bệnh, nhưng trên thực tế, đôi lúc việc đưa ra chẩn đoán và phân loại bệnh thuộc các nhóm hội chứng trên lại là một thách thức. Đặc biệt là khi cần chẩn đoán xác định Loạn sinh tủy có kèm xơ tủy xương, Loạn sinh tủy thể giảm sinh tế bào, tiền Xơ tủy, Xơ tủy có hình ảnh loạn sinh tủy, hoặc MDS/MPN. Để chẩn đoán và phân loại bệnh theo phân loại WHO 2017 ở góc độ của nhà giải phẫu bệnh huyết học chúng tôi không thể chỉ dựa vào hình thái học đơn thuần mà cần kết hợp nhiều yếu tố trong đó quan trọng là lâm sàng, hình thái học, kiểu hình miễn dịch và xét nghiệm di truyền học. Vì lẽ đó, qua bài viết này chúng tôi sẽ tổng hợp các hướng dẫn chẩn đoán và phân loại MDS, MPN, MDS/MPN cập nhật theo WHO 2017 đồng thời phân tích các dạng bệnh khó phân biệt cũng như vai trò của các yếu tố trong chẩn đoán và phân loại bệnh để góp phần giải quyết phần nào khó khăn trong chẩn đoán các thể bệnh này.

II. NỘI DUNG

Hội chứng loạn sinh tủy (MDS)

Định nghĩa

MDS là một nhóm bệnh lý đặc trưng bởi hình ảnh loạn sinh tế bào rõ (≥ 10% tế bào có hình ảnh loạn sinh) và tình trạng tạo máu không hiệu quả, dẫn đến giảm một hoặc nhiều dòng tế bào máu, thường liên quan với một số rối loạn di truyền đi kèm (del(7q), del(5q), inv(3), t(3q), del(3q), monosomy 7, del(20q), …), và theo thời gian sẽ có một tỷ lệ bệnh nhân có thể chuyển dạng thành bệnh lý bạch cầu cấp dòng tủy.

Phân loại và chẩn đoán

Theo phân loại WHO 2017, MDS được phân thành các thể bệnh gồm: Loạn sinh tủy đơn dòng (MDS-SLD), Loạn sinh tủy đa dòng (MDS-MLD), Loạn sinh tủy có kèm tăng ring sideroblasts (MDS-RS), Loạn sinh tủy với đột biến mất đoạn NST 5q đơn độc (MDS-del(5q)), Loạn sinh tủy tăng tế bào non (MDS-EB), và Loạn sinh tủy không phân loại (MDS-U) (Hình 1); Ngoài ra trên thế giới hiện ghi nhận có khoảng 15% trường hợp loạn sinh tủy có kèm tăng sợi reticulin, gây ra tình trạng xơ hóa tủy xương có thể đến độ 2 và độ 3 (được mô tả trong

**Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học.*
***Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thân Ngọc Quyên
Email: drngocquyenbth@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 12/10/2020

mục MDS-EB theo phân loại WHO 2017). Đánh giá hình thái tế bào học tủy xương là xét nghiệm quan trọng để chẩn đoán và phân loại MDS, nhưng đây không phải là một xét nghiệm đặc hiệu vì có rất nhiều nguyên nhân có thể gây hình ảnh loạn sinh tủy thứ phát như bệnh lý ác tính khác, sau điều trị hóa trị liệu, bệnh lý tự miễn, bệnh nhiễm trùng, thiếu sắt, thiếu acid folic, thiếu vitamin B12…Vì vậy, chẩn đoán xác định MDS là một chẩn đoán loại trừ, có nghĩa là cần loại trừ tất cả các nguyên nhân gây hình ảnh loạn sinh tủy thứ phát trước khi chẩn đoán MDS.

Trong đó, Loạn sinh tủy có kèm xơ tủy là một trong các thể bệnh khó chẩn đoán thường dễ nhầm lẫn với MPN. Bởi lẽ, khi tăng sinh các sợi reticulin hoặc xơ hóa tủy xương làm cho tủy hút bị pha loãng máu gây ra các hạn chế gồm: Khó đánh giá hình thái tế bào tủy trên lam tủy đồ và kiểu hình miễn dịch trên kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy, nuôi cấy tế bào làm nhiễm sắc thể đồ không mọc. Cho nên khi đánh giá tế bào tủy hút không thành công, sinh thiết tủy xương là công cụ đắc lực để đánh giá mức độ xơ hóa của tủy xương và hình thái học, nhưng đôi khi sự tăng sinh quá mức mô sợi sẽ làm cho các tế bào trên lam nhuộm HE bị ép dẹp, biến dạng, tế bào trên lam lăn của mẫu sinh thiết dễ bị phá hủy nên đánh giá hình thái không chính xác. Khi đó cần phải nhuộm hóa mô miễn dịch với các kháng thể MPO, CD71, GlyA, CD61, yếu tố VIII, CD34, CD117 để xác định tỷ lệ và sự phân bố các loại tế bào dòng tủy, hồng cầu, mẫu tiểu cầu, và tỷ lệ tế bào non. Tuy nhiên, nếu có thể đánh giá được hình thái tế bào trong những trường hợp này, thì hình ảnh loạn sinh của mẫu tiểu cầu sẽ là một dấu chứng quan trọng giúp chẩn đoán bệnh thuộc hội chứng MDS, với các đặc điểm: Mẫu tiểu cầu kích thước nhỏ (Micromegakaryocyte), nhân ít hoặc không chia thùy, hoặc phân tách rời rạc tương tự tế bào có nhiều nhân (Hình 2).

Thêm vào đó, xét nghiệm di truyền bao gồm: Nhiễm sắc thể đồ (Karyotype), lai tại chỗ gắn huỳnh quang (FISH) và giải trình tự gen thế hệ kế tiếp hay NGS (Next Generation Sequencing) tìm đột biến liên quan loạn sinh tủy, là các xét nghiệm di truyền quan trọng trong chẩn đoán loạn sinh tủy. Karyotype và FISH với probe đặc hiệu có thể phát hiện được đột biến nhiễm sắc thể (Bảng 1). Tuy nhiên karyotype và FISH thường âm tính giả khi tủy hút pha loãng máu hoặc thất bại khi nuôi cấy tế bào không mọc. NGS là công cụ tìm nhiều đột biến gen (Bảng 2) nhanh và hiệu quả nhất ở Việt Nam hiện tại, phương pháp này có thể giải trình tự được hàng loạt gen cùng lúc với panel thiết kế sẵn cho từng nhóm bệnh với độ nhạy cao.

Bảng 1. Các đột biến nhiễm sắc thể liên quan loạn sinh tủy. *[10]*

Bất thường về nhiễm sắc thể (NST)	**Tỷ lệ trong MDS**	**Tỷ lệ trong MDS liên quan điều trị**
Tăng NST 8	10%	
Mất NST 7 hoặc del(7q)	10%	50%
del(5q)	10%	40%
del(20q)	5-8%	
Mất NST Y	5%	
isochromosome 17q hoặc t(17p)	3-5%	25-30%

Mất NST 13 hoặc del(13q)	3%	
del(11q)	3%	
del(12p) hoặc t(12p)	3%	
del(9q)	1-2%	
idic(X)(q13)	1-2%	
t(11;16)(q23.3;p13.3)		3%
t(3;21)(q26.2;q22.1)		2%
t(1;3)(p36.3;q21.2)	1%	
t(2;11)(p21;q23.3)	1%	
inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2)	1%	
t(6;9)(p23;q34.1)	1%	

Bảng 2. Các đột biến gen liên quan loạn sinh tủy.[10]

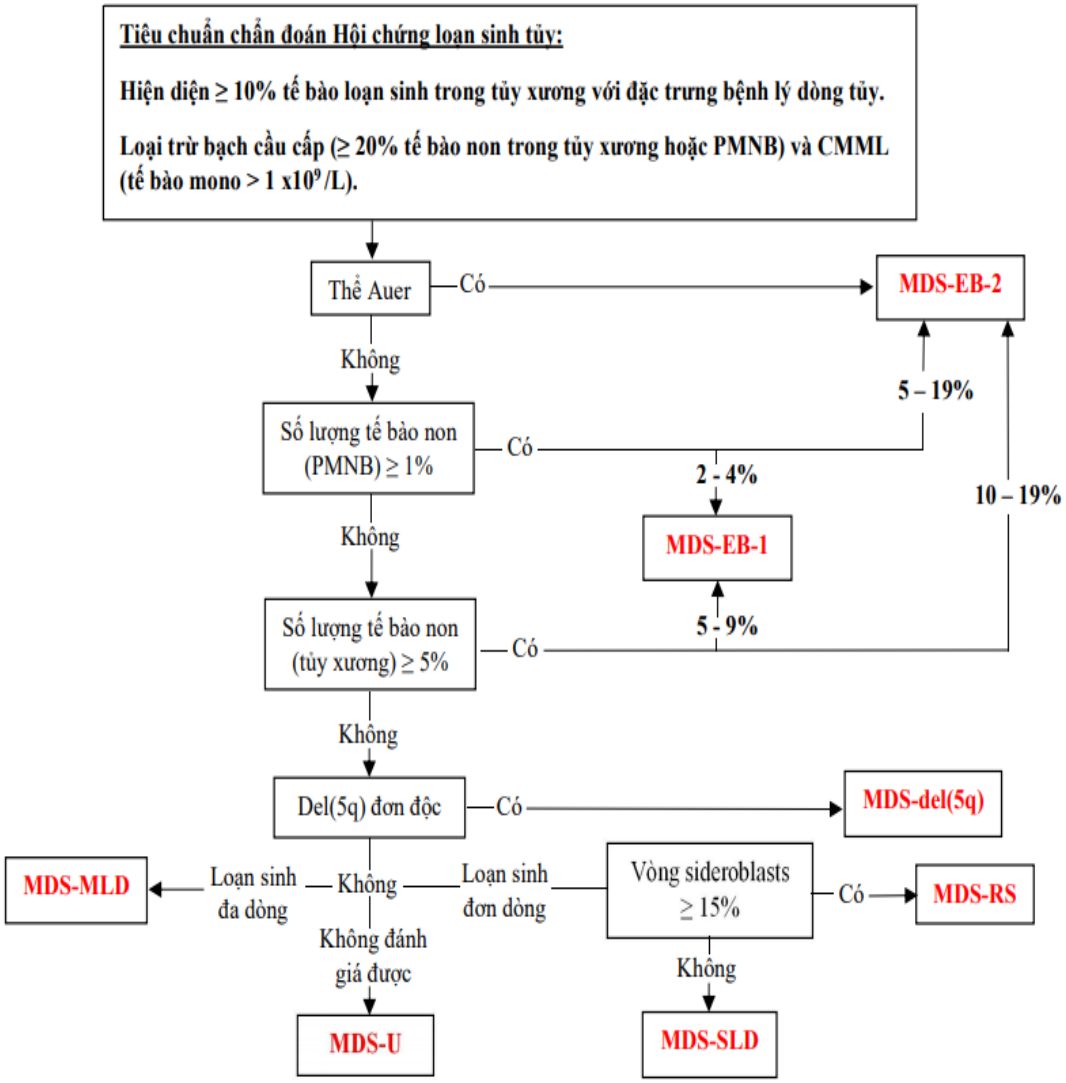
Đột biến gen	Tần suất	Đột biến gen	Tần suất
SF3B	20-30%	EZH2	5-10%
TET2	20-30%	ZRSR2	5-10%
ASXL1	15-20%	STAG2	5-7%
SRSF2	~15%	IDH1/IDH2	~5%
DNMT3A	~10%	CBL	~5%
RUNX1	~10%	NRAS	~5%
U2AF1	5-10%	BCOR	~5%
TP53	5-10%		

Thêm vào đó, xét nghiệm di truyền tế bào còn có vai trò quan trọng trong tiên lượng độc lập và chấm điểm hệ thống tiên lượng IPSS, IPSS-R, WPSS để chọn phác đồ điều trị cho bệnh nhân (Bảng 3).

Bảng 3. Hệ thống tiên lượng dựa vào bất thường về di truyền tế bào cho loạn sinh tủy.[10]

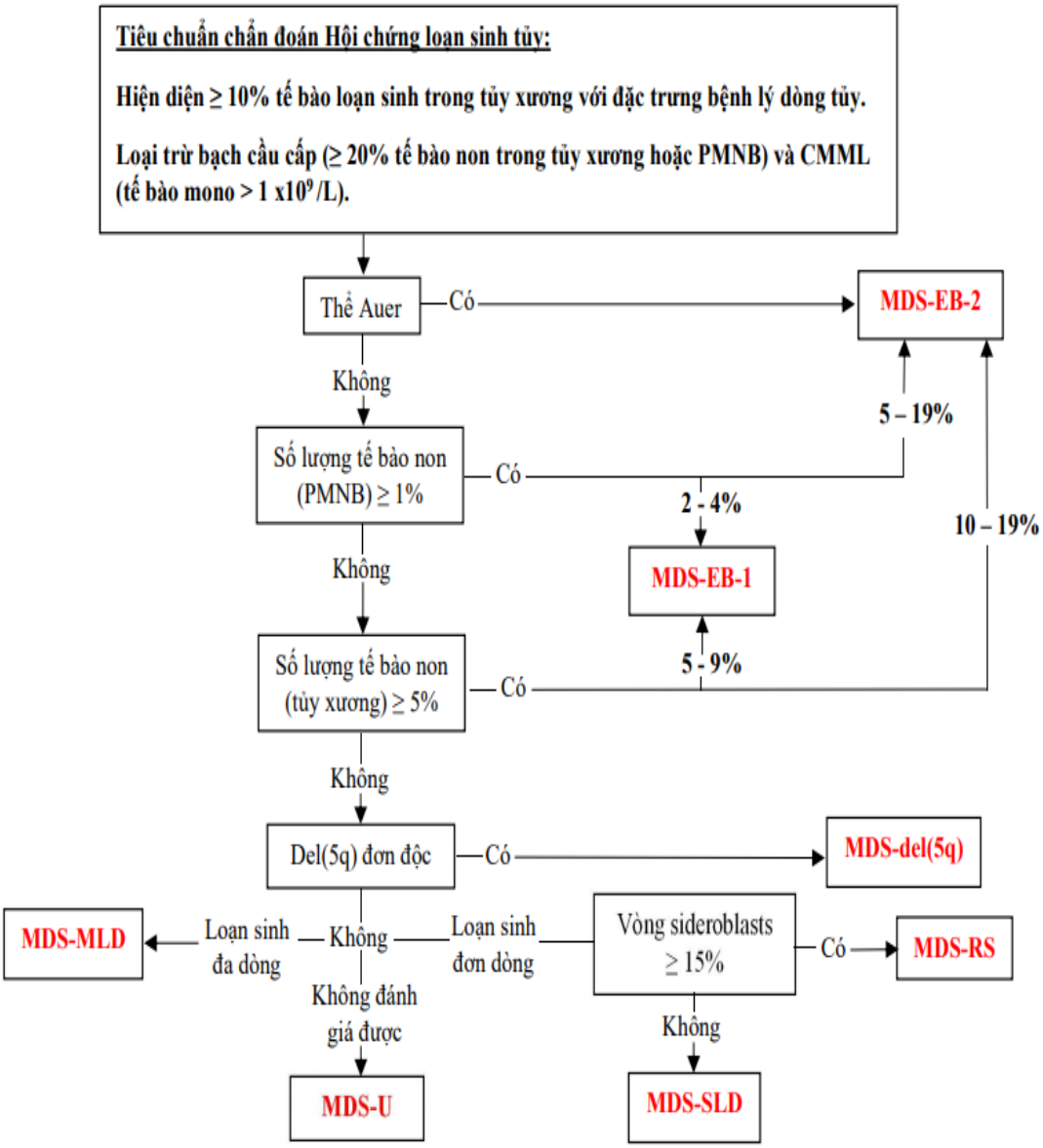
Nhóm tiên lượng	Di truyền tế bào
Rất tốt	Mất NST Y del(11q)
Tốt	Bình thường del(5q) del(12p) del(20q) Có 2 bất thường, bao gồm del(5q)
Trung bình	del(7q) Tăng NST 8 Tăng NST19 Isochromosome 17q Có 1 hoặc 2 bất thường không thuộc nhóm khác Có 2 hoặc nhiều bất thường không thuộc nhóm phức tạp

Xấu	Mất NST 7 Inv(3), t(3q) hoặc del(3q) Có 2 bất thường bao gồm mất NST 7 hoặc del(7q) Phức tạp (3 bất thường)
Rất xấu	Phức tạp (> 3 phức tạp)



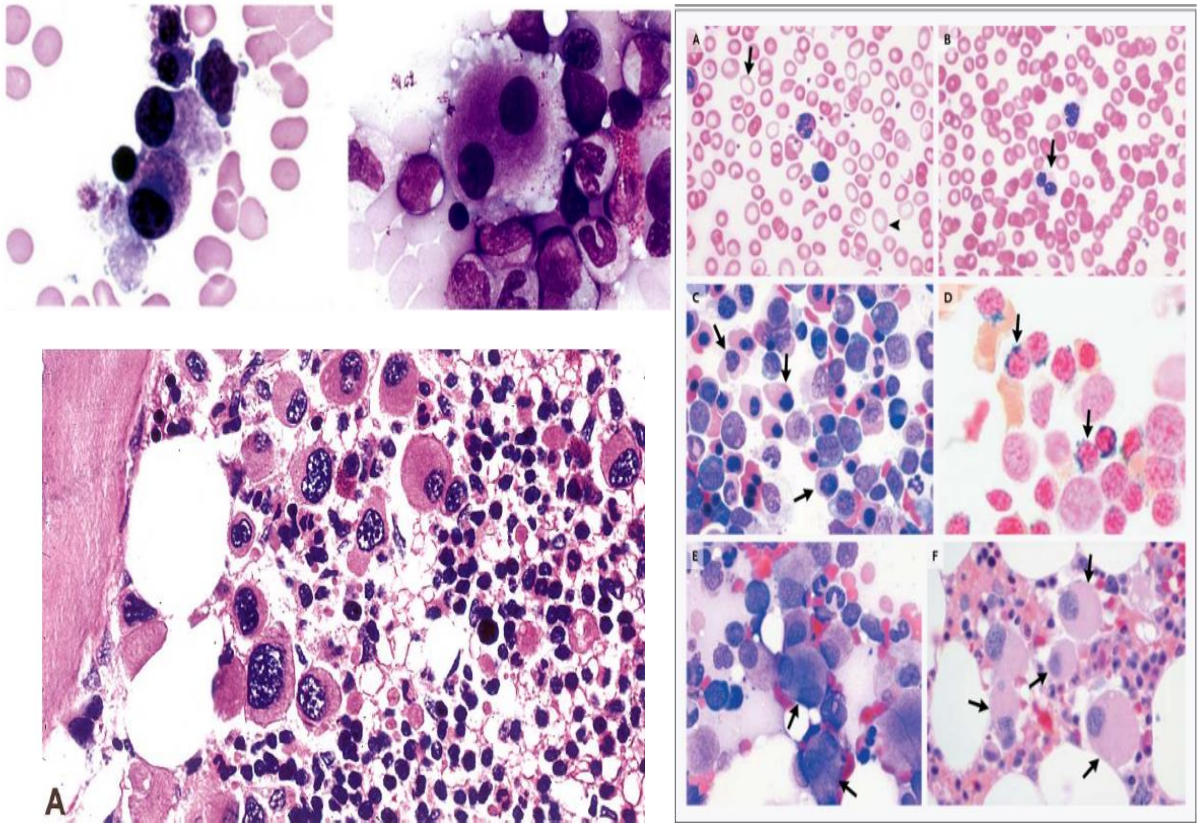
Ngoài ra, bên cạnh thách thức trong chẩn đoán Loạn sinh tủy có kèm xơ tủy thì Loạn sinh tủy thể giảm sinh cũng là một chẩn đoán khó, cần phân biệt với Suy tủy. Chẩn đoán Loạn sinh tủy thể giảm sinh chủ yếu dựa vào hình thái loạn sinh dòng bạch cầu hạt (nhân chia múi bất thường, tăng hoặc giảm hạt trong bào tương, và/ hoặc tăng tế bào non) và dòng mẫu tiểu cầu với mẫu tiểu cầu nhỏ, nhân chia múi bất thường, đồng thời có thể kèm tăng sợi reticulin, tăng tế bào non. Đặc biệt xét nghiệm di truyền tế bào và NGS tìm

đột biến liên quan loạn sinh tủy sẽ là những bằng chứng khách quan hỗ trợ rất nhiều cho việc xác định chẩn đoán Loạn sinh tủy thể giảm sinh. Ngược lại, đối với chẩn đoán suy tủy, hình ảnh loạn sinh tế bào (nếu có) thường là loạn sinh dòng hồng cầu có thể chấp nhận được, không có loạn sinh dòng bạch cầu hạt và mẫu tiểu cầu, không tăng tế bào non, không tăng sợi reticulin, nhiễm sắc thể đồ (Karyotype) bình thường, panel-MDS trên NGS âm tính, và quan trọng hơn hết là cần kết hợp lâm sàng với các xét nghiệm khác để loại trừ các nguyên nhân gây suy tủy thứ phát.



Hình 1. Sơ đồ chẩn đoán rút gọn hội chứng loạn sinh tủy được chỉnh sửa.[11]

Ghi chú: PMNB – Phết máu ngoại biên



Hình 2: Loạn sinh mẫu tiểu cầu theo WHO (2017).[9]

Tân sinh tăng sinh tủy (MPN)

Định nghĩa

MPN là một nhóm bệnh lý huyết học ác tính bắt nguồn từ một tế bào đầu dòng tạo máu đa năng, gây tăng sinh một hoặc nhiều dòng tế bào máu: dòng bạch cầu, dòng hồng cầu, và/ hoặc dòng mẫu tiểu cầu, và thường đi kèm các bất thường di truyền như: đột biến JAK2, CALR, hay MPL,...

Phân loại và chẩn đoán

Theo phân loại WHO 2017, MPN bao gồm: Bạch cầu mạn dòng tủy_Ph(+) (CML_Ph(+)), Bạch cầu mạn dòng bạch cầu hạt (CNL), Đa hồng cầu (PV), Tăng tiểu cầu nguyên phát (ET), Xơ tủy nguyên phát (PMF) với hai giai đoạn: Giai đoạn sớm (pre-PMF) và giai đoạn toàn phát, Bạch cầu mạn dòng eosinophile (CEL), và Tăng sinh tủy không phân loại (MPN-U). Cần lưu ý, xét nghiệm khảo sát tủy xương là cận lâm sàng quan trọng góp phần chẩn đoán, phân loại MPN, nhưng nên được thực hiện sau khi có kết quả tìm các đột biến liên quan MPN. Từ đó, Francesco Passamonti và Margherita Maffioli đã vẽ ra hai sơ đồ tiếp cận chẩn đoán giúp cho nhà giải phẫu bệnh và bác sĩ lâm sàng huyết học dễ dàng ứng dụng trong thực tế (Xem hình 3, 4).

Trong nhóm MPN thì Xơ tủy nguyên phát là một bệnh diễn tiến chậm, gây tăng sinh

dòng mẫu tiểu cầu, dòng tủy và mô, thay đổi chất nền tủy xương phản ứng và tạo máu không hiệu quả. PMF giai đoạn sớm, hay tiền xơ tủy, chiếm khoảng 30% - 50%, còn lại chiếm đa số là giai đoạn xơ tủy toàn phát, với gan lách to dần, tủy xơ hóa ngày một nặng gây giảm các tế bào máu ở giai đoạn muộn của bệnh, có hoặc không kèm loạn sinh tế bào, và sẽ diễn tiến dần đến xơ hóa xương. Vấn đề khó khăn trong chẩn đoán các bệnh lý thuộc MPN là "Xơ tủy nguyên phát giai đoạn sớm" (pre-PMF). Từ năm 2008, WHO đã đặc biệt chú trọng đến chẩn đoán pre-PMF, mà trước đây thường bị chẩn đoán lầm thành Đa hồng cầu, hoặc Tăng tiểu cầu nguyên phát, và không được ghi nhận là giai đoạn sớm của Xơ tủy nguyên phát, dẫn đến nhiều thiếu sót trong chẩn đoán, theo dõi, và điều trị bệnh. Tuy nhiên, vấn đề này trước đây vẫn còn gặp nhiều tranh cãi. Cho đến khi phân loại WHO cập nhật 2016, xuất bản 2017 mới chính thức bổ sung pre-PMF vào phân loại chẩn đoán, với các tiêu chuẩn đã được thống nhất. Từ đó, bệnh nhân có cơ hội được điều trị bệnh sớm, kéo dài thời gian sống không tiến triển bệnh hoặc ngăn chặn được bệnh tiến triển, cũng như đạt được chất lượng cuộc sống tốt hơn.

Chẩn đoán tiền xơ tủy/ xơ tủy nguyên phát giai đoạn sớm cần 3 tiêu chuẩn chính và ít nhất 1 tiêu chuẩn phụ.

Tiêu chuẩn chính:

1. Tăng sinh mẫu tiểu cầu và không điển hình; không xơ hóa retiuclin > độ 1; kết hợp với tăng sinh mật độ tủy so với tuổi; tăng sinh dòng hạt và thường giảm tạo hồng cầu.

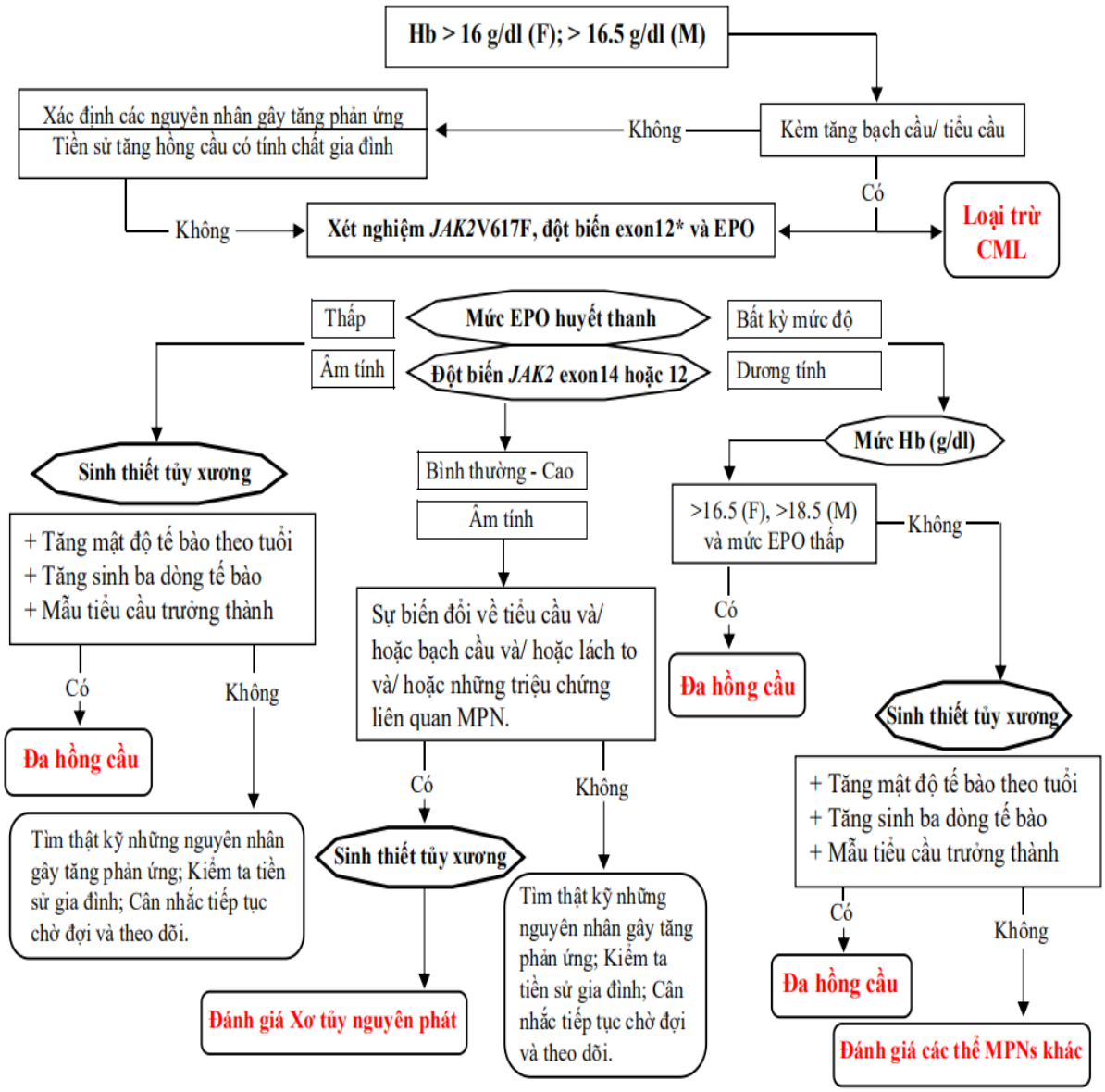
2. Không thỏa tiêu chuẩn WHO chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy BCR-ABL1 dương tính; đa hồng cầu; tăng tiểu cầu nguyên phát, loạn sinh tủy hay các tân sinh dòng tủy khác.

3. Có đột biến JAK2, CALR, hay MPL hay

- Hiện diện dấu ấn dòng khác (khi không có bất kì trong 3 đột biến chính, tìm đột biến khác liên quan đến tân sinh dòng tủy (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, IDH2, SRSF2, SF3B1) có thể giúp ích trong việc định dòng bệnh. Hay
- Không tăng phản ứng sợi reticulin trong tủy xương (tăng nhẹ xơ hóa reticulin độ 1 thứ phát sau nhiễm trùng; tự miễn; viêm nhiễm mạn tính; bệnh bạch cầu tế bào tóc hay các tân sinh lympho khác; ung thư di căn hay bệnh lí tủy (mạn tính) do nhiễm độc.

Tiêu chuẩn phụ: Hiện diện ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn, xác định trong 2 lần kế tiếp nhau.

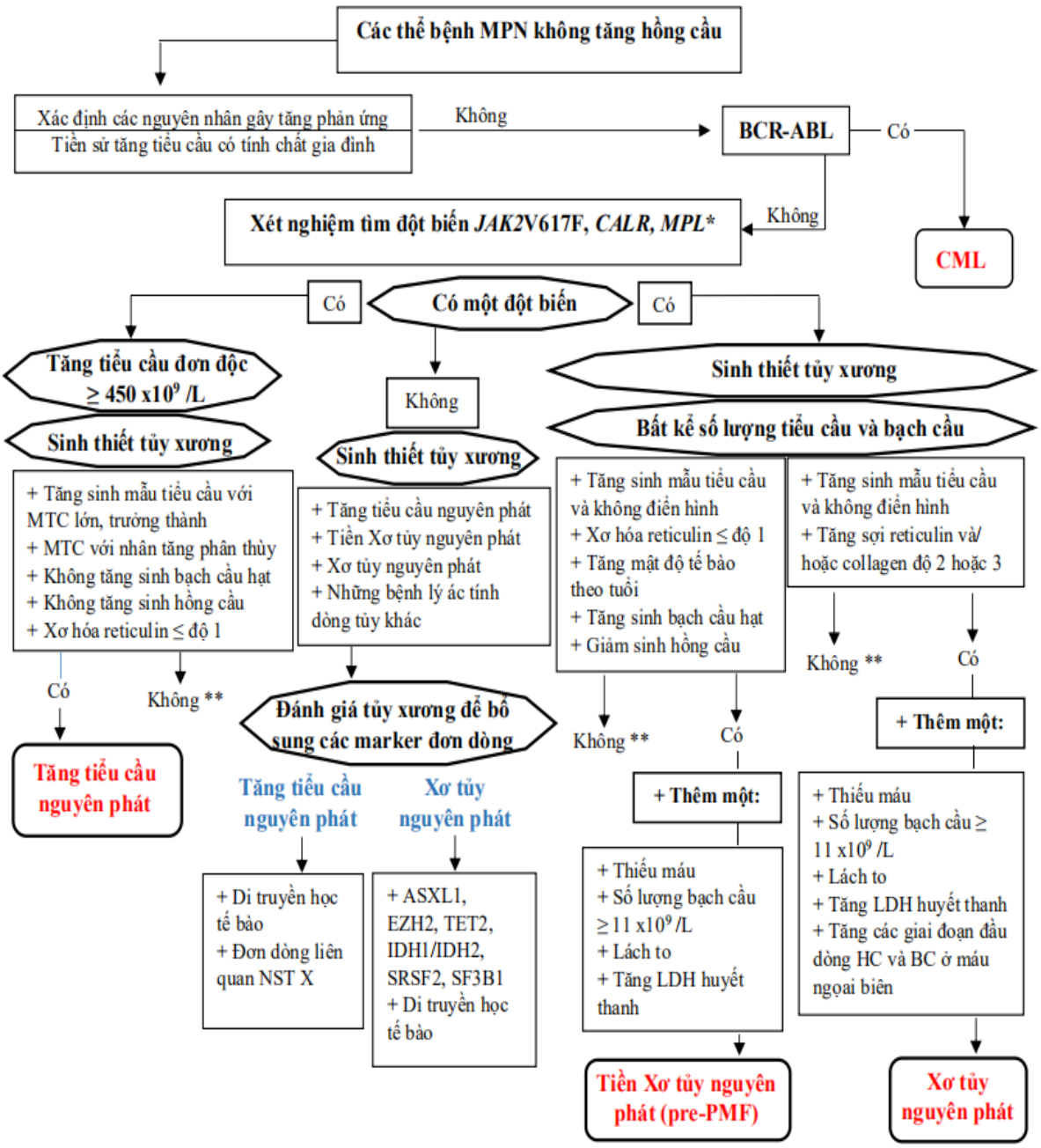
- Thiếu máu không liên quan đến bệnh nền.
- Tăng bạch cầu $\geq 11 \times 10^9$/L
- Lách to sờ chạm được
- LDH tăng hơn giới hạn trên theo tham số bình thường của từng cơ sở.



Hình 3: Sơ đồ chỉnh sửa chẩn đoán các thể bệnh của MPN khi tăng hồng cầu. [8]

Ghi chú:

∗ Xét nghiệm tìm đột biến JAK2V617F trước tiên, nếu V617F âm tính thì tiếp tục làm xét nghiệm tìm đột biến exon12 trên JAK2.



Hình 4: Sơ đồ chỉnh sửa chẩn đoán các thể bệnh của MPN không tăng sinh hồng cầu.[8]

Ghi chú:

∗ Xét nghiệm tìm đột biến JAK2V617F trước tiên, nếu V617F âm tính tiếp tục làm xét nghiệm tìm đột biến CALR, và làm đột biến MPL nếu JAK2 và CALR âm tính.

**Đánh giá các thể bệnh khác của MPN, MDS, MDS/MPN, hoặc những bệnh lý ác tính dòng tủy khác.

Hội chứng loạn sinh tủy kèm tân sinh tăng sinh tủy (MDS/MPN)

Định nghĩa

MDS/MPN là nhóm bệnh có sự biểu hiện chồng lấp của cả hai nhóm bệnh "hội chứng loạn sinh tủy" và "tân sinh tăng sinh tủy" mà không thể phân loại được cụ thể loại nào trong trong hai nhóm này theo WHO 2017.

Phân loại và chẩn đoán

Theo phân loại WHO 2017, MDS/MPN bao gồm Bạch cầu mạn dòng mono bào (CMML), Bạch cầu mạn dòng tủy không điển hình_BCR/ABL1 âm tính (CML_Ph(-)), Bạch cầu mạn dòng mono ở trẻ vị thành niên (JMML), MDS/MPN tăng ring sideroblasts kèm tăng tiểu cầu, và MDS/MPN không phân loại (MDS/MPN-U). Phân loại WHO 2017 cũng đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán cho từng loại bệnh nhưng vấn đề khó khăn ở đây là cần loại trừ MDS và MPN theo WHO. MDS/MPN vẫn có thể có hoặc không kèm xơ hóa tủy xương, đi cùng với việc chồng lấp triệu chứng cả về lâm sàng và cận lâm sàng giữa hội chứng loạn sinh tủy và tân sinh tăng sinh tủy mà không có đủ tiêu chuẩn của MDS hay MPN. Do đó, cần phải thực hiện tất cả các xét nghiệm dùng để chẩn đoán xác định hai hội chứng bệnh trên, đặc biệt là kỹ thuật NGS có vai trò quan trọng để loại trừ MDS và MPN trước khi kết luận các bệnh lý thuộc nhóm MDS/MPN.

Phân biệt nhóm bệnh loạn sinh tủy có xơ tủy và loạn sinh tủy kèm tân sinh tăng sinh tủy.

Nhìn chung ở giai đoạn đầu của bệnh, các triệu chứng cả về lâm sàng và cận lâm sàng thường không rõ ràng, khiến bệnh nhân ít khi cảm thấy đủ khó chịu để đến bệnh viện thăm khám, nhưng nếu được phát hiện và làm xét nghiệm chẩn đoán trong giai đoạn này thì sẽ dễ dàng chẩn đoán và phân loại bệnh hơn. Tuy nhiên, một số bệnh nhân đến khám ở giai đoạn muộn nên biểu hiện các dấu hiệu đều có thể có của cả hai nhóm bệnh bao gồm: giảm nhiều dòng tế bào máu, xơ tủy và có hình ảnh loạn sinh tủy, cho nên việc chẩn đoán xác định trở nên khó khăn hơn rất nhiều. Tuy nhiên, có thể dựa vào một số đặc điểm lâm sàng, phân tích huyết học, hình thái học tủy xương, cũng như các kiểu bất thường di truyền đặc trưng ở mỗi nhóm bệnh để phân biệt loạn sinh tủy kèm xơ tủy và loạn sinh tủy tân sinh tăng sinh tủy (Bảng 4).

Bảng 4: Phân biệt giữa Loạn sinh tủy kèm xơ tủy và Loạn sinh tủy kèm tân sinh tăng sinh tủy. *[4], [10]*

LOẠN SINH TỦY ĐI KÈM XƠ TỦY (MDS)	LOẠN SINH TỦY KÈM TÂN SINH TĂNG SINH TỦY (MDS/MPN)
- Thường không có lách to, nếu có cần tìm nguyên nhân khác gây lách to. - Huyết đồ thường giảm 1 hoặc nhiều dòng tế bào máu, kèm tăng tế bào non, đặc biệt khi bệnh chuyển dạng thành cấp tính.	- Thường có lách to. - Huyết đồ thường tăng 1 hoặc nhiều dòng tế bào máu (tiểu cầu $\geq 450x10^9$/L và hoặc bạch cầu tổng $\geq 13x10^9$/L; Tuy nhiên, trong giai đoạn muộn tăng xơ hóa, có thể giảm số lượng tế bào máu.

- Có các bất thường nhiễm sắc thể điển hình của MDS (Bảng 1, 2). - Không ghi nhận các đột biến đặc trưng của MPN.	- Không mang đột biến đặc trưng của MDS và MPN như BCR-ABL, JAK2 V617F, CALR, MPL và tái sắp xếp PDGFRA, PDGFRB, hoặc FGFR1, PCM1-JAK2. - Thỏa tiêu chuẩn của một trong các loại: CMML, CML_Ph(-), JMML, MDS/MPN tăng ring sideroblasts kèm tăng tiểu cầu, và MDS/MPN-U theo phân loại WHO 2017. - Không đủ tiêu chuẩn kết luận MDS hoặc MPN theo WHO 2017.

III. KẾT LUẬN

Trong phân loại của WHO về u mô tạo máu và lympho xuất bản năm 2017 đã đưa ra tiêu chuẩn rõ ràng để phân loại hầu hết các bệnh trong nhóm MDS, MPN và MDS/ MPN. Tuy nhiên có nhiều loại bệnh có biểu hiện lâm sàng và hình thái học chồng lấp với nhau, việc chẩn đoán chủ yếu là dựa vào nhiều xét nghiệm để loại trừ. Vì vậy chìa khóa để tiếp cận chẩn đoán và phân loại theo WHO là chúng ta cần kết hợp nhiều yếu tố bao gồm lâm sàng, hình thái học, nhuộm mô sợi, nhuộm Perls (khi có nghi ngờ loạn sinh tủy), xét nghiệm di truyền học, đếm tế bào dòng chảy và hoặc nhuộm hóa mô miễn dịch (khi có nghi ngờ tăng tế bào non) và nhiều xét nghiệm hỗ trợ loại trừ bệnh gây loạn sinh và hoặc tăng sinh tủy thứ phát. Đặc biệt ngày nay với sự phát triển của kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ kế tiếp, NGS sẽ hỗ trợ rất nhiều trong việc tìm các đột biến để xác định chẩn đoán khi di truyền tế bào cổ điển không ghi nhận được, do âm tính giả hoặc tế bào ác tính chỉ mang đột biến gen không khảo sát được trên Karyotype, FISH và PCR. Bên cạnh xét nghiệm di truyền thì khảo sát tủy xương (gồm tủy hút và sinh thiết tủy) thì không thể thiếu trong chẩn đoán bệnh MDS, MPN, MDS/MPN để đánh giá hình thái học và kiểu hình miễn dịch nhằm xác định các dòng tế bào loạn sinh, tăng hoặc giảm sinh, tìm micromegakaryocyte, sự tăng tế bào non, mật độ tế bào và mức độ xơ hóa thông qua nhuộm Gomori sợi võng hoặc Collagen. Chúng tôi hy vọng bài viết này, sẽ góp phần hỗ trợ cho bác sĩ giải phẫu bệnh và bác sĩ lâm sàng huyết học thống nhất cách tiến hành chẩn đoán và phân loại bệnh MDS, MPN, MDS/MPN theo phân loại WHO 2017.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **ASTER, John C.; STONE, Richard M.** Clinical manifestations and diagnosis of the myelodysplastic syndromes. UpToDate, Waltham, MA,[Acceso el 04 de Enero, 2016.], 2017.
2. **Della Porta, Matteo Giovanni, and Luca Malcovati.** "Myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis." (2011): 180-183.
3. **Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, Hecker H, Wilkens L, et al (2008).** Marrow fibrosis predicts early fatal marrow

failure in patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 22(2):313–22.

4. **Lambertenghi-Deliliers G, Orazi A, Luksch R, Annaloro C, et al (1991).** Myelodysplastic syndrome with increased marrow fibrosis: a distinct clinico-pathological entity. Br J Haematol 78(2):161–6.
5. **Marisavljević, D., Rolović, Z., Ćemerikić, V., Bošković, D., et al (2004).** Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes. Medical oncology, 21(4), 325-331.
6. **Maschek, H., Georgii, A., Kaloutsi, V., Werner, M., Bandecar, K., Kressel, et al (1992).** Myelofibrosis in primary myelodysplasic syndromes: A retrospective study of 352 patients. European journal of haematology, 48(4), 208-214.
7. **Nosslinger T, Reisner R, Koller E, Gruner H, Tuchler H, Nowotny H et al.** Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. Blood 2001; 98: 2935–2941.
8. **Passamonti, F., & Maffioli, M. (2016).** Update from the latest WHO classification of MPNs: a user's manual. Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book, 2016(1), 534-542.
9. **RAMOS, Fernando, et al.** Bone marrow fibrosis in myelodysplastic syndromes: a prospective evaluation including mutational analysis. Oncotarget, 2016, 7.21: 30492.
10. **Steven H. Swerdlow, Elias Campo, et al.** WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, WHO (2017).
11. **Tefferi A, Vardiman JW.** Myelodysplastic syndromes. New England Journal of Medicine. 2009 Nov 5;361(19):1872-85.

TỔNG QUAN VỀ BỆNH BẠCH CẦU TRẺ EM DƯỚI 1 TUỔI

Huỳnh Nghĩa*

TÓM TẮT

Bệnh bạch cầu ở trẻ sơ sinh hiếm gặp nhưng tạo ra sự quan tâm lớn do biểu hiện lâm sàng rầm rộ của bệnh trên một cơ địa rất dễ bị tổn thương, đáp ứng kém với các liệu pháp điều trị hiện tại và sinh học độc đáo của nó đang ngày càng hướng đến các phương pháp điều trị mới. Tổng quan này nhấn mạnh các đặc điểm lâm sàng, bệnh lý và dịch tễ học chính của bệnh bạch cầu ở trẻ dưới 1 tuổi, bao gồm tần suất cao của bệnh bạch cầu hỗn hợp và sự sắp xếp lại gen MLL. Hiện trạng của các vấn đề liên quan đến các phương pháp tiếp cận hiện tại để điều trị phân tầng nguy cơ bệnh bạch cầu ở trẻ sơ sinh trong các nhóm hợp tác quốc tế lớn cần được thảo luận kỹ. Cuối cùng, những khám phá mới gần đây làm sáng tỏ đặc điểm sinh học phân tử của bệnh bạch cầu ở trẻ sơ sinh đã được xem xét và đề xuất các chiến lược điều trị nhắm trúng đích mới, bao gồm thuốc ức chế FLT3 và điều chỉnh các chương trình di truyền kiểu gien dị thường.

SUMMARY

Leukemia in infants is rare but generates tremendous interest due to its aggressive clinical presentation in a uniquely vulnerable host, its poor response to current therapies, and its unique biology that is increasingly pointing the way toward novel therapeutic approaches. This review highlights the key clinical, pathologic, and epidemiologic features of infant leukemia, including the high frequency of mixed lineage leukemia (MLL) gene rearrangements. The state of the art with regard to current approaches to risk stratified treatment of infant leukemia in the major international cooperative groups is discussed. Finally, exciting recent discoveries elucidating the molecular biology of infant leukemia are reviewed and novel targeted therapeutic strategies, including FLT3 inhibition and modulation of aberrant epigenetic programs, are suggested.

I. ĐỊNH NGHĨA VÀ DỊCH TỄ HỌC

"Bệnh bạch cầu ở nhũ nhi" là bệnh bạch cầu cấp tính được chẩn đoán trước một tuổi. May mắn thay, tần suất của bệnh rất hiếm, với tỷ lệ ước tính là 41 trường hợp trên một triệu người ở Hoa Kỳ (US), tương đương với khoảng 160 trường hợp bệnh mỗi năm. Trong nhóm tuổi nhũ nhi, u nguyên bào thần kinh, u não và bệnh bạch cầu cấp đều xảy ra với tần suất tương tự nhau. Có một chút ưu thế của dòng lympho so với các trường hợp dòng tủy trong bệnh bạch cầu nhũ nhi, và trong số các trường hợp dòng lympho, gần như tất cả đều là dòng B với ít hơn 5% dòng T. Tỷ lệ mắc ALL ở trẻ nhũ nhi thấp hơn trẻ từ 1-14 tuổi và xấp xỉ tỷ lệ mắc ALL ở thanh thiếu niên. Ngược lại, tỷ lệ mắc AML ở trẻ nhũ nhi gấp đôi tỷ lệ mắc AML ở trẻ lớn và thanh thiếu niên. Điều thú vị là bệnh bạch cầu nhũ nhi biểu hiện ưu thế hơn ở nữ, trái ngược với nam giới trong bệnh bạch cầu được chẩn đoán sau tuổi đầu tiên.[1]

**Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Nghĩa
Email: nghiahoathuphuong@gmail.com
Ngày nhận bài: 21/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 21/9/2020
Ngày duyệt bài: 06/10/2020

II NỘI DUNG

Biểu hiện lâm sàng

So với trẻ lớn hơn, trẻ nhũ nhi mắc bệnh bạch cầu cấp có xu hướng biểu hiện với các triệu chứng lâm sàng nặng nề hơn, bao gồm số lượng bạch cầu cao (WBC), gan lách to, xâm lấn thần kinh trung ương (CNS) và tổn thương da do bệnh bạch cầu (thâm nhiễm da).[2,3]

Tiên lượng

Ý nghĩa tiên lượng ở tuổi nhũ nhi khác nhau giữa ALL và AML. Trong ALL, trẻ nhũ nhi tiên lượng kém hơn nhiều so với trẻ lớn hơn. Tỷ lệ sống không biến cố (EFS) 4 năm trong Interfant-99, nghiên cứu trên trẻ ALL nhũ nhi lớn nhất cho đến nay, là 47%.[4] Các thử nghiệm gần đây trên ALL trẻ con báo cáo tỷ lệ EFS dài hạn vượt quá 85%[5,6] Trong AML, kết cục ở trẻ nhũ nhi tương tự như ở trẻ lớn hơn.[3]

Tái sắp xếp gen KMT2A (trước đây là MLL)

Một tỷ lệ cao bạch cầu cấp nhũ nhi được đặc trưng về mặt di truyền tế bào bởi sự chuyển đoạn tương hỗ nhiễm sắc thể liên quan đến gen histone lysine methyltransferase 2A [KMT2A, trước đây được biết là gen mixed lineage leukemia (MLL)] ở nhiễm sắc thể 11q23. Sự tái sắp xếp KMT2A (KMT2A-r) xảy ra khoảng 5% trường hợp ALL trẻ em nói chung,[7] nhưng trong 70-80% ALL nhũ nhi.[2,4] Ở AML trẻ em, KMT2A-r phổ biến hơn (15-20%), nhưng cũng đặc biệt phổ biến ở nhóm tuổi nhũ nhi (khoảng 50%).[8] KMT2A-r dẫn đến sự tổ hợp giữa đầu tận N của gen KMT2A với đầu tận C của gen đối tác (partner gene). Đáng chú ý, 94 gen đối tác KMT2A khác nhau đã được xác định.[9] Trong ALL nhũ nhi, bốn gen đối tác chiếm 93% các trường hợp: AFF1 (trước đây là AF4; 49%), MLLT1 (trước đây là ENL, 22%), MLLT3 (trước đây là AF9, 17%) và MLLT10 (trước đây là AF10, 5%). Trong AML nhũ nhi, ba gen đối tác chiếm 66% các trường hợp: MLLT3 (22%), MLLT10 (27%) và ELL (17%). Nhiều bằng chứng khác nhau (ví dụ như phân tích hồi cứu với mẫu là trẻ sơ sinh[10] và các nghiên cứu kết hợp trên những cặp song sinh,[11]) đã chỉ ra rằng sự sắp xếp KMT2A có được trong các tiền chất tạo máu trong tử cung, và so sánh như các tổ hợp gây ung thư khác như ETV6-RUNX1, bắt đầu tiến triển nhanh chóng đến bệnh bạch cầu.

Phương diện thu hút về mặt của dịch tễ học bệnh bạch cầu là bệnh bạch cầu có tái sắp xếp KMT2A xảy ra với tần suất cao trong hai tình huống lâm sàng rất khác nhau: 1) trẻ nhũ nhi bị bạch cầu cấp nguyên phát và 2) bệnh nhân mắc hội chứng loạn sản tủy thứ phát liên quan đến điều trị/AML (tMDS/AML) sau tiếp xúc với chất ức chế DNA topoisomerase II (DNAt2) mạnh (ví dụ: etoposide). Điều này đã dẫn đến một giả thuyết, với sự hỗ trợ chứng cứ từ các nghiên cứu bệnh chứng[12,13] và phòng xét nghiệm[14], rằng việc người mẹ tiếp xúc với các chất ức chế DNAt2 trong môi trường (ví dụ: flavonoid trong chế độ ăn uống) trong thời kỳ mang thai có thể góp phần vào nguy cơ mắc bệnh bạch cầu tái sắp xếp KMT2A ở trẻ nhũ nhi. Tính nhạy cảm của tế bào mầm (germline) cũng có thể đóng một vai trò nào đó, vì các nghiên cứu gen tiềm năng[15,16] và các nghiên cứu tương quan trên toàn bộ hệ gen (GWAS)[17,18] đã xác định một số điểm đa

hình đơn nucleotide (SNP) có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh bạch cầu ở trẻ nhũ nhi. Trong ALL, tái sắp xếp KMT2A có liên quan đến CD10 âm và sự đồng biểu hiện của một hoặc nhiều kháng nguyên dòng tủy, cho thấy rằng những bệnh bạch cầu này phát sinh từ các tiền thân lympho rất chưa trưởng thành.[19] Trong AML, tái sắp xếp KMT2A có liên quan đến sự biệt hóa dòng mono.[3] Các trường hợp bệnh bạch cầu nhũ nhi có thể thuộc dòng không rõ ràng, hoặc mixed phenotype (MPAL, như được biểu hiện ở **bệnh nhân 6**) hoặc thiếu các dấu ấn biệt hóa (bệnh bạch cầu cấp không biệt hóa, AUL). Tái sắp xếp KMT2A có ý nghĩa tiên lượng khác nhau ở ALL nhũ nhi so với AML nhũ nhi. Ở ALL nhũ nhi, KMT2A-r rõ ràng có liên quan đến kết cục kém hơn. Trong phác đồ CCG-1953 của Nhóm Ung thư Trẻ em (COG), EFS 5 năm đối với trẻ nhũ nhi có KMT2A-r là 34% so với 60% đối với dòng tế bào mầm (kiểu hình chuẩn) KMT2A (wt-KMT2A).[2] Trong Interfant-99, EFS 4 năm ở nhũ nhi KMT2A-r và wt-KMT2A lần lượt là 37% và 74%.[4] Đối với AML nhũ nhi, KMT2A-r không phải là một yếu tố nguy cơ đáng kể. Trong một phân tích tổng hợp từ AML-BFM-98 và -2004, EFS 5 năm lần lượt là 43% và 52% đối với trẻ nhũ nhi KMT2A-r và wt-KMT2A (p=0,59).[3] Tuy nhiên, có bằng chứng cho rằng các trường hợp AML trẻ em nói chung có tái sắp xếp KMT2A, một số gen đối tác tổ hợp KMT2A có thể liên quan với tiên lượng thuận lợi (ví dụ, MLLT11) hoặc không thuận lợi (ví dụ, MLLT10) và có kế hoạch kết hợp những điều này vào các thuật toán phân tầng nguy cơ AML ở trẻ em trong tương lai.[20,21]

Trong số các trường hợp ALL nhũ nhi có KMT2A-r, các yếu tố tiên lượng độc lập được bổ sung vào bao gồm tuổi và WBC lúc chẩn đoán, trẻ nhũ nhi càng nhỏ tuổi và có WBC cao hơn có kết cục kém hơn.[2,4,22] Đáp ứng kém (lớn hơn hoặc bằng 1.000 tế bào blast trên mỗi microlit trong máu ngoại vi vào ngày thứ 8) ở giai đoạn pre-phase 7 ngày với prednisone đơn độc được đưa ra trước khi hóa trị liệu tấn công cường độ mạnh trong phác đồ Interfant-99, cũng là một yếu tố tiên lượng xấu độc lập.[4]

Điều trị tấn công và phân tầng nguy cơ – AML trẻ em dưới 1 tuổi

Do tiên lượng và đáp ứng điều trị của trẻ AML nhũ nhi tương tự so với trẻ lớn hơn, trẻ nhũ nhi thường được điều trị theo các phác đồ thử nghiệm lâm sàng giống như trẻ lớn, thường bao gồm hóa trị liệu phối hợp nhiều thuốc cường độ mạnh để đạt lui bệnh, sau đó củng cố bằng các giai đoạn hóa trị bổ sung (đối với bệnh nhân có tiên lượng thuận lợi) hoặc dị ghép tế bào gốc tạo máu (đối với bệnh nhân có đặc điểm tiên lượng không thuận lợi). Gemtuzumab có khả năng được thêm vào hóa trị liệu trong các phác đồ tương lai dựa trên kết cục thuận lợi, cả ở trẻ em nói chung[23] và nhũ nhi nói riêng.[24] Các trường hợp AML nhũ nhi không chứa các bất thường về di truyền tế bào hoặc sinh học phân tử để quyết định nhóm nguy cơ bất lợi hoặc thuận lợi thì việc phân nhóm nguy cơ thường được quyết định bởi xét nghiệm tồn lưu bệnh tối thiểu (MRD) sau giai đoạn tấn công, mặc dù gen đối tác tổ hợp KMT2A có thể được đưa vào các quy trình phân nhóm nguy cơ trong tương lai. Tuy nhiên, một

ngoại lệ đáng chú ý cho điều này đã được minh họa ở Bệnh nhân 5.

Trong số các trường hợp bệnh nhi mắc bệnh bạch cầu cấp dòng mẫu tiểu cầu (AMKL), phần lớn xảy ra ở những bệnh nhân mắc hội chứng Down (trisomy 21), đặc trưng bởi biểu hiện ở độ tuổi 2-4 tuổi, tiền căn rối loạn tăng sinh tủy thoáng qua (TMD) ở thời kỳ sơ sinh, và là một tiên lượng thuận lợi.[25] Khi AMKL xảy ra ở trẻ em không mắc hội chứng Down, bệnh nhân gần như luôn luôn là trẻ nhũ nhi. Một loạt các gen tổ hợp gây ung thư, trong đó tổ hợp đầu tiên được mô tả là tổ hợp RBM15-MKL1 tạo ra từ sự chuyển vị tương hỗ t(1;22)(p13;q13), thúc đẩy các tổ hợp con hiếm gặp này ở bệnh bạch cầu nhũ nhi. Tiên lượng nói chung là không thuận lợi do có nhiều nguy cơ kháng trị và tái phát, mặc dù kết quả thay đổi tùy theo sự tổ hợp sinh ung cụ thể.[26]

Điều trị tấn công và phân tầng nguy cơ – ALL trẻ em dưới 1 tuổi

Điều trị cho ALL trẻ em dưới 1 tuổi khá khác biệt so với ALL trẻ em nói chung. Có ba nhóm cộng tác lớn đang tiến hành các thử nghiệm lâm sàng cụ thể trên trẻ nhũ nhi ALL: Interfant (trụ sở tại Châu Âu), COG (trụ sở tại Bắc Mỹ) và nhóm nghiên cứu bệnh bạch cầu ở trẻ em Nhật Bản (JPLSG). Tất cả đều áp dụng một chiến lược điều trị tấn công giống nhau dựa trên Interfant-99 (Hình 1).[4] Cho đến gần đây, các thử nghiệm COG sử dụng một phác đồ tấn công cường độ mạnh hơn, nhưng điều này đã bị bác bỏ để chuyển sang tấn công theo Interfant do độc tính quá mức.[27] Tất cả đều sử dụng cách tiếp cận phân tích rủi ro tiềm tàng kết hợp tình trạng tái sắp xếp KMT2A và tuổi (Bảng 3).[11] Trong số các bệnh nhân ALL nhũ nhi, bệnh nhân wt-KMT2A được xem là nguy cơ thấp và có các đặc điểm lâm sàng thuận lợi (ví dụ: bạch cầu thấp hơn, tuổi lớn hơn lúc chẩn đoán). Tuy nhiên, kết cục của trẻ nhũ nhi wt-KMT2A rõ ràng là thấp hơn bệnh nhân ALL được chẩn đoán sau 1 tuổi. Điều này có thể một phần là do sự khác biệt trong phân bố các đặc điểm di truyền thuận lợi, vì trẻ ALL nhũ nhi có wt-KMT2A ít có khả năng mang các đặc điểm di truyền thuận lợi là đa bội và tổ hợp ETV6 – RUNX1 so với trẻ lớn hơn.[28, 29]. Trong tương lai, bệnh nhân ALL nhũ nhi wt-KMT2A có khả năng được điều trị theo phác đồ ALL chung, và do đó phải tuân theo các chiến lược phân tầng nhóm nguy cơ giống nhau, bao gồm cả việc sử dụng theo dõi MRD trong tương lai.

Các biến chứng trong điều trị tấn công

Tính nhạy cảm dễ tổn thương chỉ có ở bệnh nhân nhũ nhi đối với các biến chứng và độc tính là một thách thức trong việc điều trị bệnh bạch cầu cấp nhũ nhi. Có rất ít dữ liệu trình bày trạng thái sinh lý khác biệt và thay đổi nhanh chóng của trẻ nhũ nhi (về thành phần cơ thể, sự gắn kết của thuốc với protein huyết tương, hoạt động của cytochrome p450, chức năng thận, suy giảm miễn dịch, v.v.) được xem xét khi thiết kế các phác đồ hóa trị liệu. Dữ liệu tồn tại khác nhau tùy theo loại thuốc hóa trị. Ví dụ, không tìm thấy sự phụ thuộc vào độ tuổi đối với dược động học của Daunorubicin[30] trong khi tỷ lệ thanh thải toàn thân của MTX có xu hướng tăng theo tuổi trong thời kỳ nhũ nhi.[31] Các phác đồ điều trị bệnh bạch cầu nhũ nhi đã gặp phải các vấn đề về độc tính quá mức, cả ở ALL[27] và AML.[32] Những trẻ sống sót sau

bệnh bạch cầu nhũ nhi cũng cho thấy gia tăng nguy cơ các tác dụng phụ muộn, đặc biệt trong các trường hợp điều trị bao gồm chiếu xạ vùng sọ hoặc ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT).

Điều trị sau tấn công bệnh bạch cầu trẻ em dưới 1 tuổi

Điều trị sau giai đoạn tấn công bệnh bạch cầu nhũ nhi chưa được thống nhất. Bảng 4 tóm tắt các phương pháp điều trị sau tấn công cho trẻ nhũ nhi mắc ALL của các nhóm cộng tác lớn (xem thêm Bảng 3). Interfant-06 đã thử nghiệm điều trị củng cố với hóa trị liệu kiểu "dòng tủy" với cytarabine, daunorubicin, mitoxantrone và etoposide thì tốt hơn so với sự hợp nhất kiểu "dòng lympho" với cyclophosphamide, cytarabine và 6-mercaptopurine (6MP) ở trẻ nhũ nhi KMT2A-r. Điều này xuất phát từ giả thuyết rằng những bệnh bạch cầu này có nguồn gốc từ một tiền chất tạo máu sớm với tiềm năng biệt hóa dòng tủy và do đó có thể đáp ứng tốt hơn với các phác đồ hóa trị được phát triển cho AML. AALL0631 đã thử nghiệm bổ sung chất ức chế FLT3 tyrosine kinase (lestaurtinib) vào hóa trị liệu sau tấn công để nâng cao hiệu quả của liệu pháp hóa trị, dựa trên dữ liệu cho thấy sự kích hoạt sai lệch của con đường FLT3 trong ALL KMT2A-r. Do sự tương đồng trong cách tiếp cận điều trị và kết cục giữa các nhóm và sự hiếm gặp của ALL nhũ nhi, ba nhóm hiện đang phát triển một phác đồ hợp tác chung để tiêu chuẩn hóa điều trị và nâng cao khả năng thử nghiệm các phương pháp điều trị mới dựa trên những phát hiện gần đây về sinh học phân tử đặc biệt của sự tái sắp xếp KMT2A trong bệnh bạch cầu và các thử nghiệm thí điểm đang diễn ra trong các nhóm (chi tiết trong các phần tiếp theo).

Điều trị sau tấn công cho AML nhũ nhi thường giống với trẻ lớn mắc AML. **Bệnh nhân 6** thể hiện một liệu trình điều trị tấn công và sau tấn công điển hình cho trẻ nhũ nhi bị MPAL. Quyết định tiến hành điều trị tấn công theo phác đồ ALL hoặc AML thường được đưa ra dựa trên việc dòng lympho hay dòng tủy chiếm ưu thế. Điều trị sau tấn công nên dựa trên yếu tố đáp ứng với liệu pháp tấn công đã chọn.

HSCT trong bệnh bạch cầu trẻ em dưới 1 tuổi

Việc áp dụng HSCT trong bệnh bạch cầu nhũ nhi rất thay đổi, phản ánh sự không chắc chắn về tỷ lệ rủi ro/lợi ích của HSCT trong dân số này. Dữ liệu đã công bố (được Sison[33] xem xét một cách chính xác) không phải là kết luận. Dường như có một số ít bệnh nhân KMT2A-r có nguy cơ tái phát cao (tuổi rất nhỏ, bạch cầu rất cao và MRD dai dẳng) có thể được hưởng lợi từ HSCT trong lần lui bệnh đầu tiên.[34]

Bệnh bạch cầu trẻ em dưới 1 tuổi kháng hóa trị và tái phát

Đáp ứng ban đầu kém với prednisone phổ biến hơn đáng kể ở nhũ nhi so với trẻ lớn hơn bị ALL và các tế bào KMT2A-r ALL nhũ nhi chứng tỏ tăng khả năng đề kháng in-vitro đối với corticosteroid và asparaginase trong các thử nghiệm sử dụng tiếp xúc ngắn hạn của quần thể bệnh bạch cầu lớn. Ngược lại, những tế bào này dường như đặc biệt nhạy cảm với các chất tương tự nucleoside như cytarabine, có thể liên quan đến mức độ biểu hiện cao của chất vận chuyển nucleoside liên kết màng ENT1.[36,37] Tế bào

KMT2A-r AML nhũ nhi không xác định khả năng đề kháng hoặc nhạy cảm.[38-40] Dữ liệu lâm sàng không ủng hộ giả thuyết rằng kháng hóa trị liệu ở số lượng lớn bệnh bạch cầu là nguyên nhân dẫn đến kết cục kém. Mô hình thất bại điển hình của KMT2A-r ALL nhũ nhi là đạt được sự lui bệnh hoàn toàn nhanh chóng với hóa trị liệu tấn công, nhưng tái phát vài tháng sau đó trong quá trình điều trị củng cố. Điều này cho thấy rằng các kết cục kém chủ yếu là do sự xuất hiện của một dân số kháng hóa trị theo thời gian. Tỷ lệ lui bệnh lần hai thấp (khoảng 40%) và tỷ lệ sống sót sau tái phát rất kém (khoảng 20%) phù hợp với giả thuyết này.

Nghiên cứu bộ gen trên các nhóm mẫu lớn chẩn đoán ALL nhũ nhi có tái sắp xếp KMT2A, các mẫu bệnh phẩm đã cho thấy một số lượng tương đối nhỏ các biến thể tổ hợp gen.[43-46] Một số lượng nhỏ hơn các cặp chẩn đoán/tái phát được ghép đôi đã được nghiên cứu, nhưng dường như không có sự gia tăng hoặc chọn lọc đáng kể đột biến khi tái phát.[44] Như vậy, có vẻ như sự tái phát ở trẻ ALL nhũ nhi KMT2A-r không thể được giải thích bằng sự xuất hiện hoặc chọn lọc các dòng con có đột biến gen gây kháng thuốc. Như được thảo luận chi tiết hơn bên dưới, ALL nhũ nhi có tái sắp xếp KMT2A có liên quan đến các quá trình sinh ung ngoài gen bất thường (aberrant epigenetic programs). Dữ liệu mới cập nhật cho thấy rằng những thay đổi ngoại di truyền dưới dòng có thể chịu trách nhiệm về tính kháng hóa trị và tái phát ở trẻ ALL nhũ nhi KMT2A-r,[47] nâng cao khả năng kết hợp các liệu pháp nhắm trúng đích – gen ngoại di truyền có thể ngăn ngừa tái phát.

Liệu pháp mới

Rõ ràng là các phương pháp tiếp cận tiêu chuẩn đối với bệnh bạch cầu ở trẻ nhũ nhi còn rất nhiều điểm cần cải thiện. Sinh học phân tử đặc biệt KMT2A-r của bệnh bạch cầu đã gợi ý các phương pháp điều trị mới, một số trong số đó đang trong các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng khác nhau. Tầm quan trọng trong việc hợp tác và đổi mới của các thử nghiệm lâm sàng đối với bệnh này không được nhấn mạnh quá mức. Để đạt được mục tiêu đó, 3 nhóm cộng tác lớn trong Bảng 3 và 4 đang phát triển một quy trình chung để tăng cường khả năng thử nghiệm các phương pháp điều trị mới và cải thiện tiêu chuẩn chăm sóc. Thuốc ức chế FLT3 cho trẻ ALL nhũ nhi có tái sắp xếp KMT2A được đặc trưng bởi một cấu hình biểu hiện gen tổng quát riêng biệt.

Một thành phần đáng chú ý của cấu hình này là sự biểu hiện quá mức của FLT3.[50] Tín hiệu FLT3 được kích hoạt chủ yếu trong những trường hợp này, hoặc bằng cách kích hoạt các đột biến[51,52] hoặc phổ biến hơn, bằng cách kích hoạt tự động thông qua phối tử FLT3 đồng biểu hiện.[53] Hơn nữa, sự ức chế tyrosine kinase FLT3 (TKI) kết quả là giết có chọn lọc các mẫu này và hiệp đồng với hóa trị liệu trong phương pháp điều trị phụ thuộc vào trình tự.[51,53-55] Biểu hiện quá mức FLT3 đã được chứng minh là gây ra tiên lượng xấu đặc biệt ở trẻ ALL nhũ nhi KMT2A-r.[56,57] Như được trình bày trong Bảng 4, thử nghiệm COG AALL0631 lần đầu tiên kết hợp một tác nhân mới, nhắm mục tiêu phân tử vào điều trị đầu tay ALL nhũ nhi KMT2A-r. Thật không may, thử nghiệm đã không chứng minh được lợi ích

của việc bổ sung lestaurtinib, có lẽ một phần do những hạn chế về mặt dược lý.[58] Tuy nhiên, thử nghiệm này đóng vai trò là bằng chứng về nguyên tắc rằng liệu pháp điều trị nhắm trúng đích có thể được thử nghiệm trong nhóm nguy cơ cao này và đã đặt nền tảng cho thử nghiệm hợp tác quốc tế được phát triển.

Các tác nhân sinh ung ngoài gen

Các nghiên cứu về bộ gen đã cho thấy sự khác biệt đáng chú ý về sự thay đổi các tổ hợp gen ở trẻ ALL nhũ nhi KMT2A-r so với tất cả các nhóm ALL trẻ em khác.[43-46,59] Theo đó, bệnh bạch cầu ở trẻ nhũ nhi KMT2A-r ngày càng được công nhận là do các quá trình sinh ung ngoài gen bất thường. Khi mạng lưới phức tạp của các quá trình ngoại di truyền phụ thuộc lẫn nhau này được làm sáng tỏ, các chiến lược điều trị mới đang xuất hiện. Chuyển vị KMT2A bao gồm các gen đối tác thu hút các phức hợp đa protein với hoạt động điều chỉnh nhiễm sắc chất thành các gen mục tiêu KMT2A, gây rối loạn điều hòa phiên mã của nhiều gen.

Một thành phần bắt buộc của trạng thái sinh ung ngoài gen bất thường và hình thành bệnh bạch cầu KMT2A-r là H3K79 methyltransferase DOT1L.[60-63] Các chất ức chế phân tử nhỏ mạnh mẽ và có tính chọn lọc cao của DOT1L cho thấy hoạt động đầy hứa hẹn trong các mô hình tiền lâm sàng của bệnh bạch cầu KMT2A-r.[64,65] Thật không may, hoạt động lâm sàng của pinometostat, chất ức chế DOT1L đầu tiên được nghiên cứu, đã bị hạn chế khi được sử dụng như đơn trị liệu ở người lớn và trẻ em bị bệnh bạch cầu KMT2A-r tái phát.[66,67] BRD4 là một trong số các protein "reader" ngoại di truyền liên kết với các histon đã được acetyl hóa và tạo điều kiện cho quá trình phiên mã xuôi dòng MYC và các gen đột biến gây bệnh ung thư khác đã được xác thực. Một mô hình can thiệp RNA không đối xứng gồm 243 gen sửa đổi chất nhiễm sắc xác định được BRD4 là cần thiết để duy trì bệnh bạch cầu trong cá thể chuột MLL-AF9.[68] Các chất ức chế phân tử nhỏ mạnh mẽ và có chọn lọc của BRD4 liên kết các gen mục tiêu KMT2A-r và MYC đặc trưng điều hòa và đã chứng minh hoạt tính chống bạch cầu in vitro và in vivo bằng cách gây ra quá trình chết theo chương trình và biệt hóa trong các mô hình chuột, các dòng tế bào bệnh bạch cầu, và quan trọng nhất là trong một nhóm các tế bào KMT2A-r nhũ nhi nguyên phát.[68,69] Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn đầu ở người lớn mắc các khối u ác tính huyết học đã hoặc đang được tiến hành với chất ức chế bromodomain như OTX015 và CPI-0610.

Thử nghiệm pha 1 dùng OTX015 trên người lớn bị bệnh bạch cầu cấp, bao gồm cả 2 trường hợp KMT2A-r, cho thấy hoạt động như một tác nhân đơn độc.[70] Ngoài ra, đặc điểm của ALL có tái sắp xếp KMT2A là sự sinh ung ngoài gen im lặng của một bộ gen khác có chức năng ức chế khối u thông qua promoter vùng đảo CpG siêu methyl hóa.[71,72] Tăng mức độ siêu methyl hóa promoter tương quan với khả năng sống sót kém hơn trong Interfant-99.[72] Các tác nhân khử methyl như azacitidine, decitabine và zebularine ưu tiên giết các tế bào ALL KMT2A-r, và điều này tương quan với sự điều hòa của một số tế bào đã được xác định im lặng gen.[71-73] Siêu methyl hóa một số microRNA (miR), chẳng hạn như miR-152,

cũng đặc trưng cho ALL nhũ nhi KMT2A-r và có liên quan đến kết cục kém hơn.[74,75] Dựa trên những dữ liệu này, cũng như báo cáo nói trên về vai trò quan trọng của những thay đổi metyl hóa dưới dòng đối với tính kháng trị và tái phát trên ALL nhũ nhi KMT2A-r,[47] the COG (ClinicalTrials.gov NCT02828358) và JPLSG (Umin.ac.jp UMIN2927 5) đều đang tiến hành các thử nghiệm thí điểm kết hợp azacitidine với hóa trị liệu chủ lực của Interfant. Quá trình khử acetyl hóa các dấu ấn histone như H3K9/14 có liên quan đến sự im lặng của gen và có thể được điều chỉnh bằng chất ức chế acetyl hoá histone (HDAC). Bản đồ kết nối đã xác định các chất ức chế HDAC có khả năng đảo ngược cấu hình biểu hiện gen liên quan đến kháng hóa trị liệu ở trẻ em ALL tái phát và ở trẻ ALL nhũ nhi KMT2A-r.[77] Một số lượng lớn các loại thuốc được FDA thẩm định và phê duyệt trong điều trị các dòng tế bào ALL KMT2A-r ở trẻ nhũ nhi xác định chất ức chế HDAC romidepsin là có hiệu quả và hiệp đồng in vivo với cytarabine.[78] Cuối cùng, chất ức chế HDAC panobinostat được phát hiện có hiệu quả trong các mô hình xenograft của ALL KMT2A-r.[79]

Trong khi các tác nhân demethyl hoá và chất ức chế acetyl hoá histone (HDAC) được xem là liệu pháp triển vọng cho các trường hợp ALL nhũ nhi có tái sắp xếp KMT2A (KMT2A-r) kháng hoá trị liệu, một thử nghiệm ban đầu sử dụng decitabine và vorinostat kết hợp với hoá trị liệu tái tấn công ở trẻ em ALL tái phát cho kết quả biến chứng nhiễm trùng cao[80], vì vậy độ an toàn vẫn chưa được chứng minh.

Liệu pháp nhắm trúng đích vào sự tương tác vi môi trường.

Với những trường hợp lui bệnh và tái phát sớm gợi ý rằng các tế bào gốc ác tính leukemic (LSC) còn sống sót kháng với hoá trị liệu và có thể tái phát bạch cầu cấp. Trên những bệnh nhi ALL có tái sắp xếp KMT2A, sự tương tác giữa các LSC với vi môi trường chất nền tuỷ xương thông qua trục CXCR4/SDF-1 được cho là liên quan gián tiếp đến sự sống còn và sự kháng trị của bệnh nhi. Trên mô hình thí nghiệm của bệnh bạch cầu cấp lympho nhũ nhi có tái sắp xếp KMT2A, việc ức chế CXCR4 với plerixafor dẫn đến tăng rõ rệt hiệu quả của các chất ức chế FLT3 in vivo, gợi ý rằng liệu pháp nhắm trúng đích vào sự tương tác chất nền-tế bào bạch cầu ác tính bằng các chất ức chế CXCR4 được xem như một liệu pháp thay thế đầy hứa hẹn. Sự tăng điều hoà động của biểu hiện CXCR4 trên bề mặt của tế bào bạch cầu cấp (bao gồm cả trường hợp có tái sắp xếp KMT2A) trong việc đáp ứng với hóa trị liệu độc tế bào là có thể tăng sự đề kháng qua trung gian mô đệm này và xác định những bệnh nhân có sự ức chế CXCR4 có thể có hiệu quả.[82] Các nghiên cứu tiền lâm sàng tiếp theo đã chứng minh hiệu quả của chất ức chế CXCR4 phân tử nhỏ trong việc đảo ngược sự kháng hóa trị liệu, cả in vitro và in vivo[83,84], và những phát hiện này đã dẫn đến một thử nghiệm lâm sàng về plerixafor và hóa trị trong bệnh bạch cầu cấp tính ở trẻ em tái phát/kháng trị (ClinicalTrials.gov NCT01319864). Sự kết hợp này là an toàn nhưng ứng dụng vào lâm sàng còn hạn chế, mặc dù không có bệnh nhân ALL có tái sắp xếp KMT2A nào được đưa vào nghiên cứu.

Liệu pháp miễn dịch

FDA chấp thuận sử dụng blinatumomab[86] và tisagenlecleucel[87] đã tạo quan tâm đến liệu pháp miễn dịch cho các nhóm B-ALL nguy cơ cao, bao gồm ALL nhũ nhi có tái sắp xếp KMT2A. Một thử nghiệm ban đầu về Blinatumomab kết hợp với hóa trị liệu Interfant đã được bắt đầu bởi nhóm Interfant (Trialregister.nl NTR6359). Tuy nhiên, có một hạn chế tiềm ẩn là kháng nguyên CD19 không được biểu hiện đồng nhất trong bệnh bạch cầu có KMT2A-r. Các trường hợp có "chuyển loại" miễn dịch từ dấu ấn lympho CD19+ sang dấu ấn tuỷ CD19- đã được báo cáo với liệu pháp miễn dịch trúng đích CD19[88,89,90], và nghiên cứu thí nghiệm cho thấy sự hoạt hoá của tế bào gốc ác tính leukemic/tế bào đầu dòng ở nhóm trường hợp ALL có KMT2A-r với CD19-[91-93]. Mức độ biểu hiện CD22 thấp trong ALL có KMT2A-r cũng có thể hạn chế hoạt động của inotuzumab[94]. Một thách thức khác đối với kĩ thuật CAR T-cell ở trẻ nhũ nhi là sản xuất sản phẩm sử dụng tế bào T tự thân của trẻ. Gần đây, một kỹ thuật chỉnh sửa gen đã được sử dụng để đưa đồng thời cấu trúc CAR CD19 và phá vỡ các chất trung gian của quá trình đào thải dị nguyên (chuỗi alpha thụ thể tế bào T và CD52) vào các tế bào T của người hiến khỏe mạnh, tạo ra sản phẩm CAR-T chung "có sẵn". Đáng chú ý, hai bệnh nhân nhũ nhi ALL có KMT2A-r tái phát đã được điều trị và đạt được lui bệnh về mặt phân tử trước khi chuyển sang ghép tế bào gốc tạo máu[95]. Cuối cùng, sự thành công của liệu pháp miễn dịch đối với bệnh bạch cầu ở trẻ nhũ nhi sẽ phụ thuộc vào việc xác định đúng kháng nguyên (hoặc nhóm kháng nguyên) để nhắm trúng đích, vì như đã bàn luận, CD19 và CD22 có thể không phải là tối ưu.

Nhắm trúng đích con đường RAS

Đột biến NRAS và KRAS đã được tìm thấy ở 14% ALL nhũ nhi có KMT2A-r[96]. Như đã được tìm thấy trong các bệnh bạch cầu cấp tính khác, các đột biến RAS có xu hướng là dưới dòng và không ổn định giữa lúc chẩn đoán và tái phát, đặt ra câu hỏi liệu chúng được cho là tác nhân gây bệnh bạch cầu[97,98]. Tuy nhiên, một nhóm trong đó 70 bệnh nhân âm tính với đột biến RAS và 9 bệnh nhân dương tính cho thấy kết cục xấu hơn trong nhóm có đột biến RAS[96] và các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy vai trò tiềm năng của ức chế MEK như một chiến lược điều trị nhắm trúng đích[99,100]

III. KẾT LUẬN VÀ HƯỚNG ĐI TƯƠNG LAI

Bệnh bạch cầu ở trẻ em dưới 1 tuổi là một trong những tình huống lâm sàng khó nhất trong huyết học/ung bướu nhi khoa. Các phương pháp tiếp cận tiêu chuẩn (các khuyến nghị được đồng thuận tóm tắt trong Bảng 5) có thể chữa khỏi ở một số ít bệnh nhân và việc tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng về các phương pháp điều trị mới được khuyến cáo mạnh mẽ. Trong khi hầu hết các trường hợp thất bại trong điều trị là do tái phát, tỷ lệ tử vong liên quan đến việc điều trị và các tác động muộn gây giới hạn cuộc sống ở những trường hợp sống sót cũng là vấn đề. Những bước tiến gần đây liên quan đến đặc tính sinh học độc nhất của loại bệnh bạch cầu này đã và đang thúc đẩy sự phát triển của một hệ thống các chiến lược điều trị mới rằng các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành và có khả năng làm giảm tỷ lệ tái phát và độc tính liên quan đến điều trị. Sự hợp tác ngày càng tăng giữa các nhóm hợp tác quốc tế lớn sẽ đẩy nhanh từ thực nghiệm thành các kết quả tốt hơn.

Bảng 1. Danh pháp di truyền bệnh bạch cầu ở trẻ nhũ nhu

Gene name	Alias	Chromosome	Translocation	Fusion Protein	Alias
KMT2A	MLL	11q23	t(v;11q23)	Variable	
Fusion partners (selected)					
AFF1	AF4	4q21	t(4;11)(q21;q23)	KMT2A-AFF1	MLL-AF4
MLLT1	ENL	19p13.3	t(11;19)(q23;p13.3)	KMT2A-MLLT1	MLL-ENL
MLLT3	AF9	9p21	t(9;11)(p21;q23)	KMT2A-MLLT3	MLL-AF9
MLLT10	AF10	10p12	t(10;11)(p12;q23)	KMT2A-MLLT10	MLL-AF10
ELL	-	19p13.1	t(11;19)(q23;p13.1)	KMT2A-ELL	MLL-ELL

v = variable chromosomes

Bảng 2. Phân tầng nguy cơ của ALL nhũ nhi

	Interfant	COG	JPLSG	Approximate EFS
High Risk	KMT2A-r *and* Age <6 months *and* WBC ≥ 300,000/uL	KMT2A-r *and* Age <3 months	KMT2A-r *and* (Age <6 months *or* CNS leukemia)	20%
Intermediate Risk	KMT2A-r *and* Not High Risk	KMT2A-r *and* Not High Risk	KMT2A-r *and* Not High Risk	50%
Low Risk	wt-KMT2A	wt-KMT2A	wt-KMT2A	75%

Bảng 3. Cách tiếp cận sau tấn công cho ALL nhũ nhi trong 3 nhóm cộng tác lớn trong các thử nghiệm gần đây nhất

	Interfant	COG	JPLSG
Trial	Interfant-06	AALL0631	MLL-10
Randomized post-induction intervention	Protocol IB vs. ADE/MAE	+/- lestaurtinib (FLT3 TKI)	None (single arm)
HSCT	All high risk, plus MRD+ after MARMA	None	All high risk

MRD: minimal residual disease; TKI: tyrosine kinase inhibitor

Protocol IB consolidation: cyclophosphamide 1000 mg/m2 days 1 and 29, cytarabine 75 mg/m2 days 3-6, 10-13, 17-20, 24-27, 6- mercaptopurine 60 mg/m2 days 1-28 consolidation;

ADE/MAE consolidation: cytarabine 100 mg/m2 every 12 hours days 1-10, daunorubicin 50 mg/m2 days 1, 3 and 5, etoposide 100 mg/m2 days 1-5 / mitoxantrone 12 mg/m2 days 1, 3 and 5, cytarabine 100 mg/m2 every 12 hours days 1-10, etoposide 100 mg/m2 days 1-5;

MARMA: methotrexate 5000 mg/m2 days 1 and 8; 6-mercaptopurine 25 mg/m2 days 1-14; cytarabine 3000 mg/m2 every 12 hours days 15, 16, 22 and 23; PEG asparaginase 2500 IU/m2 day 23.

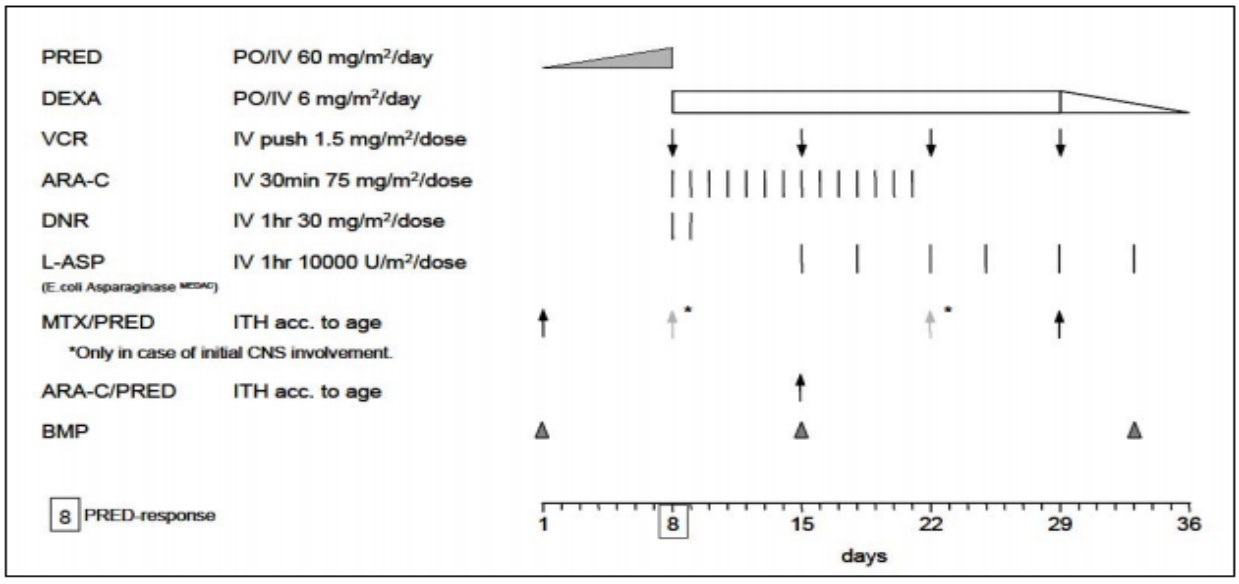
Bảng 5: Tóm tắt các chiến lược điều trị được đồng thuận đề xuất cho các phân nhóm bệnh bạch cầu nhũ nhi

Infant ALL		
Risk Group	Defined on the basis of…	Recommended Treatment Approach
High Risk	KMT2A-r, younger age, late MRD clearance	Interfant induction, then intensive chemotherapy consolidation, then strongly consider HSCT (prefer non-TBI based, prefer age at HSCT at least 6 months); continued consolidation and maintenance if HSCT unavailable
Intermediate Risk	KMT2A-r, older age, early MRD clearance	Interfant induction, then intensive chemotherapy consolidation and maintenance
Low Risk	wt-KMT2A	Interfant induction, then identical approach as pediatric ALL (risk-stratified chemotherapy based on genetics and MRD response)

Infant AML	Identical approach as pediatric AML (intensive chemotherapy/gemtuzumab induction, then risk-based consolidation with chemotherapy/gemtuzumab for low risk and HSCT for high risk)

MRD: minimal residual disease; HSCT: hematopoietic stem cell transplant; TBI: total body irradiation

Hình 1 và chú thích



Hình 1: Điều trị tấn công trên bạch cấp dòng lympho trẻ em dưới 1 tuổi, đang được được ba nhóm hợp tác sử dụng (Interfant, COG and JPLSG). PRED = prednisone; DEXA = dexamethasone; VCR = vincristine; ARA-C = cytarabine; DNR = daunorubicin; MTX = methotrexate; ITH = intrathecal; BMP = bone marrow procedure

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al**. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. 2013:April 2013.
2. **Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, et al.** Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. Blood. 2006;108(2):441-451.
3. **Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al**. Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. Leukemia. 2012;26(4):654-661.
4. **Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al**. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. Lancet. 2007;370(9583):240-250.
5. **Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al.** Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol. 2012;30(14):1663-1669.
6. **Pui CH, Campana D, Pei D, et al.** Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med. 2009;360(26):2730-2741.
7. **Behm FG, Raimondi SC, Frestedt JL, et al.** Rearrangement of the MLL gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age. Blood. 1996;87(7):2870-2877.
8. **Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, et al.** Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. J Clin Oncol. 2010;28(16):2674-2681.
9. **Meyer C, Burmeister T, Groger D, et al.** The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. Leukemia. 2018;32(2):273-284.
10. **Gale KB, Ford AM, Repp R, et al.** Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(25):13950-13954.
11. **Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME, et al**. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. Nature. 1993;363(6427):358-360.
12. **Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, et al.** Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. Cancer Res. 2001;61(6):2542-2546.
13. **Spector LG, Xie Y, Robison LL, et al.** Maternal diet and infant leukemia: the DNA topoisomerase II inhibitor hypothesis: a report from the children's oncology group. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(3):651-655.
14. **Strick R, Strissel PL, Borgers S, Smith SL, Rowley JD.** Dietary bioflavonoids induce cleavage in the MLL gene and may contribute to infant leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(9):4790-4795.
15. **Smith MT, Wang Y, Skibola CF, et al.** Low NAD(P)H:quinone oxidoreductase activity is associated with increased risk of leukemia with MLL translocations in infants and children. Blood. 2002;100(13):4590-4593.
16. **Wiemels JL, Smith RN,** Taylor GM, Eden OB, Alexander FE, Greaves MF. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood

acute leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(7):4004-4009.

17. **Ross JA, Linabery AM, Blommer CN, et al.** Genetic variants modify susceptibility to leukemia in infants: a Children's Oncology Group report. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(1):31- 34.
18. **Valentine MC, Linabery AM,** Chasnoff S, et al. Excess congenital non-synonymous variation in leukemia-associated genes in MLL- infant leukemia: a Children's Oncology Group report. Leukemia. 2014;28(6):1235-1241.
19. **Basso G, Rondelli R, Covezzoli A, Putti M.** The role of immunophenotype in acute lymphoblastic leukemia of infant age. Leuk Lymphoma. 1994;15(1-2):51-60.
20. **Cooper TM, Ries RE, Alonzo TA, et al.** Revised Risk Stratification Criteria for Children with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. Blood. 2017;130:407.
21. **Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, et al**. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. Blood. 2009;114(12):2489-2496.
22. **Tomizawa D, Koh K, Sato T, et al.** Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. Leukemia. 2007;21(11):2258-2263.
23. **Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, et al**. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. J Clin Oncol. 2014;32(27):3021-3032.
24. **Guest EM, Aplenc R, Sung L, et al. Gemtuzumab** ozogamicin in infants with AML: results from the Children's Oncology Group trials AAML03P1 and AAML0531. Blood. 2017;130(7):943- 945.
25. **Hitzler JK and Zipursky A**. Origins of leukaemia in children with Down syndrome. Nature Reviews Cancer. 2005;5(1):11-20.
26. **de Rooij JD, Branstetter C, Ma J, et al**. Pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia is characterized by distinct genomic subsets with varying outcomes. Nat Genet. 2017;49(3):451-456.
27. **Salzer WL, Jones TL, Devidas M, et al.** Decreased induction morbidity and mortality following modification to induction therapy in infants with acute lymphoblastic leukemia enrolled on AALL0631: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(3):414-418.
28. **Lorenzo P, Moorman A, Pieters R, et al.** Cytogenetics and outcome of infants with acute lymphoblastic leukemia and absence of MLL rearrangements. Leukemia. 2014;28(2):428-430.
29. **Linden M, Boer J, Schneider P, et al.** Clinical and molecular genetic characterization of wildtype MLL infant acute lymphoblastic leukemia identifies few recurrent abnormalities. Haematologica. 2016;101(3):e99.
30. **Hempel G, Relling MV, de Rossi G, et al.** Pharmacokinetics of daunorubicin and daunorubicinol in infants with leukemia treated in the interfant 99 protocol. Pediatric blood & cancer. 2010;54(3):355-360.

31. Lonnerholm G, Valsecchi MG, De Lorenzo P, et al. Pharmacokinetics of high-dose methotrexate in infants treated for acute lymphoblastic leukemia. Pediatric Blood & Cancer. 2009;52(5):596-601.

32. Gibson BE, Webb DK, Howman AJ, De Graaf SS, Harrison CJ, Wheatley K. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. Br J Haematol. 2011;155(3):366-376.

33. Sison EA and Brown P. Does hematopoietic stem cell transplantation benefit infants with acute leukemia? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:601-604.

34. Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)- rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. Blood. 2010;116(15):2644-2650.

35. Van der Velden, V H J, Corral L, Valsecchi MG, et al. Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. Leukemia. 2009;23(6):1073-1079.

36. Stam R, Boer M, Meijerink J, et al. Differential mRNA expression of Ara-C-metabolizing enzymes explains Ara-C sensitivity in MLL gene-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2003;101(4):1270-1276.

37. Stumpel DJ, Schneider P, Pieters R, Stam RW. The potential of clofarabine in MLLrearranged infant acute lymphoblastic leukaemia. Eur J Cancer. 2015;51(14):2008-2021.

38. Ramakers-van Woerden NL, Beverloo HB, Veerman AJ, et al. In vitro drug-resistance profile in infant acute lymphoblastic leukemia in relation to age, MLL rearrangements and immunophenotype. Leukemia. 2004;18(3):521-529.

39. Palle J, Frost BM, Forestier E, et al. Cellular drug sensitivity in MLL-rearranged childhood acute leukaemia is correlated to partner genes and cell lineage. Br J Haematol. 2005;129(2):189-198.

40. Zwaan CM, Kaspers GJ, Pieters R, et al. Cellular drug resistance in childhood acute myeloid leukemia is related to chromosomal abnormalities. Blood. 2002;100(9):3352-3360.

41. Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, et al. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: A report from the Japan Infant Leukemia Study Group. Pediatr Blood Cancer. 2009;52(7):808-813.

42. E M C Driessen, P De Lorenzo, M Campbell, et al. Outcome of relapsed infant acute lymphoblastic leukemia treated on the interfant-99 protocol. Leukemia. 2016;30(5):1184-1187. 43. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. Nature. 2007;446(7137):758-764.

44. Andersson A, Ma J, Wang J, et al. The landscape of somatic mutations in infant MLLrearranged acute lymphoblastic leukemias. Nature Genetics. 2015;47(4):192.

45. M Bardini, M Galbiati, A Lettieri, et al. Implementation of array based whole-genome highresolution technologies confirms the absence of secondary copy-number alterations in MLLAF4-positive

infant ALL patients. Leukemia. 2011;25(1):175-178.

46. Dobbins SE, Sherborne AL, Ma YP, et al. The silent mutational landscape of infant MLL-AF4 pro-B acute lymphoblastic leukemia. Genes Chromosomes Cancer. 2013;52(10):954-960.

47. Kostadinov R, Scharpf R, Brown P. Identifying Subclonal Epigenetic Changes Driving Chemoresistance in Infant MLL-r Acute Lymphoblastic Leukemias. Blood. 2015;126(23):809.

48. Kang H, Wilson CS, Harvey RC, et al. Gene expression profiles predictive of outcome and age in infant acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. Blood. 2012;119(8):1872-1881.

49. Stam RW, Schneider P, Hagelstein JA, et al. Gene expression profiling-based dissection of MLL translocated and MLL germline acute lymphoblastic leukemia in infants. Blood. 2010;115(14):2835-2844.

50. Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB, et al. MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. Nat Genet. 2002;30(1):41-47.

51. Armstrong SA, Kung AL, Mabon ME, et al. Inhibition of FLT3 in MLL. Validation of a therapeutic target identified by gene expression based classification. Cancer Cell. 2003;3(2):173-183.

52. Taketani T, Taki T, Sugita K, et al. FLT3 mutations in the activation loop of tyrosine kinase domain are frequently found in infant ALL with MLL rearrangements and pediatric ALL with hyperdiploidy. Blood. 2004;103(3):1085-1088.

53. Brown P, Levis M, Shurtleff S, Campana D, Downing J, Small D. FLT3 inhibition selectively kills childhood acute lymphoblastic leukemia cells with high levels of FLT3 expression. Blood. 2005;105(2):812-820.

54. Brown P, Levis M, McIntyre E, Griesemer M, Small D. Combinations of the FLT3 inhibitor CEP-701 and chemotherapy synergistically kill infant and childhood MLL-rearranged ALL cells in a sequence-dependent manner. Leukemia. 2006;20(8):1368-1376.

55. Stam RW, den Boer ML, Schneider P, et al. Targeting FLT3 in primary MLL-generearranged infant acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2005;106(7):2484-2490.

56. Chillon MC, Gomez-Casares M, Lopez-Jorge C, et al. Prognostic significance of FLT3 mutational status and expression levels in MLL-AF4+ and MLL-germline acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2012;26(11):2360-2366.

57. Stam RW, Schneider P, de Lorenzo P, Valsecchi MG, den Boer ML, Pieters R. Prognostic significance of high-level FLT3 expression in MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2007;110(7):2774-2775.

58. Brown P, Kairalla J, Wang C, et al. SIOP 2016 Scientific Programme+Index. Pediatric Blood & Cancer. 2016;63(Supplement S3):S7.

59. Bardini M, Spinelli R, Bungaro S, et al. DNA copy-number abnormalities do not occur in infant ALL with t(4; 11)/MLL-AF4. Leukemia. 2010;24(1):169-176.

60. Chen L, Deshpande AJ, Banka D, et al. Abrogation of MLL-AF10 and CALM-AF10-mediated transformation through genetic inactivation or pharmacological inhibition of the H3K79 methyltransferase Dot1l. Leukemia. 2013;27(4):813-822.

61. Bernt KM, Zhu N, Sinha AU, et al. MLL-rearranged leukemia is dependent on aberrant H3K79 methylation by DOT1L. Cancer Cell. 2011;20(1):66-78.

62. Nguyen AT, Taranova O, He J, Zhang Y. DOT1L, the H3K79 methyltransferase, is required for MLL-AF9-mediated leukemogenesis. Blood. 2011;117(25):6912-6922.

63. Deshpande AJ, Chen L, Fazio M, et al. Leukemic transformation by the MLL-AF6 fusion oncogene requires the H3K79 methyltransferase Dot1l. Blood. 2013;121(13):2533-2541.

64. Daigle SR, Olhava EJ, Therkelsen CA, et al. Potent inhibition of DOT1L as treatment of MLL-fusion leukemia. Blood. 2013;122(6):1017-1025.

65. Daigle SR, Olhava EJ, Therkelsen CA, et al. Selective killing of mixed lineage leukemia cells by a potent small-molecule DOT1L inhibitor. Cancer Cell. 2011;20(1):53-65. From www.bloodjournal.org by guest on November 21, 2018. For personal use only. 29

66. Stein EM, Garcia-Manero G, Rizzieri DA, et al. The DOT1L Inhibitor EPZ-5676: Safety and Activity in Relapsed/Refractory Patients with MLL-Rearranged Leukemia. Blood. 2014;124(21):387.

67. Shukla N, O'Brien MM, Silverman LB, et al. Preliminary Report of the Phase 1 Study of the DOT1L Inhibitor, Pinometostat, EPZ-5676, in Children with Relapsed or Refractory MLL-r Acute Leukemia: Safety, Exposure and Target Inhibition. Blood. 2015;126(23):3792.

68. Zuber J, Shi J, Wang E, et al. RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia. Nature. 2011;478(7370):524-528.

69. Dawson MA, Prinjha RK, Dittmann A, et al. Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia. Nature. 2011;478(7370):529-533.

70. Berthon C, Raffoux E, Thomas X, et al. Bromodomain inhibitor OTX015 in patients with acute leukaemia: a dose-escalation, phase 1 study. The Lancet Haematology. 2016;3(4):e195.

71. Schafer E, Irizarry R, Negi S, et al. Promoter hypermethylation in MLL-r infant acute lymphoblastic leukemia: biology and therapeutic targeting. Blood. 2010;115(23):4798-4809.

72. Stumpel DJ, Schneider P, van Roon EH, et al. Specific promoter methylation identifies different subgroups of MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia, influences clinical outcome, and provides therapeutic options. Blood. 2009;114(27):5490-5498.

73. Stumpel, Dominique J P M, Schneider P, van Roon, Eddy H J, Pieters R, Stam RW. Absence of global hypomethylation in promoter hypermethylated Mixed Lineage Leukaemiarearranged infant acute lymphoblastic leukaemia. European Journal of Cancer. 2013;49(1):175- 184.

74. Stumpel DJ, Schotte D, Lange-Turenhout E, et al. Hypermethylation of specific microRNA genes in MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia: major matters at a micro scale. Leukemia. 2011;25(3):429-439.

75. Nishi M, Eguchi-Ishimae M, Wu Z, et al. Suppression of the let-7b microRNA pathway by DNA hypermethylation in infant acute lymphoblastic leukemia with

MLL gene rearrangements. Leukemia. 2013;27(2):389-397.

76. Bhatla T, Wang J, Morrison DJ, et al. Epigenetic reprogramming reverses the relapsespecific gene expression signature and restores chemosensitivity in childhood B-lymphoblastic leukemia. Blood. 2012;119(22):5201-5210.

77. Stumpel DJ, Schneider P, Seslija L, et al. Connectivity mapping identifies HDAC inhibitors for the treatment of t(4;11)-positive infant acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2012;26(4):682-692.

78. Cruickshank MN, Ford J, Cheung LC, et al. Systematic chemical and molecular profiling of MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia reveals efficacy of romidepsin. Leukemia. 2017;31(1):40-50. From www.bloodjournal.org by guest on November 21, 2018. For personal use only. 30

79. Garrido Castro P, van Roon, E H J, Pinhancos SS, et al. The HDAC inhibitor panobinostat (LBH589) exerts in vivo anti-leukaemic activity against MLL-rearranged acute lymphoblastic leukaemia and involves the RNF20/RNF40/WAC-H2B ubiquitination axis. Leukemia. 2018;32(2):323-331.

80. Burke MJ, Brown P, Gore L, et al. Invasive Candida Infections in Pediatric Patients Treated on the Pilot Study of Decitabine and Vorinostat with Chemotherapy for Relapsed ALL: A Report from the Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Consortium. Blood. 2014;124(21):3650.

81. Sison EA, Rau RE, McIntyre E, Li L, Small D, Brown P. MLL-rearranged acute lymphoblastic leukaemia stem cell interactions with bone marrow stroma promote survival and therapeutic resistance that can be overcome with CXCR4 antagonism. Br J Haematol. 2013;160(6):785- 797.

82. Sison EA, McIntyre E, Magoon D, Brown P. Dynamic chemotherapy-induced upregulation of CXCR4 expression: a mechanism of therapeutic resistance in pediatric AML. Mol Cancer Res. 2013;11(9):1004-1016.

83. Sison EA, Magoon D, Li L, et al. Plerixafor as a chemosensitizing agent in pediatric acute lymphoblastic leukemia: efficacy and potential mechanisms of resistance to CXCR4 inhibition. Oncotarget. 2014;5(19):8947-8958.

84. Sison EA, Magoon D, Li L, et al. POL5551, a novel and potent CXCR4 antagonist, enhances sensitivity to chemotherapy in pediatric ALL. Oncotarget. 2015;6(31):30902-30918.

85. Cooper TM, Sison EAR, Baker SD, et al. A phase 1 study of the CXCR4 antagonist plerixafor in combination with high-dose cytarabine and etoposide in children with relapsed or refractory acute leukemias or myelodysplastic syndrome: A Pediatric Oncology Experimental Therapeutics Investigators' Consortium study (POE 10-03). Pediatr Blood Cancer. 2017;64(8):10.1002/pbc.26414. Epub 2017 Apr 14.

86. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2016;34(36):4381-4389.

87. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic

Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):439-448.

88. **Rayes A, McMasters RL, O'Brien MM.** Lineage Switch in MLL-Rearranged Infant Leukemia Following CD19-Directed Therapy. Pediatr Blood Cancer. 2016;63(6):1113-1115.
89. **Mejstrikova E, Hrusak O, Borowitz MJ, et al**. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment. Blood Cancer J. 2017;7(12):x.
90. **Gardner R, Wu D, Cherian S, et al**. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. Blood. 2016;127(20):2406-2410. From www.bloodjournal.org by guest on November 21, 2018. For personal use only. 31
91. **Aoki Y, Watanabe T, Saito Y, et al.** Identification of CD34+ and CD34- leukemia-initiating cells in MLL-rearranged human acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;125(6):967-980.
92. **le Viseur C, Hotfilder M, Bomken S, et al**. In childhood acute lymphoblastic leukemia, blasts at different stages of immunophenotypic maturation have stem cell properties. Cancer Cell. 2008;14(1):47-58.
93. **Cox CV, Evely RS, Oakhill A, Pamphilon DH, Goulden NJ, Blair A.** Characterization of acute lymphoblastic leukemia progenitor cells. Blood. 2004;104(9):2919-2925.
94. **Shah NN, Stevenson MS, Yuan CM, et al.** Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(6):964-969.
95. **Qasim W, Zhan H,** Samarasinghe S, et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. Sci Transl Med. 2017;9(374):10.1126/scitranslmed.aaj2013.
96. **Driessen EM, van Roon EH,** Spijkers-Hagelstein JA, et al. Frequencies and prognostic impact of RAS mutations in MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants. Haematologica. 2013;98(6):937-944.
97. **Emerenciano M, Barbosa Tda C, de Almeida Lopes B, Meyer C,** Marschalek R, Pombo-deOliveira MS. Subclonality and prenatal origin of RAS mutations in KMT2A (MLL)-rearranged infant acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2015;170(2):268-271.
98. **Trentin L, Bresolin S, Giarin E, et al.** Deciphering KRAS and NRAS mutated clone dynamics in MLL-AF4 paediatric leukaemia by ultra deep sequencing analysis. Sci Rep. 2016;6:34449.
99. **Kerstjens M, Driessen EM,** Willekes M, et al. MEK inhibition is a promising therapeutic strategy for MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia patients carrying RAS mutations. Oncotarget. 2017;8(9):14835-14846.
100. **Kerstjens M, Pinhancos SS, Garrido Castro P, et al.** Trametinib inhibits RAS-mutant MLLrearranged acute lymphoblastic leukemia at specific niche sites and reduces ERK phosphorylation in vivo. Haematologica. 2018.

PHẦN III: HUYẾT HỌC CẬN LÂM SÀNG

TOÁN ĐỒ CHẨN ĐOÁN THIẾU MÁU THIẾU SẮT Ở TRẺ EM CÓ HỒNG CẦU NHỎ

Nguyễn Minh Tuấn, Trần Anh Huấn, Trần Ngọc Kim Anh, Bùi Thị Thúy Hằng, Mã Phương Hạnh, Phan Nguyễn Liên Anh, Lương Thị Xuân Khánh, Nguyễn Thị Minh Tâm, Cao Trần Thu Cúc, Nguyễn Thùy Dương(*)

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thiếu máu thiếu sắt là bệnh lý thiếu máu thường gặp nhất ở trẻ em.

Mục tiêu: Xác định các yếu tố liên quan đến thiếu máu thiếu sắt ở trẻ có hồng cầu nhỏ và xây dựng toán đồ dựa trên các dấu hiệu đơn giản để ứng dụng trên lâm sàng chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt ở trẻ em.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang ở trẻ 1-16 tuổi có hồng cầu nhỏ tại bệnh viện Nhi Đồng 1 được làm xét nghiệm thường quy trong chẩn đoán nguyên nhân hồng cầu nhỏ gồm tổng phân tích tế bào máu, ferritin, điện di hemoglobin. Thời gian nghiên cứu từ 1/2018-6/2018.

Kết quả:Có 120 trẻ hồng cầu nhỏ do thiếu máu thiếu sắt và 117 trẻ hồng cầu nhỏ không do thiếu sắt. Không có sự khác biệt về giới tính, tiền căn lúc sinh (sinh non/sinh đa thai), tiền căn gia đình có người thiếu máu, tiền căn bệnh mạn tính, dấu hiệu vàng mắt, lách to giữa nhóm thiếu máu thiếu sắt và không thiếu máu thiếu sắt. Tuổi trung bình của nhóm thiếu máu thiếu sắt là 5,3±3,2 (tuổi) và của nhóm không thiếu sắt là 6,7±2,1 (tuổi) (p=0,015). Tỉ lệ suy dinh dưỡng, chế độ ăn thiếu của nhóm hồng cầu nhỏ do thiếu sắt là 15,8% và 62,5% so với của nhóm không do thiếu sắt là 10,3% và 32,5% theo thứ tự (p=0,036 và <0,001). Nồng độ hemoglobin của nhóm hồng cầu nhỏ do thiếu sắt là 7,9±2,3 g/dl và của nhóm không do thiếu sắt là 8,4±1,5 g/dl (p=0,032). Thể tích trung bình của hồng cầu và số lượng tiểu cầu của nhóm hồng cầu nhỏ do thiếu sắt là 59,3±10,8 fl và 583.000±309.000/mm^3 còn của nhóm không do thiếu sắt là 65,3±8,9 fl và 292.000±158.000/mm^3 (p<0,001 và p=0,014 theo thứ tự). Hồi quy logistic đa biến xác định yếu tố liên quan đến thiếu máu thiếu sắt ở trẻ có hồng cầu nhỏ là nồng độ hemoglobin, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng tiểu cầu và chế độ ăn. Toán đồ dựa trên 4 yếu tố này với ngưỡng cắt 0,5 có độ nhạy là 91% và độ đặc hiệu là 94% trong chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt ở trẻ có hồng cầu nhỏ.

Kết luận: Các yếu tố liên quan đến thiếu máu thiếu sắt ở trẻ có hồng cầu nhỏ là nồng độ hemoglobin, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng tiểu cầu và chế độ ăn. Toán đồ xây dựng từ 4 yếu tố này dễ ứng dụng trên lâm sàng và có độ nhạy, độ đặc hiệu cao để chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt ở trẻ em có hồng cầu nhỏ.

Từ khoá: Thiếu máu thiếu sắt, hồng cầu nhỏ, trẻ em, toán đồ

(*)Bệnh viện Nhi Đồng 1
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Tuấn
Email: tuanm@nhidong.org.vn
Ngày nhận bài: 01/7/2020
Ngày phản biện khoa học: 15/8/2020
Ngày duyệt bài: 15/9/2020

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A NOMOGRAM TO DIAGNOSE IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN WITH MICROCYTOSIS

Introduction: Iron deficiency anemia is the most common cause of anemia in children.

Objective: Identify factors associated with iron deficiency anemia in children with microcytosis and develop a nomogram with simple parameters for easy application in diagnosis of iron deficiency anemia in children.

Method: A cross sectional study in children aged 1-16 years with microcytosis and routine diagsnotic workup laboratory tests including CBCs, ferritin and hemoglobin electrophoresis was conducted at the Children's Hospital 1 from Jan to Jun 2018.

Results: There were 120 patients with microcytosis due to iron deficiency anemia and 117 patients with microcytosis not due to iron deficiency. There was no difference in sex, history of birth (premature birth/multiple birth), family history of anemia, history of chronic disease, yellowing of the eyes, splenomegaly between iron-deficiency anemia and non-iron-deficiency anemia group. The mean age of the iron-deficiency anemia group was 5.3±3.2 (years) and the non-iron-deficiency group was 6.7±2.1 (years) (p = 0.015). Malnutrition and poor diet accounted for 15.8% and 62.5% in patients with microcytosis due to iron deficiency compared to for 10.3% and 32.5% in non-iron-deficiency group (p = 0.036 and <0,001 respectively). The hemoglobin concentration in the iron-deficiency group was 7.9±2.3 g/dl and in the non-iron deficiency group was 8.4±1.5 g/dl (p = 0.032). The mean corpuscular volume and platelet count in patients with microcytosis due to iron deficiency were 59.3±10.8 fl and 583,000±309,000/mm^3 and in the non-iron-deficiency group were 65.3±8.9 fl and 292,000±158,000/mm^3 (p <0.001 and p = 0.014 respectively). Multivariate logistic regression identified the factors associated with iron deficiency anemia in children with microcytosisare hemoglobin concentration, mean corpuscular volume, platelet count and diet. The nomogram based on these 4 parameters with cut-off threshold of 0.5 has a sensitivity of 91% and a specificity of 94% in the diagnosis of iron-deficiency anemia in children with microcytosis.

Conclusions: Factors associated with iron deficiency anemia in children with microcytosis are hemoglobin concentration, mean corpuscular volume, platelet count and diet. The nomogramdeveloped from these 4 parameters are easy to apply clinically and has high sensitivity and specificity to diagnose iron deficiency anemia in children with microcytosis.

***Key words*:** Iron deficiency anemia, microcytosis, children, nomogram

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu thiếu sắt là nguyên nhân của thiếu máu hồng cầu nhỏ thường gặp nhất và cũng là nguyên nhân thiếu máu hàng đầu ở trẻ em[1]. Thiếu máu thiếu sắt là một trong những vấn đề quan trọng về sức khỏe cộng đồng, đặc biệt là ở các quốc gia đang phát triển trong đó có Việt Nam. Thiếu máu thiếu sắt không chỉ ảnh hưởng đến phát triển thể chất và tâm thần ở trẻ em mà còn có thể tác động đến các hệ cơ quan khác như tim mạch, tiêu hóa, miễn dịch…

Việt Nam cũng là quốc gia Đông Nam Á nằm trong khu vực dịch tễ lưu hành của gen bệnh thalassemia, bệnh lý thiếu máu tán huyết di truyền thường gặp nhất. Thalassemia cũng có đặc điểm hồng cầu nhỏ và những trường hợp thể ẩn phải dựa trên kết quả xét nghiệm điện di hemoglobin, ferritin, thậm chí đôi khi là xét nghiệm sinh học phân tử mới chẩn đoán xác định. Việc điều trị thiếu máu thiếu sắt hoàn toàn đơn giản bằng

chế độ ăn và bổ sung sắt. Ngược lại, thalassemia cần điều trị dựa trên truyền hồng cầu lắng và thải sắt tùy theo mức độ nặng của bệnh.

Đã có những nghiên cứu trong nước và trên thế giới về chẩn đoán phân biệt giữa thiếu máu thiếu sắt và thalassemia. Tuy nhiên các nghiên cứu này đều dựa trên các chỉ số của hồng cầu mà không kết hợp với các yếu tố lâm sàng hoặc những thành phần khác của tế bào máu để phân biệt thiếu máu thiếu sắt với những nguyên nhân khác.

Vì những lý do nêu trên, câu hỏi và mục tiêu nghiên cứu của chúng tôi là xác định các yếu tố liên quan đến thiếu máu thiếu sắt ở trẻ có hồng cầu nhỏ. Nghiên cứu sẽ giúp chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt trên những trẻ em có kết quả xét nghiệm hồng cầu nhỏ, đặc biệt hữu ích khi việc xét nghiệm điện di hemoglobin và định lượng ferritin không phải lúc nào cũng có thể thực hiện ở tất cả các cơ sở y tế trong điều kiện nguồn lực hạn chế.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang ở trẻ 1-16 tuổi có hồng cầu nhỏ tại bệnh viện Nhi Đồng 1 được làm xét nghiệm thường quy trong chẩn đoán nguyên nhân hồng cầu nhỏ gồm tổng phân tích tế bào máu, ferritin, điện di hemoglobin. Thời gian nghiên cứu từ 1/2018-6/2018.

Tiêu chuẩn xác định hồng cầu nhỏ khi thể tích trung bình hồng cầu dưới 2 độ lệch chuẩn của giá trị bình thường theo tuổi [2]. Chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt khi bệnh nhân thiếu máu kèm ferritin dưới 30 ng/ml và điện di hemoglobin bình thường.Chế độ ăn phù hợp hay thiếu (số lượng và/hoặc chất lượng)được đánh giá theo nhận xét của bác sĩ dựa trên so sánh với nhu cầu theo lứa tuổi.

Kết quả được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn đối với biến liên tục có phân bố bình thường. So sánh trung bình giữa hai nhóm bằng t-test không bắt cặp. Biến định tính được trình bày dưới dạng phần trăm và so sánh giữa hai nhóm bằng phép kiểm chi bình phương.

Hồi quy logistic được sử dụng để xây dựng mô hình chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt. Đánh giá hiệu quả của mô hình dựa vào diện tích dưới đường cong ROC (AUC), độ nhạy, độ đặc hiệu. Điểm cắt để chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt được chọn ở mức khi nguy cơ dự đoán ≥50%. Một toán đồ được chuyển đổi từ mô hình chẩn đoán để giúp bác sĩ lâm sàng dễ ứng dụng trong thực hành khi thăm khám bệnh nhân.

Kết quả được xử lý bằng STATA 12.0 với $p \leq 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có tất cả 120 trẻ hồng cầu nhỏ do thiếu máu thiếu sắt và 117 trẻ hồng cầu nhỏ không do thiếu sắt có đủ các dữ liệu để đưa vào phân tích. Đặc điểm của các bệnh nhân được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của các bệnh nhân

	Thiếu máu hồng cầu nhỏ do thiếu sắt (n=120)	**Thiếu máu hồng cầu nhỏ không do thiếu sắt (n=117)**		
		Toàn bộ (n=117)	**Thalassemia (n=109)**	**Khác * (n=8)**
Đặc điểm dân số học				
Tuổi (năm)	5,3±3,2	6,7±2,1	6,6±2,8	6,9±1,8
Giới-Nam (n, %)	68 (56,7)	61 (52,1)	57 (52,2)	4 (50,0)
Đặc điểm tiền sử, LS, CLS				
Tiền căn sinh non, sinh đa thai (n, %)	8 (6,6)	7 (6,0)	7 (6,4)	0 (0)
Tiền căn bệnh mạn tính (n, %)	9(7,5)	6 (5,1)	5 (4,6)	1 (12,5)
Tiền căn gia đình có người thiếu máu (n, %)	10 (8,3)	14 (12,0)	13 (11,9)	1 (12,5)
Chế độ ăn thiếu(n, %)	75 (62,5)	38 (32,5)	36 (33,0)	2 (25,0)
Suy dinh dưỡng (n, %)	19 (15,8)	12 (10,3)	11 (10,1)	1 (12,5)
Vàng mắt (n, %)	3 (2,5)	5 (4,3)	5 (4,6)	0 (0)
Lách to (n, %)	4 (3,3)	6 (5,1)	6 (5,5)	0 (0)
Hb (g/dl)	7,9±2,3	8,4±1,5	8,3±1,4	8,5±1,7
MCV (fl)	59,3±10,8	65,3±8,9	64,8±8,3	66,1±9,7
Tiểu cầu (x 10.000/mm^3)	58,3±30,9	29,2±15,8	28,8±15,1	29,6±16,2

Tất cả các xét nghiệm được thực hiện tại thời điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu.
(*): Nhóm khác gồm 3 trường hợp vừa thalassemia kèm thiếu máu thiếu sắt, 5 trường hợp không đủ kết luận nguyên nhân hồng cầu nhỏ (điện di hemoglobin và ferritin bình thường).
Hb: hemoglobin; MCV: thể tích trung bình của hồng cầu.

Trong phân tích đơn biến,có sự khác biệt về tuổi, tỉ lệ chế độ ăn thiếu (không đạt dinh dưỡng), tỉ lệ suy dinh dưỡng, nồng độ hemoglobin, thể tích trung bình hồng cầu (MCV) và số lượng tiểu cầu ở nhóm hồng cầu nhỏ do thiếu sắt và không do thiếu sắt (Bảng 2). Tuổi trung bình của nhóm hồng cầu nhỏ do thiếu máu thiếu sắt là 5,3±3,2 (tuổi) và của nhóm không thiếu sắt là 6,7±2,1 (tuổi) (p=0,015). Tỉ lệ chế độ ăn thiếu của nhóm hồng cầu nhỏ do thiếu sắt là 62,5% và của nhóm không do thiếu sắt là 32,5% (p<0,001). Tỉ lệ suy dinh dưỡng của nhóm hồng cầu nhỏ do thiếu sắt là 15,8% và của nhóm không do thiếu sắt là 10,3% (p=0,036). Nồng độ hemoglobin của nhóm hồng cầu nhỏ do thiếu sắt là 7,9±2,3 g/dl và của nhóm không do thiếu sắt là 8,4±1,5 g/dl (p=0,032). Thể tích trung bình của hồng cầu và số lượng tiểu cầu của nhóm hồng cầu nhỏ do thiếu sắt là 59,3±10,8 fl và 583.000±309.000/mm^3 còn của nhóm không do thiếu sắt là 65,3±8,9 fl và 292.000±158.000/mm^3 (p<0,001 và p=0,014 theo thứ tự). Không có sự khác biệt

về giới tính, tiền sử sinh non/sinh đa thai, tiền căn bệnh mạn tính, tiền căn gia đình có người thiếu máu, triệu chứng vàng mắt, lách to ở nhóm bệnh nhân hồng cầu nhỏ do thiếu máu thiếu sắt và nhóm không do thiếu sắt.

Phân tích hồi quy logistic đa biến xác định các yếu tố liên quan đến thiếu máu thiếu sắt ở trẻ có hồng cầu nhỏ là nồng độ hemoglobin, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng tiểu cầu và chế độ ăn. Những bệnh nhân có chế độ ăn thiếu, nồng độ hemoglobin càng thấp, MCV càng thấp, số lượng tiểu cầu càng tăng thì tăng nguy cơ thiếu máu thiếu sắt ở những bệnh nhân có hồng cầu nhỏ.

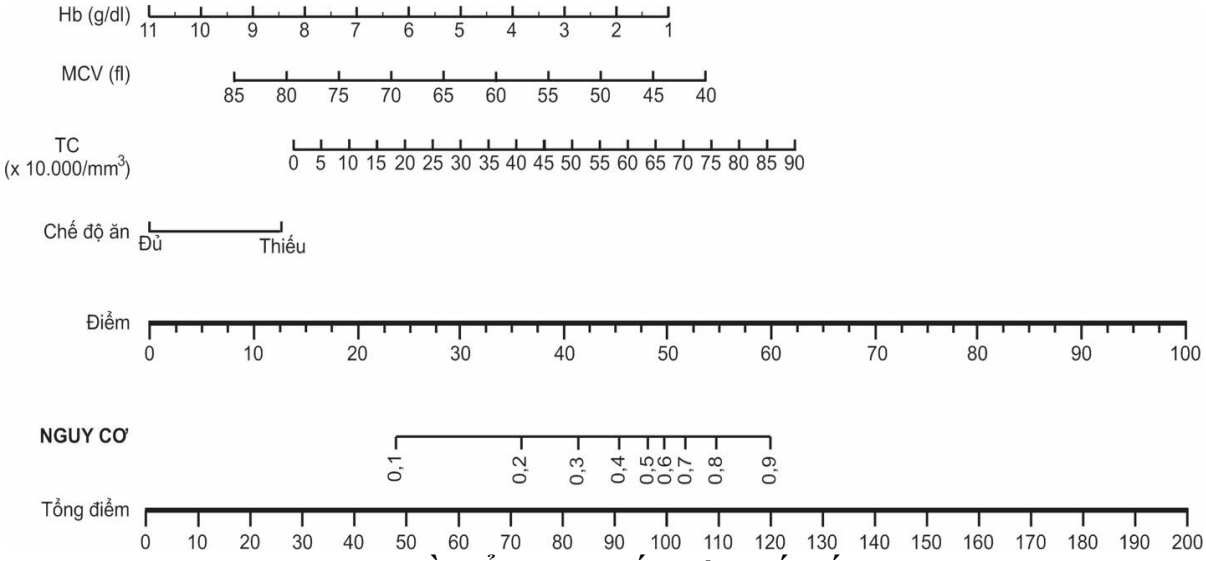
Toán đồ tương ứng dựa trên mô hình 4 yếu tố này giúp bác sĩ lâm sàng dễ ứng dụng trong thực hành với ngưỡng 0,5 có diện tích dưới đường cong AUC 0,89, độ nhạy 91% và độ đặc hiệu 94% trong chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt ở trẻ em. Một đường dọc từ cột giá trị của một biến số giao với cột "Điểm" tương ứng với điểm của biến số đó. Tổng điểm của các biến số (chế độ ăn, Hb, MCV, tiểu cầu) được quy đổi thành nguy cơ thiếu máu thiếu sắt.

Ví dụ, một trẻ có chế độ ăn được cho là đủ, Hb 7 g/dl, MCV 53 fl, tiểu cầu 60 x 10.000/mm^3có tổng số điểm bằng 0+20+42+46=108 và nguy cơ thiếu máu thiếu sắt tương ứng là 75%. Nguy cơ dự đoán lớn hơn ngưỡng 50% nên tương ứng bệnh nhân sẽ được xác định là thiếu máu thiếu sắt.

Bảng 2. Các yếu tố liên quan đến thiếu máu thiếu sắt ở bệnh nhân có hồng cầu nhỏ

	Phân tích đơn biến			**Phân tích đa biến**		
	OR	**95% CI**	**p**	**OR**	**95% CI**	**P**
Đặc điểm dân số học						
Tuổi (+1 năm)	0,8	0,7-0,9	0,015	-	-	-
Giới: Nam	1,2	0,7-2,0	0,484	-	-	-
Đặc điểm tiền sử, LS, CLS						
Tiền căn sinh non, sinh đa thai = Có	1,1	0,4-3,2	0,823	-	-	-
Tiền căn bệnh mạn tính = Có	1,5	0,5-4,4	0,454	-	-	-
Tiền căn gia đình có người thiếu máu = Có	0,7	0,3-1,6	0,353	-	-	-
Chế độ ăn thiếu = Có	3,5	2,0-5,9	<0,001	3,8	1,4-6,3	0,007
Suy dinh dưỡng = Có	1,6	1,2-2,8	0,036	-	-	-
Vàng mắt = Có	0,6	0,2-2,6	0,496	-	-	-
Lách to = Có	0,6	0,2-2,3	0,536	-	-	-
Hb (+ 1 g/dl)	0,4	0,3-0,5	0,032	0,4	0,3-0,6	<0,001
MCV (+ 1 fl)	0,8	0,7-0,9	<0,001	0,8	0,7-0,9	<0,001
Tiểu cầu (+ 10.000/mm^3)	1,2	1,1-1,3	0,014	1,2	1,1-1,3	<0,001

* Tất cả các xét nghiệm được thực hiện tại thời điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu.
Hb: hemoglobin; MCV: thể tích trung bình của hồng cầu.



Hình. Toán đồ chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt ở trẻ em

IV. BÀN LUẬN

Thiếu máu hồng cầu nhỏ có nguyên nhân thường gặp nhất là thiếu máu thiếu sắt và thalassemia. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nguyên nhân của các trường hợp hồng cầu nhỏ đều là thiếu máu thiếu sắt và các trường hợp còn lại trong nhóm không do thiếu sắt thì hầu hết là do thalassemia. Chỉ có 8/117 trường hợp thuộc phân loại gồm: (i) kết hợp thiếu máu thiếu sắt và thalassmia (3 trường hợp) và (ii) không xác định do kết quả ferritin và điện di hemoglobin đều bình thường (5 trường hợp).

Kết quả nghiên cứu cho thấy chế độ ăn thiếu (không đạt dinh dưỡng) có ảnh hưởng đến nhóm bệnh nhân hồng cầu nhỏ do thiếu sắt nhiều hơn so với nhóm không do thiếu sắt. Tuy nhiên không có sự khác biệt về tỉ lệ suy dinh dưỡng ở nhóm bệnh nhân hồng cầu nhỏ do thiếu sắt và không do thiếu sắt, mà phần lớn là thalassemia. Vấn đề chế độ ăn liên quan đến thiếu máu thiếu sắt cũng đã được chứng minh nhiều trong y văn. Riêng trong nghiên cứu của chúng tôi, chế độ ăn được xác định là một yếu tố giúp phân biệt bệnh nhân hồng cầu nhỏ do thiếu sắt với những nguyên nhân khác. Các nghiên cứu trước đây trong nước cũng như trên thế giới hầu như chỉ dựa trên các chỉ số của hồng cầu như nồng độ hemoglobin, số lượng hồng cầu, MCV, độ rộng phân bố của hồng cầu… để chẩn đoán phân biệt giữa thiếu máu thiếu sắt và thalassemia. Phạm Ngọc Dũng sử dụng các chỉ số MCV và MCH để tiếp cận chẩn đoán thiếu máu hồng cầu nhỏ [3]. Tác giả báo cáo chỉ số Shine và Lal [$(MCV^2 \times MCH) \times 0,01 > 1530$] có độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 92% trong chẩn đoán phân biệt thiếu máu thiếu sắt với thalassemia thể ẩn [3]. Trần Thị Ánh Loan và cộng sự thì dùng các chỉ số tỉ lệ hồng cầu nhược sắc, tỉ lệ hồng cầu lưới và tỉ lệ hồng cầu lưới non so với

hồng cầu lưới để chẩn đoán phân biệt thiếu máu thiếu sắt và thalassemia [4]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mức độ MCV giảm nhiều ở bệnh nhân thiếu máu thiếu sắt hơn so với nhóm nguyên nhân khác mà chủ yếu là thalassemia. MCV trung bình ở nhóm bệnh nhân hồng cầu nhỏ do thiếu sắt là 59,3±10,8 fl, còn của nhóm do nguyên nhân khác là 65,3±8,9 fl (còn của riêng nhóm do thalassemia là 64,8±8,3 fl). Carlos AM cũng báo cáo kết quả tương tự khi nhận thấy MCV giảm nhiều ở bệnh nhân thiếu máu thiếu sắt so với nhóm bệnh nhân thalassemia [5].Một nghiên cứu gộp so sánh tất cả các chỉ số dùng để phân biệt thiếu máu thiếu sắt và thalassemia ở bệnh nhân có hồng cầu nhỏ như chỉ số Mentzer (MCV/số lượng hồng cầu > 13), chỉ số Shine và Lal, chỉ số Green và King [(MCV^2 x RDW) x Hb x 0,01> 65], chỉ số Srivastava (MCH : RBC > 3,8), chỉ số độ England và Fraser [MCV – RBC – (Hb x 5) – 3,4 > 0], chỉ số độ rộng phân bố của hồng cầu (RDW > 15), chỉ số tỉ số tỉ lệ hồng cầu nhỏ/tỉ lệ hồng cầu nhược sắc > 3,7. Kết quả của nghiên cứu gộp này cho thấy chỉ số tốt nhất dùng để phân biệt thiếu máu thiếu sắt với thalassemia ở bệnh nhân có hồng cầu nhỏ là tỉ số tỉ lệ hồng cầu nhỏ/tỉ lệ hồng cầu nhược sắc > 3,7 và chỉ số kém nhất là độ rộng phân bố của hồng cầu > 15[6]. Điểm đáng chú ý là các nghiên cứu phân biệt thiếu máu thiếu sắt và thalassemia trước đâyđều dựa trên các chỉ số của hồng cầu mà không kết hợp với các yếu tố lâm sàng hoặc những thành phần khác của tế bào máu [7-9]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số lượng tiểu cầu tăng gặp nhiều ở bệnh nhân thiếu máu thiếu sắt hơn so với nhóm nguyên nhân khác có hồng cầu nhỏ. Đây là một đặc điểm rất quan trọng mà các nghiên cứu lâm sàng trước đây ít mô tả trong các dấu hiệu phân biệt thiếu máu thiếu sắt và thalassemia. Nhiều nghiên cứu riêng về thiếu máu thiếu sắt thường ghi nhận tăng tiểu cầu do tình trạng tủy xương phản ứng với thiếu máu thiếu sắt [10-12].

Ưu điểm của nghiên cứu này là phối hợp các chỉ số của hồng cầu, tiểu cầu và yếu tố lâm sàng về chế độ ăn của bệnh nhân để phân biệt thiếu máu thiếu sắt và những nguyên nhân khác trong các trường hợp hồng cầu nhỏ. Kết quả được đơn giản hóa bằng xây dựng toán đồ để dễ dàng sử dụng trên lâm sàng, đặc biệt là ở các cơ sở y tế có nguồn lực hạn chế không đủ phương tiện để xét nghiệm ferritin và điện di hemoglobin. Giới hạn của nghiên cứu là có một tỉ lệ nhỏ các trường hợp không xác định được nguyên nhân khi thực hiện xây dựng mô hình chẩn đoán này. Ngoài ra, những trường hợp thiếu máu thiếu sắt được chẩn đoán dựa trên mô hình này cũng cần phải được theo dõi đáp ứng điều trị, vì có thể bỏ sót những trường hợp thalassemia thể ẩn mà kết quả điện di hemoglobin bình thường nhưng không được làm xét nghiệm tìm đột biến gen thalassemia.

V. KẾT LUẬN

Các yếu tố liên quan đến thiếu máu thiếu sắt ở trẻ có hồng cầu nhỏ là nồng độ hemoglobin, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng tiểu cầu và chế độ ăn. Toán đồ xây dựng từ 4 yếu tố này dễ ứng dụng trên lâm sàng và có độ nhạy, độ đặc hiệu cao để chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt ở trẻ em có hồng cầu nhỏ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **United Nations World Health Organization**. Iron Deficiency Anaemia: Assesment, Prevention and Control: a Guide for Programme Managers. **2011**.
2. **Ahsan S, Noether J. Anemia. In:** Tschudy M, Arkara K. The Hariet Lane book. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, **2012**:322-7.
3. **Phạm Ngọc Dũng, Huỳnh Nghĩa.** Ứng dụng các chỉ số hồng cầu và công thức trong tầm soát bệnh lý huyết sắc tố thể ẩn tại bệnh viện An Giang. Y Học TP Hồ Chí Minh **2011**; 15(4): 553-60.
4. **Trần Thị Ánh Loan, Trần Thành Vinh, Hồ Trọng Toàn, Phó Phước Sương.** Nghiên cứu các thông số của hồng cầu và hồng cầu lưới trên bệnh nhân thiếu máu do thiếu sắt và thalassemia. Y Học TP Hồ Chí Minh **2019**; 23(6): 343-8.
5. **Carlos AM, Souza BMB, Souza RAV, Resende GAD, Pereira GA,** Moraes-Souza H. Causes of microcytic anaemia and evaluation of conventional laboratory parameters in the differentiation of erythrocytic microcytosis in blood donors candidates. Hematology **2018**; 23(9): 705-11.
6. **Hoffmann JJ, Urrechaga E, Aguirre U.** Discriminant indices for distinguishing thalassemia and iron deficiency in patients with microcytic anemia: a meta-analysis. Clinical chemistry and laboratory medicine **2015**; 53(12): 1883-94.
7. **Ferrara M, Capozzi L, Russo R, Bertocco F, Ferrara D**. Reliability of red blood cell indices and formulas to discriminate between beta thalassemia trait and iron deficiency in children. Hematology **2010**; 15(2): 112-5.
8. **Urrechaga E, Borque L, Escanero JF.** The role of automated measurement of RBC subpopulations in differential diagnosis of microcytic anemia and beta-thalassemia screening. American journal of clinical pathology **2011**; 135(3): 374-9.
9. **Kotwal J, Saxena R, Choudhry VP, Dwivedi SN, Bhargava M.** Erythrocyte indices for discriminating thalassaemic and non-thalassaemic microcytosis in Indians. The National medical journal of India **1999**; 12(6): 266-7.
10. **Holbro A, Volken T, Buser A.** Iron deficiency and thrombocytosis. **2017**; 112(1): 87-92.
11. **Mhadgut H, Galadima H, Tahhan HR.** Thrombocytosis in Iron Deficiency Anemia. Blood **2018**; 132(Supplement 1): 4985-.
12. **Soto AF, Ford P, Mastoris J.** Thrombocytosis in Iron Deficiency Anemia: What the Primary Care Physician Needs To Know. Blood **2006**; 108(11): 3723-.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ MỐI LIÊN QUAN VỀ TIỂU CẦU GIỮA THAI PHỤ GIẢM TIỂU CẦU TỰ MIỄN VÀ THAI NHI

Đào Thị Thanh Hường[1], Trần Danh Cường[1], Lê Xuân Hải[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá mức độ ảnh hưởng của việc giảm tiểu cầu ở thai phụ đối với trẻ sơ sinh.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả không có nhóm chứng, theo dõi dọc.

Kết quả: Trong 56 trường hợp nghiên cứu có 17 thai phụ mang kháng thể kháng tiểu cầu, có 15 trẻ bị giảm tiểu cầu (trong đó có 9 trẻ mang kháng thể kháng tiểu cầu).

Kết luận: Giảm tiểu cầu thai kỳ bao gồm cả ITP (30.36%). Kháng thể kháng tiểu cầu trong ITP có thể qua hàng rào rau thai gây giảm tiểu cầu ở sơ sinh. Nên làm xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu cho tất cả các thai phụ bị giảm tiểu cầu trong thai kỳ.

SUMMARY

IMPACT OF MATERNAL THROMBOCYTOPENIA IN PREGNANCY TO NEONATES

Objective: To assess the impact of thrombocytopenia in pregnancy with neonatal.

Methods: Prospective descriptive study without a control group.

Results: In 56 cases studied, there are 17 pregnancies have antiplatelet antibodies and neonatal thrombocytopenia occurred in 15 of the infants (of which 9 had antiplatelet antibodies).

Conclusion: Thrombocytopenia in pregnancyincludes ITP. The antibodies of maternal can cross the placenta and cause fetal thrombocytopenia. Should be antiplatelet antibody testing in thrombocytopenia pregnancy.

Keywords: Immune thrombocytopenia, pregnancy, neonatal.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm tiểu cầu được định nghĩa là tiểu cầu dưới 150 G/L, 80% giảm tiểu cầu thai kỳ là sinh lý (do tăng thể tích huyết thanh trong thai kỳ), chỉ 1- 4% là giảm tiểu cầu miễn dịch, ITP (Immune thrombocytopenic purpura) [1]. Tuy chiếm tỷ lệ thấp nhưng ITP có thể gây giảm tiểu cầu ở thai nhi, thậm chí dẫn đến xuất huyết nội sọ bởi "các kháng thể kháng tiểu cầu của mẹ có thể đi qua nhau thai và gâygiảm tiểu cầu của thai nhi trong một số trường hợp" [1]. Điều khó khăn là phân biệt giữa giảm tiểu cầu sinh lý và giảm tiểu cầu tự miễn.

Theo Terry Gernsheimer [2] thực sự không có cách nào để dự đoán chính xác nguy cơ số lượng tiểu cầu của thai nhi, và mối tương quan giữa số lượng tiểu cầu giữa thai nhi và thai phụ [2].

Để chẩn đoán ITP trên bệnh nhân bị giảm tiểu cầu người ta dựa vào xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu [3]. Có nhiều phương pháp xét nghiệm tìm kháng thể kháng tiểu cầu khác nhau trong đó phương pháp flow cytometry có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất [4].

[1]*Bệnh Viện Phụ sản Trung ương*
[2]*Viện Huyết học–Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Thanh Hường
Email: bsdaothanhhuong@yahoo.com
Ngày nhận bài: 15/7/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/7/2020
Ngày duyệt bài: 03/9/2020

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- ***Tiêu chuẩn lựa chọn:*** Tất cả các phụ nữ sinh một con tại Bệnh viện Phụ sản Trưng ương có tiểu cầu dưới 150G/L và không bị mắc bất cứ bệnh gì khác, được thu thập trong năm 2015-2016.

- ***Tiêu chuẩn loại trừ:*** Các trường hợp hồ sơ lưu trữ thiếu các thông tin cần thiết. Giảm tiểu cầu đã biết nguyên nhân.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu không có nhóm chứng.

2.3. Quy trình nghiên cứu:

- Khi vào đẻ, thai phụ được hỏi tiền sử phát hiện giảm tiểu cầu trong quá trình khám thai, điều trị nội khoa, ghi chép lại toàn bộ kết quả xét nghiệm công thức máu.

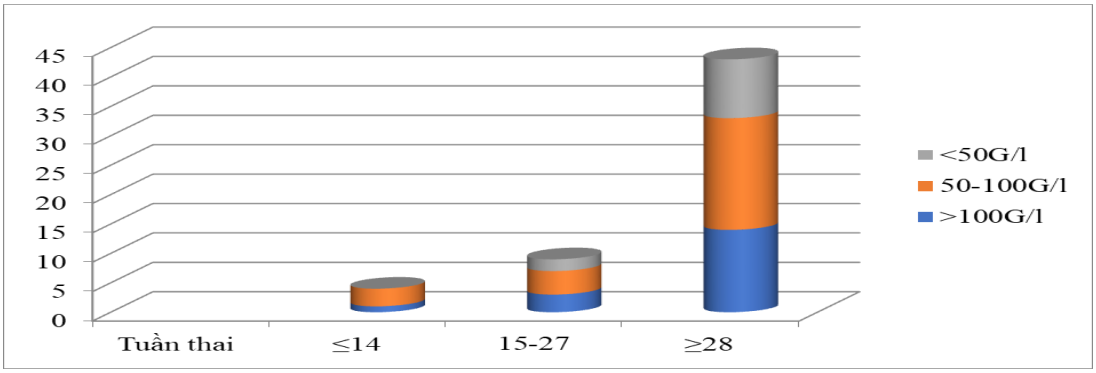
- Các bà mẹ và trẻ sơ sinh của các bà mẹ này được làm xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngay sau sinh trong hai bốn giờ (trên máy XT2000i, hãng Sysmex Hoa Kỳ), lưu trữ huyết thanh âm sâu (-20^{0}C) để làm xét nghiệm tìm kháng thể kháng tiểu cầu bằng phương pháp flow cytometry (trên máy Navios, hãng Beckman Coulter, Hoa Kỳ).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Tuổi thai phát hiện và số lượng tiểu cầu của thai phụ
(Phân độ giảm tiểu cầu theo sách Bài giảng huyết học)

Mức độ giảm TC của mẹ / Tuần thai	Nặng (<50G/L)		Vừa (50-100G/L)		Nhẹ (>100G/L)		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
≤14	0	0,00	3	75,00	1	25,00	**4**	**100**
15-27	2	22,22	4	44,45	3	33,33	**9**	**100**
≥28	10	23,26	19	44,19	14	32,65	**43**	**100**
Tổng	12	21,26	26	46,43	18	32,17	**56**	**100**
p=0.917								

Nhận xét: Tuy trong nhóm giảm tiểu cầu xuất hiện từ quý đầu của thai kỳ có tỷ lệ giảm tiểu cầu nhẹ là ít nhất (25%; 33.33%; 32.65%) nhưng giảm tiểu cầu nặng ở nhóm phát hiện muộn (quý ba của thai kỳ) chiếm tỷ lệ cao hơn (23.26%; 22.22%; 0%) mặc dù sự khác biệt về mức độ giảm tiểu cầu giữa các nhóm có thời điểm phát hiện tại các tuổi thai khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p=0.917).



Biểu đồ 1. Tuổi thai phát hiện và số lượng tiểu cầu của thai phụ

Bảng 2. Mối liên quan giữa tiểu cầu của thai phụ và sơ sinh

Tiểu cầu mẹ / Tiểu cầu con	<50G/l	50-79G/l	>=80G/l	Tổng
≤100G/l	0	1	5	**6**
101-149G/l	1	3	6	**10**
≥150G/l	1 50%	6 60%	33 75%	**40** 71.43%
Tổng	2	10	44	**56**
P=0,306				

***Nhận xét*:** Tỷ lệ sơ sinh bị giảm tiểu cầu tăng theo mức độ giảm tiểu cầu của thai phụ (25%; 40%; 50%). Tỷ lệ giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh trong nhóm nghiên cứu là 28.57% (16/56).

Bảng 3. Mối liên quan giữa tiểu cầu và kháng thể kháng tiểu cầu ở thai phụ.

Tiểu cầu mẹ / KT kháng TC	<50G/l		50-100G/l		>100G/l		Tổng	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Có	2	16,67	8	30,77	7	38.89	17	30,36
Không	10	83,33	18	69,23	11	61,11	39	69,65
Tổng	12	100,00	26	100,00	18	100,00	56	100,00
p=0,419								

Nhận xét: Trong 56 thai phụ giảm tiểu cầu đưa vào nghiên cứu, 17 người phát hiện có kháng thể kháng tiểu cầu chiếm 30.36%. Nhóm giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ có tỷ lệ mang kháng thể kháng tiểu cầu cao nhất (38.89%; (30.77%; 16.67%)). Sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê (p=0,419).

Bảng 4. Mối liên quan giữa kháng thể kháng tiểu cầu của thai phụ và thai nhi

Kháng thể TC mẹ / Kháng thể TC con	Có	Không	Tổng
Có	9	0	**9**
Không	8	39	**47**
Tổng	17	39	**56**

Nhận xét: Trong số 56 thai phụ giảm tiểu cầu có 17 thai phụ có kháng thể kháng tiểu cầu (30.36%). Chỉ những thai phụ có kháng thể kháng tiểu cầu thì kháng thể kháng tiểu cầu mới xuất hiện ở trẻ sơ sinh. Tỷ lệ này là 52,94%, sự khác biệt này hoàn toàn có ý nghĩa thống kê (p < 0,00).

IV. BÀN LUẬN

Tuổi thai phát hiện và số lượng tiểu cầu của thai phụ:

Giảm tiểu cầu có thể xảy ra ở bất kỳ tuổi thai nào, có thể xuất hiện sớm từ ba tháng đầu của thai kỳ (7,14%) tuy nhiên phổ biến

nhất vẫn là ba tháng cuối (76,79%)[5]. Thể tích huyết thanh tăng dần trong quá trình mang thai đặc biệt vào thai kỳ thứ ba [6] nên có hiện tượng giảm tiểu cầu sinh lý do pha loãng máu. Điều này giải thích lý do tại sao giảm tiểu cầu thai kỳ phát hiện nhiều nhất vào ba tháng cuối. Khác với giảm tiểu cầu sinh lý xuất hiện vào quý ba của thai kỳ, ITP có thể xuất hiện từ quý đầu thai kỳ cũng như có thể gây tai biến cho mẹ và cho con [1]. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, giảm tiểu cầu xuất hiện trong quý đầu lại không gây giảm tiểu cầu nặng. Vì vậy việc chẩn đoán giảm tiểu cầu chỉ dựa vào mức độ giảm tiểu cầu trong công thức máu sẽ khó tiên lượng [2].

Mối liên quan giữa tiểu cầu của thai phụ và sơ sinh

Theo Keith McCrae trong "Hướng dẫn thực hành lâm sàng" của Hiệp hội huyết học Hoa Kỳ năm 2013 về Giảm tiểu cầu trong thai kỳ "Khi số lượng tiểu cầu bắt đầu dưới 70.000/ml, các thầy thuốc nên nghĩ đến ITP"[1] vì vậy nguy cơ sơ sinh bị giảm tiểu cầu tăng theo mức độ giảm tiểu cầu của thai phụ (25%; 40%; 50%) tuy không có mối liên quan nào giữa số lượng tiểu cầu của mẹ và sơ sinh [7]. Có 28.57% trẻ của những thai phụ giảm tiểu cầu trong thai kỳ bị giảm tiểu cầu.

Mối liên quan giữa tiểu cầu kháng thể kháng tiểu cầu ở thai phụ

Mặc dù "Khi số lượng tiểu cầu bắt đầu dưới 70.000/ml, các thầy thuốc nên nghĩ đến ITP"[1] nhưng khi tiểu cầu trên 70.000/ml cũng không thể loại trừ ITP [4]. Vì vậy trong nghiên cứu này nhóm giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ có tỷ lệ mang kháng thể kháng tiểu cầu cao nhất, điều đó khẳng định thật khó để tiên lượng cho những trường hợp giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ mà không làm xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu.

Mối liên quan giữa kháng thể kháng tiểu cầu của thai phụ và thai nhi.

Các kháng thể kháng tiểu cầu có bản chất là IgG (immunoglobulin gamma) có thể xuyên qua hàng rào rau thai gây giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh [8]. Tuy nhiên thật khó để tiên lượng nguy cơ này là bao nhiêu [2]. Mặc dù các tác giả trên thế giới đã khuyến cáo không có mối liên hệ giữa mức độ giảm tiểu cầu của mẹ và con [7] nhưng từ nghiên cứu này có thể thấy nguy cơ cho trẻ sơ sinh là khá cao (tỷ lệ 52,94% kháng thể kháng tiểu cầu xuất hiện trong máu trẻ sơ sinh của những bà mẹ có kháng thể kháng tiểu cầu). Trong khi đó tỷ lệ mang kháng thể kháng tiểu cầu là 30.36% (phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới : 3/35- 3/15) [9]. Vì vậy vấn đề đặt ra là nên làm xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu ở những phụ nữ giảm tiểu cầu vô căn trong thai kỳ nhằm mục đích tiên lượng cho con và có kế hoạch theo dõi cho thai phụ.

V. KẾT LUẬN

Việc chẩn đoán giảm tiểu cầu trong thai kỳ chỉ dựa vào mức độ giảm tiểu cầu trong công thức máu sẽ khó tiên lượng bởi ITP có thể gây giảm tiểu cầu ở các mức độ khác nhau từ nhẹ tới nặng. Việc chẩn đoán ITP cần phải dựa vào xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu.

Bệnh có thể có ảnh hưởng đến sơ sinh (28.57%).

Có đến 30.36% thai phụ giảm tiểu cầu thai kỳ mang kháng thể kháng tiểu cầu.

➔ Vì vậy chúng tôi khuyến cáo: nên làm xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu ở thai phụ giảm tiểu cầu trong thai kỳ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kistangari, G. and K.R.** McCrae, Immune thrombocytopenia. Hematology/Oncology Clinics, 2013. **27**(3): p. 495-520.

B, and R. Stasi, How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2013. **121**(1): p. 38-47.

3. **Guerra, J.C.d.C., et al.,** Thrombocytopenia: diagnosis with flow cytometry and antiplatelet antibodies. Einstein (São Paulo), 2011. **9**(2): p. 130-134.
4. **Buakaew, J. and C. Promwong,** Platelet antibody screening by flow cytometry is more sensitive than solid phase red cell adherence assay and lymphocytotoxicity technique: a comparative study in Thai patients. Asian Pacific journal of allergy and immunology, 2010. **28**(2-3): p. 177.
5. **Reese, J.A., et al.,** Platelet counts during pregnancy. New England Journal of Medicine, 2018. **379**(1): p. 32-43.
6. **Aguree, S. and A.D.** Gernand, Plasma volume expansion across healthy pregnancy: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. BMC pregnancy and childbirth, 2019. **19**(1): p. 508.
7. **Hachisuga, K., et al.,** Can we predict neonatal thrombocytopenia in offspring of women with idiopathic thrombocytopenic purpura? Blood research, 2014. **49**(4): p. 259-264.
8. **Chapel, H., Immunology.** 1987. p. 249-263.
9. **Cines, D.B. and L.D. Levine**, Thrombocytopenia in pregnancy. Blood, 2017. **130**(21): p. 2271-2277.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM HUYẾT TỦY ĐỒ VÀ SINH THIẾT TỦY XƯƠNG BỆNH NHÂN U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA

Nguyễn Ngọc Dũng*, Nguyễn Bá Cương*, Bạch Quốc Khánh*

TÓM TẮT

Nghiên cứu cắt ngang nhằm mô tả đặc điểm tế bào máu ngoại vi ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) tại Viện Huyết học-Truyền máu TW. Kết quả nghiên cứu cho thấy, trong 145 bệnh nhân nam giới chiếm 62,8%; tuổi trung bình 57,4 ± 15,8 tuổi; không có triệu chứng B trước khi vào viện (75,9%). Tỷ lệ bệnh nhân có thiếu máu là 44,1%, chủ yếu là thiếu máu nhẹ và trung bình. Tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu máu ngoại vi là 26,2%. Tỷ lệ bệnh nhân giảm tiểu cầu là 13,1%. Có 9,7% bệnh nhân giảm cả 3 dòng máu ngoại vi. Tỷ lệ bệnh nhân giảm 1 dòng là 51,0%. Tỷ lệ bệnh nhân giảm 2 dòng là 25,6%. 17,2% có số lượng tế bào tủy giảm; 31,7% có số lượng tế bào tủy tăng. Tỷ lệ bệnh nhân phát hiện tình trạng xâm lấn tủy xương trên tủy đồ chỉ có 4,8%; trên sinh thiết tủy xương là 16,6%. Đa phần bệnh nhân có tỷ lệ các dòng tế bào tủy bình thường nhưng có tỷ lệ cao bị rối loạn hình thái. Trong nhóm bệnh nhân có xâm lấn tủy xương, phần lớn là dạng tập trung (62,5%), tiếp đến là dạng hỗn hợp (25%), lan tỏa (8,3%) và xen kẽ (4,2%).

Từ khóa: huyết tủy đồ, sinh thiết tủy xương, u lympho không Hodgkin.

SUMMARY

RESEARCH BONE MARROW ASPIRATION AND BONE MARROW BIOPSY CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH DLBCL

A cross-sectional descriptive study aimed to characterize peripheral blood cells in patients with diffuse large B-cell non-hodgkin lymphoma at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. Research results showed that, in 145 patients, most of them were men (62.8%); average age 57.4 ± 15.8; no B symptom prior to admission (75.9%). The proportion of patients with anemia was 44.1%, mainly mild and moderate anemia. The proportion of patients with peripheral leukopenia was 26.2%. The proportion of patients with thrombocytopenia was 13.1%. 9.7% of patients have decreased all 3 peripheral blood cells. The proportion of patients with 1-line reduction was 51.0%. The proportion of patients with 2 lines reduction was 25.6%. There were 17.2% having a decrease in the number of blood cells in bone marrow, while 31.7% had an increased number of blood cells in bone marrow. The percentage of patients detecting bone marrow invasion on the marrow aspiration was only 4.8%; on bone marrow biopsy was 16.6%. The majority of patients had a normal amount of blood cells in bone marrow but a high rate of morphological disorders. In the group of patients with bone marrow invasions, the majority was concentration type (62.5%), followed by mixed (25%), diffuse (8.3%) and alternating (4.2%).

Keywords:, myeloid, lymphoma, acute, non-Hodgkin, large B cell

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho là nhóm bệnh lý ác tính của tổ chức lympho, có thể là tại hạch hoặc ngoài hạch như dạ dày, ruột, não, tinh hoàn, tủy

**Viện Huyết học – Truyền máu TW*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Dũng
Email: bsdungnihbt0874@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 01/10/2020
Ngày duyệt bài: 12/10/2020

xương… [1]. U lympho là một trong mười loại ung thư phổ biến ở Việt Nam và nhiều nước khác trên thế giới [2], đứng thứ 5 về tỷ lệ mắc bệnh và thứ 6 về tỷ lệ tử vong sau các loại ung thư: gan, phổi, dạ dày, đại trực tràng, vú [2]. Theo thống kê tại Mỹ, trong năm 2008 có trên 70.000 ca u lympho mới mắc. Còn ở Việt Nam, ước tính có trên 2.400 ca mới mắc mỗi năm với tỷ lệ cao ở người trung niên và lớn tuổi, nam nhiều hơn nữ.

Có nhiều hệ thống xếp loại u lympho theo FAB, WHO… được xây dựng dựa trên hình thái học, miễn dịch học, di truyền sinh học phân tử và diễn biến lâm sàng chia u lympho thành hai nhóm u lympho Hodgkin và u lympho không Hodgkin và nhiều thể dưới nhóm thuận lợi cho việc nghiên cứu, chẩn đoán, tiên lượng cũng như điều trị bệnh nhân u lympho.

Ở nước ta, đa phần bệnh nhân khi đến các cơ sở điều trị thường đã ở giai đoạn muộn, khối u lympho lan tràn đến nhiều cơ quan trong cơ thể như gan, lách, thần kinh trung ương, tủy xương….đặc biệt là tủy xương vì là cơ quan tạo máu chủ yếu ở người trưởng thành [1], là nơi màu mỡ, cung cấp nhiều chất dinh dưỡng và yếu tố tăng trưởng rất dễ chịu ảnh hưởng của các bệnh lý ác tính như u lympho. Do đó, gặp một tỷ lệ không nhỏ bệnh nhân u lympho có ảnh hưởng đến các tế bào máu: hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu. Chính vì vậy, các xét nghiệm thăm dò tủy xương là rất cần thiết, giúp xếp loại và phát hiện những thay đổi bệnh lý diễn ra ở tủy xương tại thời điểm chẩn đoán bệnh cũng như quá trình điều trị.

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về ảnh hưởng của khối u lympho đến các tế bào máu ngoại vi cũng như tủy xương, tuy nhiên ở Việt Nam còn khá mới. Hơn nữa, Tại viện Huyết học – Truyền máu TW đã và đang điều trị hàng trăm bệnh nhân u lympho, trong đó có số lượng lớn bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu *"Mô tả một số đặc điểm máu ngoại vi và tủy xương bệnh nhân u lympho không hodgkin tế bào B lớn lan tỏa tại Viện Huyết Học - Truyền máu Trung Ương"*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: BN được chẩn đoán xác định là ULPKHK tế bào B lớn lan tỏa tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

Tiêu chuẩn lựa chọn: BN được chẩn đoán xác định ULPKHK tế bào B lớn lan tỏa.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không làm đủ các xét nghiệm tế bào máu ngoại vi, tế bào học và mô bệnh học tủy xương; Bệnh nhân đã chẩn đoán các bệnh máu ác tính khác: Lơ xê mi cấp, các bệnh lý ác tính cơ quan tạo máu khác.

2.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ tháng 1 năm 2017 đến hết tháng 1 năm 2020.

2.3 Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang, vừa hồi cứu, vừa tiến cứu.

2.4 Cỡ mẫu và chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện 145 BN.

2.5 **Công cụ thu thập thông tin:** được thiết kế theo mục đích nghiên cứu bao gồm 3 phần: 1) Thông tin chung, 2) Đặc điểm lâm sàng, 3) Đặc điểm tế bào máu ngoại vi và tủy xương.

2.6 Phân tích số liệu: nhập liệu, xử lý và phân tích trên phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm chung các dòng tế bào máu ngoại vi

Đặc điểm	Chung		Không XL		XL		p
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Lượng Hb trung bình (g/l) TB ± ĐLC	121,8 (23,1)		122,7 (23,2)		116,9 (22,8)		0,21
SL BC trung bình (G/L) TB ± ĐLC	8,8 (4,2)		9,1 (4,2)		7,4 (4,0)		<0,01
SL TC trung bình (G/L) TB ± ĐLC	300,8 (149,0)		309,5 (140,4)		257,1 (183,7)		0,04
Lượng HST (g/l)							
≥ 120	81	55,9	72	59,5	9	37,5	0,18
90 - <120	39	26,9	30	24,8	9	37,5	
60 - 90	23	15,9	17	14,1	6	25,0	
< 60	2	1,4	2	1,7	0	0,0	
Đặc điểm số lượng bạch cầu (G/L)							
> 10	38	3,5	34	28,1	4	16,7	0,02
4 - 10	102	70,3	85	70,3	17	70,8	
< 4	5	26,2	2	1,7	3	12,5	
% BC trung tính TB ± ĐLC	65,6 ± 12,2		66,6 ± 11,8		60,3 ± 13,2		0,02
% BC lympho TB ± ĐLC	21,1 ± 10,4		20,3 ± 9,6		25,0 ± 13,2		0,17
Đặc điểm số lượng tiểu cầu (G/L)							
> 150	126	86,9	111	91,7	15	62,5	<0,01
50 - 150	17	11,7	9	7,4	8	33,3	
< 50	2	1,4	1	0,8	1	4,2	

Nhóm không XLTX, số lượng BC trung bình 9,1 ± 4,2 (G/L). Ở nhóm có XLTX, số lượng BC trung bình là 7,4 ± 4,0 (G/L). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

Nhóm không XLTX, SLTC trung bình 309,5 ± 140,4 (G/L), nhóm có XLTX, số lượng TC trung bình là 257,1 ± 183,7 (G/L). Sự khác biệt có ý nghĩa (p<0,05).

Nhóm bệnh nhân có XLTX tỷ lệ giảm bạch cầu (12,5%) cao hơn nhóm không XLTX, có sự khác biệt giữa hai nhóm về đặc điểm số lượng bạch cầu (p<0,05).

Nhóm có XLTX, BCTT là 60,3%; nhóm không XLTX là 66,6%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

Nhóm XLTX có số lượng tiểu cầu giảm là 37,5% cao hơn nhóm không XLTX (8,2%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 2: Thay đổi ba dòng tế bào máu ngoại vi

Đặc điểm		Chung		Không XL		XL		p
		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Bình thường		20	13,8	20	16,5	0	0,0	<0,01
Giảm 1 dòng	HC	16	11,0	12	9,9	4	16,7	
	BC	57	39,3	51	42,3	6	25,0	
	TC	1	0,7	1	0,8	0	0,0	
Giảm 2 dòng	HC+BC	33	22,8	28	23,1	5	20,8	
	HC+TC	1	0,7	1	0,8	0	0,0	
	BC+TC	3	2,1	0	0,0	3	12,5	
Giảm 3 dòng		14	9,7	8	6,6	6	25,0	

Kết quả cho thấy chỉ có 20/145 bệnh nhân có cả 3 dòng tế bào máu bình thường và đều thuộc nhóm không XLTX, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05). Có 14/145 bệnh nhân giảm cả 3 dòng máu ngoại vi, nhóm không XLTX, tỷ lệ giảm 1 dòng BC chiếm cao nhất với 42,3%; nhóm có XLTX, tỷ lệ bệnh nhân giảm 1 dòng bạch cầu (25,0%) và giảm cả 3 dòng máu ngoại vi (25,0%) là cao nhất. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3: Đặc điểm tỷ lệ và số lượng các dòng tế bào trong tủy xương

Đặc điểm số lượng tế bào tủy	Chung		Không XL		XL		p
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	
Bình thường	74	51,0	66	54,6	8	33,3	0,01
Giảm	25	17,2	16	13,2	9	37,5	
Tăng	46	31,7	39	32,2	7	29,2	
Đặc điểm tế bào tủy	**TB (ĐLC)**		**TB (ĐLC)**		**TB (ĐLC)**		
Số lượng TBTX (G/l)	86,9 (75,0)		86,2 (66,2)		90,2 (111,0)		0,18
Tỷ lệ dòng hạt (%)	59,6 (10,5)		61,1 (9,7)		52,0 (11,4)		<0,01
Tỷ lệ dòng HC (%)	23,3 (9,6)		23,3 (9,6)		23,2 (9,9)		0,94

51,0% BN có số lượng TBTX bình thường; 54,6%BN nhóm không XLTX có số lượng TBTX bình thường, trong khi ở nhóm có XLTX chủ yếu là bệnh nhân có số lượng tế bào tủy giảm (37,5%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Số lượng TBTX trung bình là 86,9 (G/l). Dòng hạt chiếm 59,6%, dòng HC là 23,3%, dòng lympho là 12,7%. Tỷ lệ trung bình dòng hạt ở nhóm không XLTX cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có XLTX (p<0,05).

Bảng 4: Đặc điểm hình thái dòng hồng cầu, bạch cầu hạt và mật độ mẫu tiểu cầu

Đặc điểm tế bào máu trong tủy xương	Chung		Không XL		XL		p
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	
Đặc điểm hình thái dòng hồng cầu							
Rối loạn	21	14,5	13	10,7	8	33,3	<0,01
Không rối loạn	124	85,5	108	89,3	16	66,7	
Đặc điểm số lượng dòng hồng cầu							
Bình thường	116	80,0	97	80,2	19	79,2	0,16
Giảm	4	2,8	2	1,7	2	8,3	
Tăng	25	17,2	22	18,1	3	12,5	
Đặc điểm hình thái dòng bạch cầu hạt							
Rối loạn	28	19,3	19	15,7	9	37,5	0,01
Không rối loạn	117	80,7	102	84,3	15	62,5	
Đặc điểm số lượng dòng bạch cầu							
Bình thường	136	93,8	114	94,2	22	91,7	
Giảm	3	2,1	2	1,7	1	4,2	
Tăng	6	4,1	5	4,1	1	4,2	
Đặc điểm mật độ mẫu tiểu cầu							
Bình thường	126	86,9	113	93,4	13	54,2	<0,01
Giảm	10	6,9	1	0,8	9	37,5	
Tăng	9	6,2	7	5,8	2	8,3	

Có 14,5% BN có rối loạn dòng HC. Sự khác biệt giữa hai nhóm có và không có XLTX có ý nghĩa thống kê với p<0,05. 17,2% BN có tỷ lệ dòng HC tăng và 2,8% giảm. Không thấy sự khác biệt giữa hai nhóm BN có và không XLTX.

19,3% BN có rối loạn dòng hạt. Trong đó, nhóm có XLTX chiếm 37,5%, cao hơn nhóm không XLTX có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Có 6,9% BN có mật độ MTC giảm và 6,2% BN có MTC tăng. Sự khác biệt giữa hai nhóm có xâm lấn và không XLTX có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 5: Một số đặc điểm chung về mô bệnh học tủy xương

	Chung		Không XL		XL		p
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	
Đặc điểm tế bào trên sinh thiết tủy xương							
Bình thường	92	63,5	81	66,9	11	45,8	0,09
Giảm	13	9,0	11	9,1	2	8,3	

Tăng	40	27,6	29	24,0	11	45,8	
Đặc điểm phân bố tế bào trên sinh thiết tủy xương							
Phân bố đồng đều	109	75,2	97	80,2	12	50,0	<0,01
Phân bố không đồng đều	36	24,8	24	19,8	12	50,0	

63,5% BN có mật độ TBTX bình thường, 9,0% mật độ TBTX giảm, 27,6% mật độ tăng. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Có 109/145 BN phân bố tế bào tủy đồng đều, 24,8% BN phân bố không đều. Sự khác biệt giữa hai nhóm có và không XLTX có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 6: Các hình thái xâm lấn tủy xương

Hình thái	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Dạng xen kẽ	1	4,2
Dạng tập trung	15	62,5
Dạng lan tỏa	2	8,3
Dạng hỗn hợp	6	25,0
Tổng số	**24**	**100,0**

Trong số 24 BN được xác định có XLTX, xâm lấn chủ yếu dạng tập trung chiếm 62,5%, hỗn hợp chiếm 25%, lan tỏa 8,3%. Ít nhất là dạng xen kẽ với 4,2%.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm huyết sắc tố

Đối với tình trạng u lympho, thông thường biểu hiện trên lâm sàng của bệnh nhân là nổi hạch to, ít gặp tình trạng thiếu máu. Tuy nhiên, với các trường hợp u lympho có sự xâm lấn đến tủy xương, bệnh nhân có thể gặp tình trạng thiếu máu do các tế bào u lympho sẽ ức chế và lấn át sự sinh máu của tủy xương, dẫn tới biểu hiện thiếu máu trên lâm sàng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy lượng huyết sắc tố trung bình trong nhóm bệnh nhân là 121,8±23,1 (g/l). Trong đó, bệnh nhân có lượng huyết sắc tố thấp nhất là 29 (g/l), bệnh nhân có lượng huyết sắc tố cao nhất là 154 (g/l). Tỷ lệ bệnh nhân có lượng huyết sắc tố ≥ 120 (g/l) chiếm tỷ lệ cao nhất là 55,9%, tiếp đến là nhóm 100 - <120(g/l) (thiếu máu nhẹ) với 26,9%, nhóm 70-<100 (g/l) (thiếu máu trung bình) là 15,9% và thấp nhất là nhóm < 70 (g/l) (thiếu máu nặng) với 1,4%. Kết quả này cho thấy, phần lớn bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa trong nghiên cứu của chúng tôi bị thiếu máu nhẹ và trung bình. Tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu ở nhóm có xâm lấn tủy xương là 62,5% cao hơn nhóm không xâm lấn tủy xương (38,9%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy lượng HST cao hơn nghiên cứu của Phí Thị Nguyệt Anh trên 69 bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B, khi tác giả cho thấy bệnh nhân có lượng huyết sắc tố trung bình là 109,96 ± 24,08 g/l, 63,77% bệnh nhân có thiếu máu, chỉ gặp hai bệnh nhân thiếu máu nặng [3]. Điều này có thể do nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả nhóm có và không XLTX.

Đặc điểm bạch cầu máu ngoại vi

Tương tự như hồng cầu, việc u lympho XLTX có thể ảnh hưởng tới việc sản sinh bạch cầu, làm giảm số lượng bạch cầu máu ngoại vi. Mỗi loại bạch cầu máu ngoại vi (bao gồm bạch cầu trung tính, lympho, mono, v…v..) giảm đi sẽ ảnh hưởng không nhỏ đến hệ miễn dịch của cơ thể và làm cho bệnh nhân dễ mắc bệnh cơ hội khác.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, số lượng bạch cầu trung bình trong 145 bệnh nhân là 8,8 ± 4,2 (G/l). Trung bình % bạch cầu trung tính trong các bệnh nhân là 65,6% ± 12,2. Bệnh nhân có số lượng bạch cầu thấp nhất là 2,8 (G/l), cao nhất là 30,3 (G/l). Tỷ lệ bệnh nhân có số lượng bạch cầu bình thường (4 – 10 G/L) chiếm cao nhất với 70,3%, tiếp đến là số lượng bạch cầu giảm (<4 (G/l) với 26,2%. Kết quả cũng cho thấy, có sự khác biệt giữa hai nhóm có xâm lấn tủy xương và không xâm lấn tủy xương về đặc điểm số lượng bạch cầu (p<0,05). Trong khi ở nhóm không xâm lấn tủy xương, tỷ lệ bệnh nhân có số lượng bạch cầu giảm chỉ là 1,7%, tỷ lệ này ở nhóm xâm lấn tủy xương cao gấp 7 lần với 12,5%. Kết quả này cho thấy những nhóm bệnh nhân bị xâm lấn tủy xương, chức năng sinh bạch cầu của tủy xương bị ảnh hưởng đáng kể so với nhóm không xâm lấn tủy xương.

Kết quả nghiên cứu về số lượng bạch cầu máu ngoại vi ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B trên thế giới và tại Việt Nam cũng có sự dao động đáng kể. Nghiên cứu do Lim và cộng sự thực hiện cho thấy 25,5% bệnh nhân có tăng bạch cầu máu ngoại vi và 10,6% bệnh nhân có giảm bạch cầu máu ngoại vi, trong đó 17,4% giảm bạch cầu trung tính, và 41,3% giảm bạch cầu lympho [5]. Nghiên cứu của Sultan cho thấy SLBC trung bình cao hơn nghiên cứu của chúng tôi [6].

Số lượng BC trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự một số nghiên cứu của các tác giả Việt Nam. Tác giả Phí Thị Nguyệt Anh cho thấy SLBC trung bình là 8,25 ± 5,56 G/l, với 27,54% bệnh nhân có giảm bạch cầu. Tác giả cũng cho thấy có 23,19% BN giảm bạch cầu trung tính, và 20,29% bệnh nhân giảm bạch cầu lympho [3]. Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Dũng và cộng sự cho thấy 19,61% bệnh nhân có số lượng bạch cầu giảm, với số lượng bạch cầu trung bình là 7,68 ± 4,66 G/l [7]. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể giải thích do sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng cũng như sinh lý của bệnh nhân trong việc điều trị, viêm nhiễm hoặc các yếu tố khác.

Đặc điểm số lượng tiểu cầu máu ngoại vi. Tình trạng giảm số lượng tiểu cầu máu ngoại vi có thể được xem xét là một chỉ báo cho tình trạng xâm lấn tủy ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có 13,1% bệnh nhân có giảm số lượng tiểu cầu ở máu ngoại vi. Tỷ lệ bệnh nhân có số lượng tiểu cầu >150(g/l) chiếm cao nhất với 86,9%, tiếp đến là lượng tiểu cầu từ 50-150 (g/l) với 11,7%. So sánh nhóm có xâm lấn tủy xương với nhóm không có xâm lấn tủy xương cho thấy ở nhóm có xâm lấn tủy xương số lượng tiểu cầu giảm là 37,5%, cao gấp hơn 4 lần so với 8,2% ở nhóm không xâm lấn tủy xương, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Tỷ lệ BN giảm tiểu cầu ở nhóm có xâm lấn tủy xương trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự so với nghiên cứu của Phí Thị Nguyệt Anh (30,3%) [3], Nguyễn Ngọc Dũng (37,3%) [7] và một số nghiên cứu khác trên thế giới như của Lim và cộng sự (27,6%) [5], nghiên cứu của Redha và cộng sự (30%) [4]. Kết quả này cho thấy u lympho

XLTX đã ức chế và lấn át khả năng sinh tiểu cầu trong tủy xương.

Đặc điểm thay đổi về ba dòng tế bào máu ngoại vi

Kết quả cho thấy chỉ có 20/145 bệnh nhân có 3 dòng tế bào máu bình thường, trong đó đều thuộc nhóm không XLTX. Có 14/145 bệnh nhân có giảm cả 3 dòng tế bào máu ngoại vi. Tỷ lệ bệnh nhân giảm 2 dòng tế bào máu ngoại vi là 25,6%. Ở nhóm bệnh nhân không XLTX, tỷ lệ giảm 1 dòng BC chiếm cao nhất với 89,5%; tiếp đến là nhóm giảm 2 dòng HC và BC (23,1%). Ở nhóm XLTX, tỷ lệ BN giảm 1 dòng bạch cầu (25,0%) và giảm 3 dòng tế bào máu (25,0%) là cao nhất, tiếp đến là giảm 2 dòng HC và BC (20,8%). Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Kết quả này của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Phí Thị Nguyệt Anh, khi tác giả cho biết tỷ lệ bệnh nhân có số lượng 3 dòng máu ngoại vi trong giới hạn bình thường là 24,64%, 42,03% có giảm 1 dòng tế bào máu ngoại vi, 20,29% giảm 2 dòng tế bào máu ngoại vi và 0% giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi [3].

Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Jamila và cộng sự (2012) trên 50 bệnh nhân u lympho không Hodgkin có xâm lấn tủy xương [8]. Các tác giả cho thấy có 26% bệnh nhân giảm 1 dòng hồng cầu, không có bệnh nhân giảm 1 dòng bạch cầu và 1 dòng tiểu cầu. Chỉ có 6% bệnh nhân có cả 3 dòng tế bào máu ngoại vi bình thường. Tỷ lệ giảm 2 dòng và 3 dòng là 38% và 30%. Điều này do các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được thực hiện tủy đồ và sinh thiết tủy xương khi vào viện và khi kết thúc điều trị, từ đó có thể phát hiện bất thường và tiến hành điều trị kịp thời, hạn chế việc u lympho xâm lấn tủy xương. Mặt khác, kết quả này cũng cho thấy, tình trạng xâm lấn tủy xương ảnh hưởng đáng kể tới khả năng sinh máu so với nhóm bệnh nhân không bị xâm lấn tủy xương

Đặc điểm số lượng các dòng tế bào tủy xương

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng TBTX trung bình là 86,9 ± 75,0 (G/l). dòng BC hạt có tỷ lệ cao nhất với 59,6% ± 10,5%; dòng HC với tỷ lệ trung bình là 23,3% ± 9,6%. Tỷ lệ trung bình dòng bạch cầu hạt ở nhóm không xâm lấn tủy xương cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có xâm lấn tủy xương ($p<0,05$).

Mặt khác, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có 51,0% bệnh nhân có số lượng TBTX bình thường, 17,2% số lượng tế bào tủy giảm, 31,7% có số lượng tế bào tủy tăng. Phần lớn bệnh nhân không XLTX có số lượng TBTX bình thường (54,6%), trong khi ở nhóm có xâm lấn tủy xương, chủ yếu là có số lượng tế bào tủy giảm (37,5%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Các kết quả này khẳng định lại tác động của tình trạng xâm lấn tủy xương tới việc suy giảm số lượng tế bào tủy.

Nghiên cứu của chúng tôi có số lượng tế bào tủy trung bình và tỷ lệ bệnh nhân giảm tế bào tủy thấp hơn so với nghiên cứu của Phí Thị Nguyệt Anh, khi tác giả cho thấy số lượng tế bào tủy trung bình thấp hơn với 63,42 ± 55,11 G/l, trong đó có tới 33,33% số BN có mật độ tế bào tủy xương giảm [3].

Đặc điểm về hình thái các dòng tế bào tủy xương

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, đối với dòng hồng cầu tủy, có 124/145 bệnh nhân không có rối loạn hình thái dòng hồng cầu (85,5%), trong khi có 21/145 bệnh nhân có rối loạn (14,5%). Sự khác biệt về kết quả giữa hai nhóm bệnh nhân có xâm lấn và

không xâm lấn có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Có 80% bệnh nhân có số lượng dòng hồng cầu bình thường, trong khi có 17,2% có số lượng tăng và 2,8% có số lượng giảm. Sự khác biệt về kết quả giữa hai nhóm bệnh nhân có xâm lấn và không xâm lấn không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Kết quả của chúng tôi tương đồng so với các nghiên cứu trước đây. Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Dũng cho thấy, đa phần bệnh nhân có số lượng dòng hồng cầu bình thường [9]. Nghiên cứu của Phí Thị Nguyệt Anh cho thấy 52,6% bệnh nhân có dòng hồng cầu bình thường và 24,6% có giảm tỷ lệ dòng hồng cầu [3]. Các tác giả cũng cho biết khoảng 20% có rối loạn tăng sinh dòng hồng cầu. Nhìn chung, đặc điểm về dòng hồng cầu không có sự thay đổi nhiều qua các nghiên cứu, tuy nhiên có những bệnh nhân có biểu hiện rối loạn cũng cần phải được lưu ý trên lâm sàng. Điều cần chú ý là những bệnh nhân có tình trạng xâm lấn tủy xương có tỷ lệ rối loạn hình thái hồng cầu cao gấp 3 lần so với nhóm bệnh nhân không có tình trạng này.

Về dòng bạch cầu, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có 117 bệnh nhân không có rối loạn (80,7%) hình thái dòng bạch cầu và 28 bệnh nhân có rối loạn (19,3%) hình thái dòng bạch cầu. Sự khác biệt về kết quả giữa hai nhóm bệnh nhân có xâm lấn tủy xương và không xâm lấn tủy xương có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Có 136 bệnh nhân (93,8%) có số lượng bạch cầu bình thường, 3 bệnh nhân (2,1%) có số lượng giảm và 6 bệnh nhân (4,1%) có số lượng tăng. Sự khác biệt về kết quả giữa hai nhóm bệnh nhân có xâm lấn và không xâm lấn tủy xương không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu trước đây của Phí Thị Nguyệt Anh khi tác giả cho thấy có 73,68% bệnh nhân có dòng bạch cầu bình thường và 15,79% có dấu hiệu tăng [3]. Mặt khác, đa phần bệnh nhân của chúng tôi có rối loạn về hình thái dòng bạch cầu hạt trong tủy xương (>80%), tương tự như nghiên cứu của Phí Thị Nguyệt Anh (85,96%) [3] hay nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Dũng (94,12%) [7]. Một số nghiên cứu cũng cho thấy kết quả tương tự, khi tỷ lệ dòng BC hạt không thay đổi chiếm phần lớn, tuy nhiên tỷ lệ BN có rối loạn hình thái bạch cầu chiếm tương đối cao [5,6,10]. Có thể thấy sự xâm lấn tủy xương của u lympho dù không gây ra sự biến đổi về số lượng nhưng đã có ảnh hưởng nhất định tới sự thay đổi hình thái, ảnh hưởng tới quá trình biệt hóa và phát triển của tế bào bạch cầu hạt.

Các kết quả trong nghiên cứu cho thấy, có 126 BN có mật độ mẫu tiểu cầu bình thường (86,9%), 10 bệnh nhân có mật độ giảm (6,9%) và 9 bệnh nhân có mật độ tăng (6,2%). Sự khác biệt về kết quả giữa hai nhóm bệnh nhân có xâm lấn và không xâm lấn có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Phí Thị Nguyệt Anh với 68,4% có mật độ bình thường [3], hay nghiên cứu của Nguyễn Quang Chiến với phần lớn bệnh nhân có mật độ mẫu tiểu cầu bình thường [10].

Đặc điểm phát hiện xâm lấn tủy xương trên tủy đồ và sinh thiết tủy xương

Nghiên cứu này chúng tôi thực hiện xét nghiệm tủy đồ và sinh thiết tủy xương trong việc đánh giá sự thay đổi các dòng tế bào tủy xương. Khi đánh giá đặc điểm các dòng tế bào tủy xương, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt về kết quả giữa hai phương pháp có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Sự khác biệt đáng kể này có thể được giải thích là do các tế bào u khi xâm lấn có thể làm ảnh hưởng

tới tình trạng phân bố tế bào, cũng như làm tăng sinh xơ tại các khu vực tủy xương bị ảnh hưởng [7, 10]. Điều này làm cho mật độ tế bào trên kết quả tủy đồ có thể không được chính xác so với STTX, đặc biệt ở bệnh nhân có xâm lấn tủy xương. Theo đó, trên xét nghiệm tủy đồ, có 7/145 bệnh nhân (4,8%) phát hiện xâm lấn. Tuy nhiên, trên bệnh phẩm STTX, có 24/145 bệnh nhân (16,6%) phát hiện xâm lấn. Điều này được giải thích là do các tế bào u lympho xâm lấn vào tủy xương tạo thành các khu vực riêng lẻ, ít lan tràn nên khi chọc hút tủy xương có thể không đúng khu vực u xâm lấn. Do đó, khi chúng tôi đánh giá sự khác biệt về đặc điểm dòng tế bào tủy xương cũng như tình trạng xâm lấn tủy xương, chúng tôi sử dụng kết quả sinh thiết tủy xương làm tiêu chuẩn vàng.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu khác trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Nghiên cứu của Sudalaimuthu (2017) cho thấy xét nghiệm tủy đồ không phát hiện được trường hợp nào XLTX. Nghiên cứu của Ahmad có 14/20 BN XLTX không phát hiện được bằng xét nghiệm tủy đồ.

Đặc điểm hình thái xâm lấn tủy xương

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong số 145 bệnh nhân ULPKHK tế bào B lớn lan tỏa, có 24 bệnh nhân được xác định có xâm lấn tủy theo sinh thiết (16,6%), chủ yếu là dạng tập trung với 15/24 bệnh nhân (62,5%), tiếp đến là dạng hỗn hợp (6/24-25%), lan tỏa (2/24 – 8,3%). Ít nhất là dạng xen kẽ với 1 bệnh nhân (4,2%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trước đó tại Việt Nam. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quang Chiến trên 13 bệnh nhân ULPKHK có xâm lấn tủy xương thì phát hiện hình thái xâm lấn tập trung chiếm tỷ lệ cao nhất (58,83%), còn kiểu lan tỏa chỉ chiếm 16,67% [10]. Nghiên cứu của Phí Thị Nguyệt Anh trên 64 bệnh nhân ULPKHK cho thấy hình thái xâm lấn phổ biến nhất là tập trung chiếm 41,89%, tiếp theo là hỗn hợp chiếm 33,78%, hình thái lan tỏa chiếm tỷ lệ thấp nhất (24,32%) [3]. Kết quả này cũng gián tiếp chứng minh tại sao kết quả tủy đồ lại thấp hơn đáng kể so với kết quả sinh thiết tủy xương, khi sự xâm lấn tủy xương của u lympho không Hodgkin chủ yếu ở hình thái tập trung. Theo xét nghiệm tủy đồ, có 7/145 bệnh nhân (4,8%) phát hiện xâm lấn, trong khi theo xét nghiệm sinh thiết tủy xương, có 24/145 bệnh nhân (16,6%) bệnh nhân phát hiện xâm lấn.

V. KẾT LUẬN

- Bệnh nhân có thiếu máu là 44,1%, chủ yếu là thiếu máu nhẹ và trung bình.
- Giảm bạch cầu chiếm 26,2%; giảm tiểu cầu: 13,1%.
- 33,3% bệnh nhân nhóm có xâm lấn tủy giảm 2 dòng ngoại vi.
- Có 17,2% có số lượng tế bào tủy giảm.
- 16,6% bệnh nhân có tình trạng xâm lấn tủy xương.
- Hầu hết bệnh nhân có tỷ lệ dòng tế bào tủy bình thường nhưng có tỷ lệ cao rối loạn hình thái
- Xâm lấn tủy xương phần lớn là dạng tập trung (62,5%), tiếp đến là dạng hỗn hợp (25%), lan tỏa (8,3%) và xen kẽ (4,2%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Trung Phấn (2008),** Tế Bào Gốc và Bệnh Lý Tế Bào Gốc Tạo Máu, Chẩn đoán- Phân loại- Điều trị, Nhà Xuất Bản Y Học, Hà Nội.
2. **Nguyễn Bá Đức (1999),** "Bệnh u lympho ác tính không Hodgkin", Bài giảng ung thư học, NXB Y học, Hà Nội, tr. 259-267.

3. **Phí Thị Nguyệt Anh và Nguyễn Ngọc Dũng (2019),** "Nghiên cứu đặc điểm tế bào, mô bệnh học tủy xương ở bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan tỏa xâm lấn tủy xương tại Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương", Y học Thực hành, **103(7)**, tr. 103-107.
4. **Redha A. Hasan (2014)**, "Bone marrow involvement in non-hodgkin's lymphoma", Misan Journal of Acodemic studies, Missan University **25.**
5. **E. J. Lim và S. C. Peh (2000),** "Bone marrow and peripheral blood changes in non-Hodgkin's lymphoma", Singapore Med J, **41(6)**, tr. 279-85.
6. **S. Sultan, N. Baloch, Z. A. Ahmed và các cộng sự. (2018),** "Pattern of bone marrow involvement in non Hodgkin's lymphoma classified according to WHO classification: Report of a developing country Pakistan", J Lab Physicians, **10(1)**, tr. 17-20.
7. **Nguyễn Ngọc Dũng, Phạm Thị Nguyệt Anh và Bạch Quốc Khánh (2018),** "Nghiên cứu đặc điểm tế bào, tổ chức học và hóa mô miễn dịch tủy xương ở bệnh nhân U lympho xâm lấn tủy xương", Tạp Chí Y học Việt Nam.
8. **Jamila, Khalid Hassan và Nadeem Ikram (2012**), "Peripheral Blood Parameters in Patients of NonHodgkin's Lymphomas Showing Bone Marrow Infiltration", Journal of Islamabad Medical & Dental College **2012(2)**, tr. 85-88.
9. **D. Canioni, P. Brice, E. Lepage và các cộng sự. (2004),** "Bone marrow histological patterns can predict survival of patients with grade 1 or 2 follicular lymphoma: a study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires", Br J Haematol, **126(3)**, tr. 364-71.
10. **Nguyễn Quang Chiến (2005),** Nghiên cứu đặc điểm tế bào và tố chức học của tủy xương ở bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin, Luận văn Thạc sỹ chuyên ngành Y học chức năng – Sinh lý bệnh, Học viện Quân Y.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM HUYẾT TỦY ĐỒ VÀ SINH THIẾT TỦY XƯƠNG CỦA BỆNH NHÂN ĐƯỢC CHẨN ĐOÁN U LYMPHO KHÔNG HODGKIN THỂ NANG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC- TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Ngọc Dũng*, Phí Thị Nguyệt Anh*

TÓM TẮT

Nghiên cứu đặc điểm tế bào máu ngoại vi, tế bào tủy xương và mô bệnh học tủy xương trong bệnh u lympho (ULP) thể nang có giá trị trong việc đánh giá có hiện tượng các tế bào u xâm lấn tủy xương (XLTX) hay không, từ đó giúp tiên lượng, lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm tế bào máu ngoại vi, tế bào tủy xương và mô bệnh học tủy xương ở bệnh nhân ULP thể nang. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: 68 bệnh nhân, nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả**: Tuổi trung bình là 56,8; chủ yếu là trung niên và cao tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,43/1. Có 57,4% số bệnh nhân (BN) có XLTX. Đặc điểm tế bào và tổ chức học: Ở máu ngoại vi, tỷ lệ bệnh nhân có 3 dòng tế bào máu ngoại vi trong giới hạn bình thường khá cao. Tỷ lệ bệnh nhân có thiếu máu là 29,4%. Giảm bạch cầu (BC) và tiểu cầu (TC) chiếm tỷ lệ thấp hơn. Trên xét nghiệm tủy xương, dòng hồng cầu (HC), bạch cầu hạt (BCH) và mẫu tiểu cầu (MTC) hầu hết chiếm tỷ lệ bình thường. Tuy nhiên với dòng lympho, tỷ lệ BN có tăng lympho khá cao (50%). Với các BN có XLTX, hình thái xâm lấn tập trung quanh các bè xương chiếm tỷ lệ cao nhất trong các hình thái xâm lấn, dạng lan tỏa chiếm tỷ lệ thấp nhất.

Từ khóa: U lympho thể nang, máu ngoại vi, tủy đồ, sinh thiết tủy xương.

SUMMARY

A survey about ratio of peripheral blood cell, bone marrow (BM) aspirate and BM biopsy in follicular lymphoma patients is valid to: diagnose BM involvement, prognostic factors, choose of regimen and monitor treatment. Objectives: To describe the characteristics of peripheral blood cell, BM cell and BM histology in follicular lymphoma patients. Patients and methods: 68 patients, descriptive study. Results: the median patient age was 56,8, most patients were aged >40 and male- to- female ratio of 1,43:1. BM involvement was 57,4% of patients. The features of microscopy: In peripheral blood, most of cases was normal. Anemia was seen 29,4% patients. Decreased platelet and white blood cell amount were lower. BM aspirate: the most of patients had the normal percentage of three lines (erythroid line, myeloid line and megakaryocyte). However; the rate of increased lympho cases was high (about 50%). BM biopsy: The main pattern of involvement is paratrabecular pattern, the ratio of diffuse pattern is the lowest.

Keyword: follicular lymphoma, bone marrow aspirate, bone marrow biopsy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

ULP thể nang là loại ULP không Hodgkin phổ biến thứ hai sau ULP tế bào B lớn lan tỏa. Theo thống kê của hiệp hội ung thư Hoa Kỳ và Tây Âu, chiếm khoảng 35% trong tất cả các ULP không Hodgkin. Bệnh có khả năng xâm lấn nhiều cơ quan, trong đó XLTX là hình thái xâm lấn rất thường gặp. Hậu quả là giảm sút các tế bào máu: HC, BC, TC. Do

**Viện Huyết học – Truyền máu TW*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Dũng
Email: bsdungnihbt0874@gmail.com
Ngày nhận bài: 17/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 25/8/2020
Ngày duyệt bài: 12/10/2020

đó, các xét nghiệm thăm dò tủy xương là rất cần thiết, giúp phân loại và phát hiện những thay đổi bệnh lý diễn ra ở tủy xương tại thời điểm chẩn đoán bệnh cũng như quá trình điều trị. Vì vậy, để giúp ích cho việc chẩn đoán, điều trị cũng như tiên lượng bệnh nhân ULP thể nang, chúng tôi tiến hành đề tài: *"Nghiên cứu đặc điểm tế bào, tổ chức học tủy xương ở bệnh nhân U lympho thể nang tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương" với 2 mục tiêu:*

1. Mô tả một số đặc điểm tế bào máu ngoại vi ở bệnh nhân ULP thể nang tại viện Huyết học- Truyền máu Trung ương.

2. Mô tả một số đặc điểm tủy đồ, sinh thiết tủy xương ở bệnh nhân ULP thể nang tại viện Huyết học- Truyền máu Trung ương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- 68 BN được chẩn đoán xác định là ULP thể nang tại Viện Huyết học- Truyền máu (HH-TM) Trung ương từ 2014- 2020.

- Tiêu chuẩn lựa chọn BN: BN được chẩn đoán xác định ULP thể nang lần đầu.

- Tiêu chuẩn loại trừ BN: BN không làm đủ các xét nghiệm tế bào máu ngoại vi, tế bào học và mô bệnh học tủy xương; BN đã chẩn đoán các bệnh máu ác tính khác: Lơ xê mi cấp, rối loạn sinh tủy, tăng sinh tủy, ...

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, vừa hồi cứu, vừa tiến cứu.

2.2.2. Phương pháp tiến hành: Các kỹ thuật xét nghiệm:

- Xét nghiệm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch hạch hoặc tổ chức lympho.

- Xét nghiệm tủy đồ, mô bệnh học tủy xương và nhuộm hóa mô miễn dịch mảnh sinh thiết tủy xương (nếu cần).

2.3. Nội dung nghiên cứu:

- Thu thập thông tin theo mẫu nghiên cứu gồm:

+ Thông tin chung: tuổi, giới.

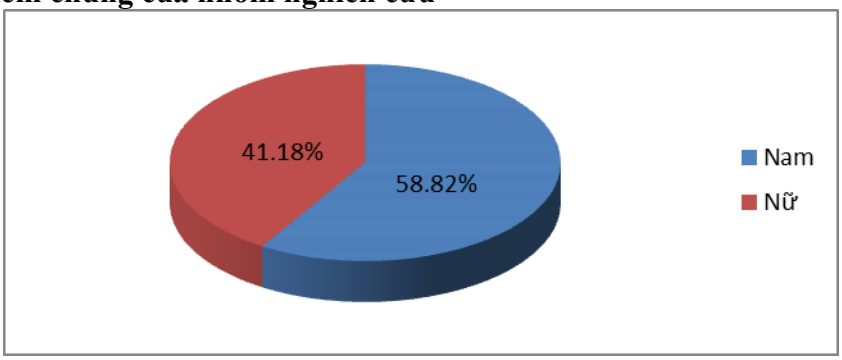
+ Đặc điểm tế bào máu ngoại vi: lượng huyết sắc tố; số lượng BC, số lượng TC.

+ Đặc điểm tế bào và mô bệnh học tủy xương: Mật độ tế bào tủy xương, đặc điểm phân bố tế bào tủy, đặc điểm dạng XLTX trên mảnh sinh thiết.

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu



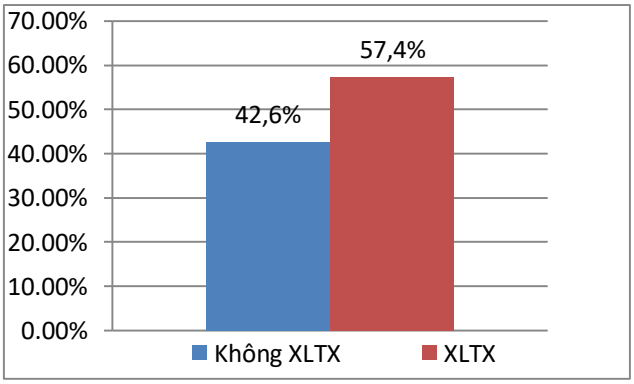
Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo giới (nam 40- nữ 28)

Nhận xét: Nam gặp nhiều hơn nữ với tỷ lệ nam/nữ = 1.43/1.

Bảng 3.1 Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Tuổi	<35	35-60	≥60
Số BN (người)	1	46	21
Tỷ lệ (%)	1,5	67,6	30,9
Tuổi trung bình	56,8±12,1		

Nhận xét: Tuổi trung bình là 56.8, trong đó nhóm tuổi trung niên và cao tuổi là chủ yếu. Nhóm trẻ tuổi chỉ 1.5%.



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ XLTX ở ULP thể nang

Nhận xét: Tỷ lệ BN có xâm lấn tủy xương khá cao (chiếm 57,4%).

3.2. Đặc điểm tế bào máu ngoại vi:

Bảng 3.2. Đặc điểm chung về các dòng tế bào máu ngoại vi

	Không XLTX	XLTX	P
Lượng HST trung bình (g/l)	131,5±17,6	125,9±23,5	>0.05
Số lượng BC trung bình (G/l)	7,7±3,5	7,6±5,6	>0.05
Số lượng TC trung bình (G/L)	250,1±97,6	207,4±104,8	<0.05

Nhận xét: Lượng HST trung bình và số lượng BC trung bình của 2 nhóm tương tự nhau trong khi số lượng TC trung bình của 2 nhóm có sự khác biệt (p<0.05).

Bảng 3.3. Thay đổi về 3 dòng tế bào máu ngoại vi

Đặc điểm		Không XLTX		XLTX		
		n	%	n	%	P
Bình thường		21	72,4	17	43,6	<0.05
Giảm 1 dòng	HC	5	17,2	9	23,1	>0.05
	BC	0	0	2	5,1	>0.05
	TC	1	3,5	5	12,8	>0.05
Giảm 2 dòng	HC+BC	0	0	1	2,6	>0.05
	HC+TC	2	6,9	1	2,6	>0.05
	BC+TC	0	0	1	2,6	>0.05
Giảm 3 dòng		0	0	3	7,6	>0.05
Tổng số		**29**	**100**	**39**	**100**	

Nhận xét: Tỷ lệ BN có 3 dòng ngoại vi trong giới hạn bình thường khá cao (72,4% ở nhóm không XLTX và 43,6% ở nhóm XLTX). Giảm 3 dòng ngoại vi không gặp ở nhóm không XLTX nhưng gặp 7,6% ở nhóm XLTX. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩ thống kê (p>0.05).

Bảng 3.4. Đặc điểm bạch cầu trung tính và lympho máu ngoại vi

Đặc điểm		Không XLTX		XLTX		
		n	%	n	%	p
BC trung tính	Tăng	6	20,7	2	5,1	>0.05
	Bình thường	23	79,3	32	82,1	>0.05
	Giảm	0	0	5	12,8	>0.05
BC lympho	Tăng	1	3,5	8	20,5	>0.05
	Bình thường	26	89,6	28	71,8	>0.05
	Giảm	2	6,9	3	7,7	>0.05

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có BC trung tính và BC lympho trong giới hạn bình thường rất cao. Tăng BC lympho gặp nhiều hơn ở nhóm có XLTX. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0.05).

3.3. Đặc điểm tế bào - mô bệnh học tủy xương

Bảng 3.5. Đặc điểm mật độ tế bào tủy xương trên sinh thiết tủy xương

Đặc điểm	Không XLTX		XLTX		p
	n	%	n	%	
Tăng	2	6,9	12	30,8	p>0.05
Bình thường	25	86,2	24	61,5	p>0.05
Giảm	2	6,9	3	7,7	p>0.05
Tổng số	**29**	**100**	**39**	**100**	

Nhận xét: Tỷ lệ BN có mật độ tế bào tủy xương bình thường rất cao (nhóm không XLTX là 86,2% so với nhóm có XLTX là 61,5%). Tỷ lệ BN có mật độ tế bào tủy tăng ở nhóm có XLTX cao hơn ở nhóm không có XLTX. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0.05).

Bảng 3.6. Đặc điểm phân bố tế bào trong các khoang sinh máu

Mật độ	Không XLTX		XLTX		
	n	%	n	%	
Đều	25	86,2	10	25,6	p<0.05
Không đều	4	13,8	29	74,4	
Tổng số	**29**	**100**	**39**	**100**	

Nhận xét: Trong nhóm BN không XLTX, 86,2% BN có đặc điểm tế bào tủy phân bố đều trong khi nhóm XLTX là 25,6%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0.05).

Bảng 3.7. Đặc điểm dòng HC, BCH, lympho và MTC trong tủy xương.

Đặc điểm	Giảm		Bình thường		Tăng	
	n	%	n	%	n	%
Dòng BCH	2	2,9	63	92,6	3	4,5
Dòng lympho	0	0	34	50	34	50
Dòng HC	6	8,8	50	73,5	12	17,7
Dòng MTC	10	14,7	54	79,4	4	5,9

Nhận xét: Tỷ lệ BN có dòng BCH, HC và MTC trong tủy xương bình thường khá cao (lần lượt 92,6%, 73,5% và 79,4%). Tỷ lệ tăng sinh dòng lympho chiếm 50%.

Bảng 3.8. Các hình thái xâm lấn tủy xương và vị trí xâm lấn

Hình thái	n	%	Vị trí	n	%
Tập trung	27	69,2	Quanh bè xương	18	46,1
Hỗn hợp	9	23,1	Giữa các khoang sinh máu	10	25,7
Lan tỏa	3	7,7	Hỗn hợp 2 vị trí	11	28,2
Tổng số	39	100	Tổng số	39	100

Nhận xét: Hình thái tập trung chiếm tỷ lệ cao nhất (69,2%), dạng lan tỏa chiếm tỷ lệ thấp nhất (7,7%). Vị trí xâm lấn quanh các bè xương chiếm tỷ lệ cao nhất (46,1%).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu 68 bệnh nhân được chẩn đoán ULP thể nang tại viện Huyết học và Truyền máu Trung ương. Chúng tôi xin đưa ra một số nhận xét và bàn luận như sau:

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

4.1.1. Đặc điểm về tuổi- giới:

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 56,8; thấp nhất là 28 tuổi và cao nhất là 78 tuổi. Trong đó nhóm tuổi thường gặp chủ yếu là trung niên và cao tuổi (chiếm >98%), nhóm dưới 35 tuổi chiếm rất ít (chỉ 1,5%). Tỷ lệ nam cao hơn nữ với nam/ nữ khoảng 1,43/1. Kết quả này tương tự kết quả của Martha và cộng sự (2014) với độ tuổi trung bình cho ULP thể nang là 58 tuổi và tỷ lệ nam/ nữ là 1.4/1 [1].

4.1.2. Đặc điểm tỷ lệ XLTX:

ULP thể nang được coi là u lympho tế bào B nhóm tiến triển thấp, tuy không thể chữa khỏi nhưng có khả năng sống sót lâu dài. Kiểm tra tủy xương được thực hiện thường xuyên cho bệnh nhân ULP thể nang và tần suất XLTX là khá cao theo nhiều nghiên cứu trên Thế giới [2], [3]. Nghiên cứu của chúng tôi kết quả cũng tương tự với 57.4% BN có XLTX.

4.2. Đặc điểm 3 dòng tế bào máu ngoại vi:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, lượng HST trung bình của 2 nhóm có XLTX và không XLTX lần lượt là 125,9 g/l và 131,5 g/l. Tỷ lệ BN có HST<120 g/l ở nhóm XLTX cao hơn so với không XLTX với tỷ lệ lần lượt là 35,9% và 24,1%. Nghiên cứu của Redha A. Hasan năm 2014 trên BN ULP không Hodgin cho thấy có tới 60% bệnh

nhân ULP XLTX có lượng HST< 120 g/l, cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi [4]. Có sự khác biệt về tỷ lệ giảm HST giữa hai nhóm được giải thích do tình trạng xâm lấn của tế bào ác tính vào tủy xương làm ức chế sinh HC và/hoặc do tình trạng rối loạn sinh tủy thứ phát. Ngoài ra mức độ giảm HST phụ thuộc rất nhiều vào thời điểm phát hiện bệnh cũng như thể bệnh, có lẽ vì vậy mà tỷ lệ giảm Hb ở nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với nghiên cứu của Redha A. Hasan.

Số lượng BC trung bình của 2 nhóm không XLTX và có XLTX khác biệt không nhiều. Trong nhóm có XLTX, tỷ lệ giảm BC là 17,9% nhưng không có BN nào có giảm BC trong nhóm không XLTX. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Dũng với SLBC trung bình 7,68 ± 4,66 G/l, 19,61% BN SLBC giảm [5]. Nghiên cứu của Redha A. Hasan 2014 cho thấy tỷ lệ BN có giảm BC trong nhóm ULP có XLTX là 20%, tương tự với kết quả mà chúng tôi đưa ra [4]. Tuy nhiên, SLBC phụ thuộc khá nhiều vào tình trạng lâm sàng như dùng thuốc, viêm nhiễm, … Một số tác giả nghiên cứu về số lượng và chức năng thực bào của BCTT ở BN ULP đều cho thấy mặc dù có số lượng bình thường nhưng khả năng thực bào của chúng thì giảm rõ rệt so với bình thường [6] [7]. Vì các lý do đó nên có lẽ SLBC không được coi là yếu tố chỉ điểm để phát hiện tình trạng XLTX.

Số lượng TC trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt giữa 2 nhóm khảo sát (250,1 G/l với nhóm không XLTX so với 207,4 ở nhóm XLTX). Sự giảm TC cũng có thể được giải thích do các tế bào u xâm lấn vào tủy làm ức chế quá sình sinh TC. Điều đó càng được khẳng định phần nào khi quan sát tỷ lệ BN có giảm TC ở 2 nhóm với 25,6% BN có giảm TC ở nhóm có XLTX trong khi ở nhóm không XLTX tỷ lệ này chỉ là 10,1%. Theo nghiên cứu của Redha thì có 30% bệnh nhân ULP không Hodgkin XLTX có tiểu cầu giảm, cũng khá tương đồng kết quả của chúng tôi [4]. Nhưng không như BC, số lượng TC ít ảnh hưởng hơn bởi tình trạng phản ứng của cơ thể. Có lẽ vì vậy mà số lượng TC đáng tin cậy hơn để dự đoán khả năng XLTX ở BN ULP thể nang. Tuy nhiên khi đã có giảm TC có lẽ tình trạng XLTX đã xảy ra một thời gian khá dài do có tới gần 75% BN nhóm có XLTX chưa có giảm TC. Đó là lý do tại sao kiểm tra tủy xương luôn được khuyến cáo thực hiện sớm ngay cả khi tổng phân tích tế bào máu ngoại vi còn chưa phát hiện bất thường.

4.3. Đặc điểm tế bào- mô bệnh học tủy xương:

4.3.1. Đặc điểm mật độ tế bào và phân bố tế bào trong các khoang sinh máu:

Trong nhóm ULP thể nang không XLTX, có ới 86.2% bệnh nhân có mật độ tế bào tủy bình thường và 86.2% bệnh nhân phân bố tế bào tủy đồng đều. Chỉ có 6.9% bệnh nhân có mật độ tế bào tủy tăng và tỷ lệ bệnh nhân có mật độ tế bào tủy giảm cũng là 6.9%. Tuy nhiên có sự khác biệt so với nhóm ULP thể nang có XLTX: có tới 30.77% số BN có mật độ tế bào tủy tăng và 74.36% số BN có phân bố tế bào tủy không đều. Nghiên cứu của Phí Thị Nguyệt Anh (2019) trên BN ULP XLTX cho thấy có 47.37% số trường hợp ULP không Hodgkin tế bào B xâm lấn tủy xương có mật độ tế bào tủy tăng, cao hơn so với

nghiên cứu của chúng tôi [8]. Cũng trong nghiên cứu này tác giả cho thấy chỉ có 45.61% số BN có phân bố tế bào không đều trong các khoang sinh máu, thấp hơn khá nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt này có thể được giải thích do hầu hết các bệnh nhân ULP thể nang trong nghiên cứu của chúng tôi xâm lấn tủy xương theo kiểu tập trung hoặc hỗn hợp (Bảng 3.8).

4.3.3. Đặc điểm các hình thái xâm lấn tủy xương:

Kiểu lan tỏa (7,7%). Và vị trí xâm lấn gặp nhiều nhất là vị trí quanh các bè xương. Nghiên cứu của Sovani và cộng sự (2013) cũng cho thấy ULP thể nang có tới 76% số trường hợp là xâm lấn kiểu tập trung quanh bè xương [9]. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho thấy ULP thể nang xâm lấn tủy xương gặp chủ yếu dạng tập trung quanh các bè xương, có thể tập trung thành nốt, dạng lan tỏa thường hiếm gặp và thường chỉ gặp trong type 3. Theo tác giả Tripodo, ULP thể nang thường xâm lấn tập trung quanh các bè xương là do có sự tương quan giữa vi môi trường của trung tâm mầm và vùng quanh bè xương vì vậy mà hầu như ban đầu (giai đoạn grade 1,2) vẫn duy trì sự tiếp xúc, không làm thay đổi cấu trúc các chất nền trong tủy xương [10].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đặc điểm máu ngoại vi và tủy xương ở 68 BN ULP thể nang tại Viện HH-TM Trung ương, chúng tôi xin đưa ra một số kết luận:

1. Đặc điểm máu ngoại vi:

- Tỷ lệ bệnh nhân có 3 dòng máu ngoại vi bình thường chiếm tỷ lệ khá cao, tuy nhiên có sự khác biệt giữa nhóm không XLTX và XLTX.
- Nhóm BN có XLTX, có sự thay đổi về các dòng tế bào máu ngoại vi rõ hơn nhóm không có XLTX. Giảm tiểu cầu có thể được coi là yếu tố chỉ điểm cho XLTX.

2. Đặc điểm tủy xương:

a. Mật độ tế bào trong tủy xương:

- Có 86.2% BN nhóm không XLTX có mật độ tế bào tủy bình thường, chỉ 6.9% có tăng mật độ tế bào; còn nhóm có XLTX tỷ lệ này lần lượt là 61.54% và 30.77%.
- BN nhóm XLTX đa số có phân bố tế bào không đều trong các khoang sinh máu.

b. Hình thái xâm lấn tủy xương:

Xâm lấn kiểu tập trung quanh các bè xương chiếm tỷ lệ cao nhất. Xâm lấn kiểu lan tỏa chiêm tỷ lệ thấp nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. **Linet MS, Vajdic CM, Morton LM, Anneclaire DR** (2014) Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the interlymph non-Hodgkin lymphoma subtypes project. J Natl Cancer Inst Monogr. 2014;48:26–40. .
2. **Schmidt B., Kremer M., Götze K. et al.** (2006). Bone marrow involvement in follicular lymphoma: Comparison of histology and flow cytometry as staging procedures. Leukemia & Lymphoma, **47(9)**, 1857–1862.
3. **Freedman A.** (2014). Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. American Journal of Hematology, **89(4)**, 429–436.
4. **Redha A. Hasan** (2014) Bone marrow involvement in non-hodgkin's lymphoma. Misan Journal of Acodemic studies, Missan University, 25.

5. **Nguyễn Ngọc Dũng, Phạm Thị Nguyệt, Bạch Quốc Khánh** (2018). Nghiên cứu đặc điểm tế bào, tổ chức học và hóa mô miễn dịch tủy xương ở bệnh nhân U lympho xâm lấn tủy xương. Tạp Chí Y học Việt Nam .
6. **Nguyễn Quang Chiến** (2005) Nghiên cứu đặc điểm tế bào và tổ chức học của tủy xương ở bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin, Luận văn Thạc sỹ chuyên ngành Y học chức năng – Sinh lý bệnh, Học viện Quân Y.
7. **Phan Phương Anh** (2002) Nghiên cứu chức năng thực bào của bạch cầu trung tính và số lượng NK ở bệnh nhân u lympho ác tính trước và sau điều trị hóa chất, Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ Y học chuyên ngành huyết học-truyền máu, Đại học y Hà Nội.
8. **Phí Thị Nguyệt Anh** (2019) Nghiên cứu đặc điểm tế bào và tổ chức học tủy sinh máu ở bệnh nhân u lympho xâm lấn tủy xương. Luận văn Thạc sỹ chuyên ngành Huyết học-Truyền máu, Đại học Y Hà Nội.
9. **Sovani V, Harvey C et al** (2013) Bone marrow trephine biopsy involvement by lymphoma: review of histopathological features in 511 specimens and correlation with diagnostic biopsy, aspirate and peripheral blood findings. Journal of clinical pathology. 2013 Dec 10:jclinpath-2013. .
10. **Tripodo C, Sangaletti S et al** (2011) The bone marrow stroma in hematological neoplasms-a guilty bystander. Nat Rev Clin Oncol 2011;8:456-6.

ĐÁNH GIÁ MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA CÁC CHỈ SỐ FERRITIN HUYẾT THANH, NỒNG ĐỘ SẮT Ở GAN, T2* MRI TIM TRÊN BỆNH NHÂN THALASSEMIA KHÔNG PHỤ THUỘC TRUYỀN MÁU

Nguyễn Thị Hồng Hoa*, Nguyễn Phạm Bảo Trân*, Nguyễn Lê Diễm Thanh*

TÓM TẮT

NTDT (Nontransfusion dependent thalassemia) nhóm bệnh nhân không cần phải truyền máu định kỳ suốt đời để duy trì cuộc sống mà thỉnh thoảng mới truyền máu trong những giai đoạn đặc biệt như phẫu thuật, có thai, nhiễm trùng hay chậm tăng trưởng… Đây là nhóm bệnh trung gian giữa TDT (Transfusion dependent thalassemia) và những người lành mang gen bệnh. Tuy không phải chịu gánh nặng quá tải sắt như TDT nhưng với cơ chế tăng hấp thu sắt qua dạ dày- ruột, sự rối loạn chuyển hóa của Hepcidin và một phần nhỏ là do truyền hồng cầu lắng, NTDT vẫn có tình trạng quá tải và có thể dẫn đến biến chứng nặng thậm chí tử vong. Việc xác định tình trạng quá tải sắt từ đó chọn lựa liệu pháp thải sắt phù hợp giúp nâng cao hiệu quả điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân NTDT, giảm thiểu tối đa nguy cơ có thể xảy ra. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá tình trạng quá tải sắt và mối tương quan giữa các chỉ số quá tải sắt trên nhóm bệnh nhân NTDT được điều trị tại BTH. Chúng tôi thu nhận được 88 bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu. Mẫu nghiên cứu có tình trạng quá tải sắt trung bình với giá trị trung bình SF 1183,5ng/ml, LIC 7,4 mg/gdw, T2* MRI tim là 36 ms. Mức độ quá tải sắt SF nặng là 23,9%, LIC mức độ nặng là 25% và chỉ có 1,1% có quá tải sắt T2* MRI tim mức độ nhẹ. LIC và SF có tương quan thuận ở mức trung bình đến cao với hệ số Spearman r = 0,555 (p < 0,01), SF và T2* MRI tim không có tương quan, LIC và T2* MRI tim không có tương quan. Chúng tôi nhận thấy đối với nhóm bệnh NTDT vẫn cần theo dõi và đánh giá định kỳ các chỉ số sắt SF, LIC từ đó có chiến lược thải sắt và theo dõi hiệu quả để giảm thiểu tối đa nguy cơ có thể xảy ra. Ở những trung tâm chưa triển khai được MRI đo sắt ở gan-tim thì SF cũng có giá trị giúp tiên lượng LIC.

Đề tài nghiên cứu đã được thông qua bởi hội đồng nghiên cứu BTH năm 2019

**Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phạm Bảo Trân
Email: xanhdatroi.02081987@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 16/9/2020

SUMMARY

THE EVALUATION OF IRON OVERLOAD ON TRANSFUSION INDEPENDENCE THALASSEMIA PATIENTS IN BLOOD TRANFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

NTDT (Nontransfusion dependent thalassemia) is a term used to label patients who do not require such lifelong regular transfusion for survival, although they may require occasional or even frequent transfusion in certain clinical settings and for defined period of life (pregnancy, surgical, infection or slow growth…). Iron overload due to increased intestinal iron absorption constitutes a major clinical problem in patients with NTDT. Current models for iron metabolism in NTDT suggest that suppression of serum hepcidin leads to an increase iron absorption and occasional transfusion. Iron chelation therapy remains the backbone of NTDT management and is one of the most effective and practical ways if

decreasing morbidity and mortality. We conducted this study to determine the iron overload status of NTDT and the correlation between SF, LIC and MRI T2*. In our study 88 patients were enrolled. Their iron overload status is moderate with mean value of SF were 1183,5 ng/ml, LIC 7,4 mg/gdw and T2* MRI 36 ms. The percentage of severe SF level was 23,9%, severe LIC was 25%, and only 1,1% was light MRI T2*. LIC and SF have a moderate-high positive correlation with r = 0,555 (p < 0,01) while there is no correlation between SF and MRI T2*, LIC and MRI T2*. Therefore, it is necessary to evaluate iron SF, LIC, MRI T2* so as to accurate asses iron overload in NTDT. In centers that do not have MRI to determine the iron in liver and heart, the SF index is also useful in helping to predict LIC value.

The research topic was approved by the research committee of Ho Chi Minh Blood Transfusion Hematology Hospital in Hochiminh city

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là một trong các bất thường di truyền phổ biến nhất trên thế giới, chiếm khoảng 7% dân số toàn cầu. Thalassemia không phụ thuộc truyền máu (Nontransfusion dependent thalassemia-NTDT) là thuật ngữ dành cho bệnh nhân thalassemia không cần phải truyền máu định kỳ suốt đời để duy trì cuộc sống mà thỉnh thoảng mới truyền máu trong những giai đoạn đặc biệt như phẫu thuật, có thai, nhiễm trùng hay chậm tăng trưởng…Trên nhóm bệnh này, tuy không phải chịu gánh nặng quá tải sắt và những biến chứng nặng như TDT nhưng vẫn mang những yếu tố nguy cơ dẫn đến tình trạng quá tải sắt nặng từ đó dẫn đến biến chứng nặng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống.Quá tải sắt trong NTDT chủ yếu là do tăng hấp thu sắt qua dạ dày- ruột, sự rối loạn chuyển hóa của Hepcidin và một phần nhỏ là do truyền hồng cầu lắng. Ba chỉ số được công nhận có giá trị đánh giá tình trạng quá tải sắt gồm ferritin huyết thanh, nồng độ sắt ở gan (LIC) và T2* MRI tim. Ferritin huyết thanh (SF) được sử dụng từ khá lâu và khá phổ biến trên thế giới. Bên cạnh đó do điều kiện thực tế của các trung tâm điều trị có thể không có điều kiện làm LIC, T2*MRI tim một cách thường quy. Nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa SF và LIC trên bn NTDT tương đối thấp hơn trong TDT, vì vậy nếu chỉ dùng SF mà không quan tâm đến chỉ số LIC có thể đánh giá không đúng lượng sắt quá tải và làm trì hoãn việc thải sắt. Mối tương quan giữa chỉ số ferritin huyết thanh và nồng độ sắt ở gan (LIC) đã được xác định trên bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu, nhưng dữ liệu trên bệnh nhân không phụ thuộc truyền máu thì rất ít và chưa thống nhất. Đây là lý do chúng tôi quyết định thực hiện nghiên cứu này với 3 mục tiêu chuyên biệt:

1. *Xác định tỷ lệ các mức độ quá tải sắt của người bệnh thalassemia không phụ thuộc truyền máu theo các chỉ số SF, LIC, T2* MRI tim.*
2. *Xác định giá trị các chỉ số SF, LIC, T2* MRI tim của người bệnh thalassemia không phụ thuộc truyền máu*
3. *Xác định mối tương quan giữa các chỉ số sắt: SF và LIC, SF và T2* MRI tim, LIC và T2* MRI tim.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca

Đối tượng nghiên cứu: bệnh nhân thalassemia không phụ thuộc truyền máu.

Phương pháp chọn mẫu:

- Tiêu chuẩn nhận vào: thỏa tất cả các tiêu chuẩn sau
  - ✓ Tuổi ≥ 3 tuổi

✓ Chẩn đoán xác định là β thalassemia thể vừa, β thalassemia /HbE thể vừa, bệnh HbH thể không phụ thuộc truyền máu.

✓ Chưa truyền máu hay có truyền máu lần đầu sau 3 tuổi

✓ Thực hiện đủ 3 chỉ số sắt SF, LIC, T2* MRI lúc chẩn đoán.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

✓ Đang dùng thuốc thải sắt

✓ Truyền máu trong vòng 1 tháng trước khi thực hiện chỉ số sắt

Phương pháp thu thập số liệu:

- Cách thu thập: Dùng bảng thu thập ghi nhận các biến số
- Công cụ thu thập: Hồ sơ bệnh án
- Ngày thu thập: từ tháng 1/2019 đến tháng 8/2019
- Các biến số được đo lường:

✓ Các biến số định tính: giới, thể bệnh, cắt lách, truyền máu

✓ Các biến số định lượng: tuổi, Hb, LIC, T2* MRI tim, SF

Phương pháp tiến hành: Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được thu thập số liệu theo bảng. Ba chỉ số sắt SF, LIC, T2* MRI tim sẽ phân loại theo các mức độ: Không ứ sắt, ứ sắt mức độ thấp, ứ sắt mức độ vừa, ứ sắt mức độ cao. Giá trị trung bình của từng chỉ số sắt sẽ được tính toán và sau đó là khảo sát hệ số tương quan r giữa các chỉ số này.

Phương pháp phân tích và xử lý số liệu:

Các số liệu được xử lý bằng phần mềm STATA 12.0, với độ tin cậy 95%, ngưỡng p = 0,05 được chọn có ý nghĩa thống kê.

Biến số định tính được trình bày dưới dạng số tuyệt đối và tỷ lệ %. Biến số định lượng được trình bày dưới dạng số trung bình ± độ lệch chuẩn (nếu là phân phối bình thường) hay số trung vị và percentile 25% và 75% (nếu là phân phối không bình thường), giá trị nhỏ nhất và giá trị lớn nhất. Mối liên hệ giữa các chỉ số sắt được đo lường bằng hệ số tương quan Pearson (nếu biến phân phối bình thường) hệ số tương quan Spearman (nếu biến phân phối không bình thường). Kết quả được trình bày dưới dạng bảng, biểu đồ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu nhận được 88 bệnh nhân vào mẫu nghiên cứu. Sau khi phân tích số liệu, chúng tôi thu được kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm mẫu nghiên cứu (n=88)

Các biến số		
Nam n,(%)		44 (50)
Nữ n,(%)		44 (50)
Tuổi (trung vị, 25%-75%)		40,5 (30-57)
Thể bệnh n,(%)	β Thalassemia thể trung bình	22 (25)
	HbE/ β Thalassemia thể trung bình	18 (20,5)
	Bệnh HbH không phụ thuộc truyền máu	48 (54,5)
Cắt lách n,(%)		4 (4,5)
Mức độ thiếu máu n,(%)	Không thiếu máu (Hb ≥ 12 g/dl ở nữ, Hb ≥ 13,5 g/dl ở nam)	1 (1,1)
	Nhẹ (10 g/dl ≤ Hb < 12 g/dl ở nữ, 10 g/dl ≤ Hb < 13,5 g/dl ở nam)	11 (12,5)

	Trung bình (8 g/dl ≤ Hb < 10 g/dl)	35 (39,8)
	Nặng (6 g/dl ≤ Hb < 8 g/dl)	41 (46,6)
Tình trạng truyền máu n,(%)	Chưa	45 (51,1)
	Có	43 (48,9)

3.2. Mức độ và giá trị quá tải sắt

Bảng 2: Mức độ quá tải sắt (n= 88)

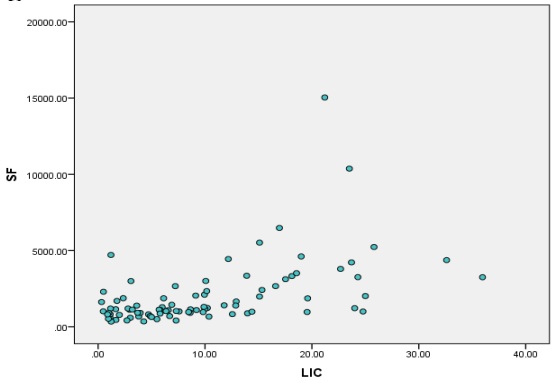
Các mức độ quá tải sắt		n (%)
SF	Không (≤ 300 ng/ml)	0
	Nhẹ (< 300 -1000 ng/ml)	29 (33)
	Trung bình (<1000 - 2500 ng/ml)	38 (43,2)
	Nặng (> 2500 ng/ml)	21 (23,9)
LIC	Không (≤ 1,8)	14 (15,9)
	Nhẹ (<1,8 - 7)	27 (30,7)
	Trung bình (>7- 15)	25 (28,4)
	Nặng (>15)	22 (25)
T2*	Không (≥ 20)	87 (98,9)
	Nhẹ (14 - <20)	1 (1,1)
	Trung bình (8 - <14)	0
	Nặng (< 8)	0

Bảng 3: Giá trị quá tải sắt (n = 88)

Chỉ số sắt	Trung vị,(25% - 75%)
SF (ng/ml) (trung vị, 25%-75%)	1183,5 (911,5 - 2380)
LIC (mg/gdw) (trung vị, 25%-75%)	7,4 (3,4 - 14,7)
T2* (ms) (GTTB ± ĐLC) (GTNN-GTLN)	36 ± 7,4 (16,5 – 62,9)

3.3. Mối tương quan giữa các chỉ số sắt SF, LIC, T2* MRI tim.

2.3.1. Mối tương quan giữa SF và LIC



Biểu đồ: Tương quan giữa SF và LIC (r = 0,555 (p < 0,01))

2.3.2. Mối tương quan giữa SF và MRI T2* tim, LIC và MRI T2* tim.

Chúng tôi không ghi nhận có sự tương quan giữa SF và MRI T2* tim, LIC và MRI T2* tim.

3.4. Mối tương quan giữa SF và LIC với tình trạng truyền máu

3.4. 1 Mức độ và giá trị quá tải sắt

Bảng 4. Giá trị quá tải sắt và tình trạng truyền máu

Chỉ số sắt (Trung vị, 25%-75%)	Chưa truyền Trung vị (25% - 75%)	Đã truyền Trung vị (25% - 75%)
SF (ng/ml)	1168 (911 - 1787)	1235 (885 – 3258)
LIC (mg/gdw)	5 (1,44 – 9,95)	10,2 (6,56 – 19,55)

3.4. 2 Mối tương quan giữa SF và LIC với tình trạng truyền máu

Bảng 5. Mối tương quan giữa SF và tình trạng truyền máu

SF (n,%)	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Tổng
Đã truyền	14 (32,6)	15 (34,8)	14 (32,6)	43 (100)
Chưa truyền	15 (33,3)	23 (51,1)	7 (15,6)	45 (100)

SF và tình trạng truyền máu không có mối liên hệ với nhau (p=0,135)

Bảng 6. Mối tương quan giữa LIC và tình trạng truyền máu

LIC (n,%)	Không	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Tổng
Đã truyền	1 (2,3)	11 (25,6)	16 (37,2)	15 (34,9)	43 (100)
Chưa truyền	13 (28,9)	16 (35,6)	9 (20)	7 (15,6)	45 (100)

LIC và tình trạng truyền máu có mối liên hệ thuận có ý nghĩa thống kê (p=0,001)

IV. BÀN LUẬN

Trong khoảng thời gian từ 1/1/2015 – 01/06/2019, chúng tôi thu nhận được 88 bệnh nhân, độ tuổi trung bình 40,5 tuổi và không có sự khác biệt về giới tính. Độ tuổi này phù hợp với mô tả của y văn vì bệnh nhân NTDT không bị phụ thuộc truyền máu nên hầu như họ đến với bệnh viện khám khi tuổi đã lớn.

Kết quả từ bảng 1 cho thấy trong mẫu nghiên cứu, thể bệnh chiếm nhiều nhất là Bệnh HbH không phụ thuộc truyền máu (α Thalassemia) chiếm 54,5%.

Chúng tôi đánh giá tình trạng thiếu máu của mẫu nghiên cứu thì nhận thấy chỉ có 13,6% bệnh nhân không thiếu máu hay chỉ thiếu máu nhẹ, còn lại phần lớn bệnh nhân có tình trạng thiếu máu mức độ từ trung bình (39,8%) đến nặng (46,6%) (bảng 1). Đây cũng là đặc điểm của bệnh nhân thalassemia không phụ thuộc truyền máu. Những bệnh nhân này có thể dung nạp được với tình trạng thiếu máu và chỉ cần truyền máu trong các tình huống nhất định như: chậm tăng trưởng, nhiễm trùng nặng, cần phẫu thuật, có biến dạng xương…

Có đến 48,9% bệnh nhân đã từng truyền máu trên tổng số 76,4% bệnh nhân thiếu máu mức độ trung bình đến nặng (bảng 1). Tuy nhiên họ không bị phụ thuộc truyền máu định kỳ như nhóm bệnh nhân phụ thuộc truyền máu.

4.1. Mức độ và giá trị quá tải sắt:

Chúng tôi đánh giá gánh nặng sắt qua chỉ

số sắt đầu tiên là ferritin huyết thanh. Qua xét nghiệm này, chúng tôi ghi nhận tất cả bệnh nhân đều có quá tải sắt các mức độ từ nhẹ đến nặng, trong đó mức độ nặng là 23,9% (bảng 2). Tuy nhiên, tỷ lệ này thấp hơn nhiều so với công bố của Nguyễn Thị Thu Hà [1] nghiên cứu trên 232 bệnh nhân với mức độ SF nặng là 62,1%. So với nghiên cứu của một tác giả nước ngoài, kết quả của chúng tôi đều cao hơn các số liệu của Rong rong [7] về tỷ lệ bệnh nhân có quá tải sắt SF cũng như tỷ lệ quá tải nặng. Rong rong [7] nghiên cứu trên 158 bệnh nhân Trung quốc phát hiện 87,4% bệnh nhân có quá tải ferritin huyết thanh, trong đó mức độ nặng là 16,5%.

Nồng độ sắt trong gan có tương quan chặt chẽ với tổng lượng sắt trong cơ thể và chụp cộng hưởng từ hạt nhân có thể đánh giá chính xác lượng sắt trong gan (LIC)[6]. Kết quả từ bảng 2 cho thấy có 84,1% bệnh nhân có quá tải sắt ở gan các mức độ từ nhẹ đến nặng, trong đó mức độ nặng là 25%. Tỷ lệ này thấp hơn nhiều so với ghi nhận của Nguyễn Thị Thu Hà [1] với mức độ nặng là 78,4%. Kết quả của chúng tôi tương đương với Rong rong [7] là 79,7% bệnh nhân quá tải sắt ở gan, trong đó mức độ nặng là 31%. Nồng độ LIC mức độ nặng 15-20 mg/gdw được cho là có mối liên hệ với tình trạng xơ gan, bất thường chức năng gan[6].

Nguyên nhân gây tử vong phổ biến gần đây của người bệnh thalassemia là biến chứng tim. Chỉ số sắt ở tim đo bằng T2* MRI tim hiện đang là phương pháp duy nhất có thể đánh giá tình trạng quá tải sắt ở tim, giúp tiên lượng được nguy cơ biến chứng tim[6]. Trong nghiên cứu này, chỉ có 1,1% bệnh nhân có quá tải sắt ở tim (mức độ nhẹ) (bảng 2), thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà [1] là 12,8% và Rong rong [7] là 5,4%. Dữ liệu của nghiên cứu này phù hợp với các phát hiện gần đây, cho thấy bệnh nhân NTDT ít truyền máu hay chưa truyền máu thường có T2* > 20 ms mặc dù có LIC tăng[5].

Định lượng Ferritin huyết thanh là phương pháp phổ biến nhất để đánh giá gánh nặng sắt trong cơ thể. Kết quả từ bảng 3 cho thấy nồng độ trung bình Ferritin huyết thanh của mẫu nghiên cứu là 1183,5 ng/ml, thấp hơn so với công bố của Nguyễn Thị Thu Hà [1] là 3280 ng/ml và tương đương với Rong rong [7] là 1037 ng/ml.

Nồng độ LIC trung bình của mẫu nghiên cứu là 7,4 mg/gdw, thấp hơn so với công bố của Nguyễn Thị Thu Hà [1] là 20,2 mg/gdw và tương đương với Rong rong [7] là 8,9 mg/gdw (n=155).

Nồng độ T2* MRI tim trung bình của mẫu nghiên cứu là 36 ms tương đương với Rong rong [7] là 32,8 ms (n=111).

4.2. Mối tương quan giữa các chỉ số sắt SF, LIC, T2* MRI tim:

Ferritin huyết thanh là xét nghiệm rẻ tiền và được thực hiện ở hầu hết các trung tâm có điều trị thalassemia, và được cho là có tương quan với nồng độ sắt ở các tổ chức[2, 6]. Biểu đồ 4.1 cho thấy Ferritin huyết thanh và LIC có tương quan thuận ở mức trung bình đến cao với hệ số Spearman r = 0,555 ($p < 0,01$), tương đương với công bố của Taher [9] là r = 0,64 ($p < 0,001$) nhưng thấp hơn của Rong rong [7] là r = 0,809 ($p < 0,001$).

Bảng 7. Bảng so sánh hệ số tương quan giữa LIC và SF

Nghiên cứu	Hệ số tương quan
Taher [9]	r = 0,64; p < 0,001 (r = 0,62; p < 0,001 ở BN TI cắt lách)
Pakbaz Z [4]	r = 0,53; p < 0,001
Rong Rong [7]	r = 0,809; p < 0,001
NNC	r = 0,555; p < 0,01

Chúng tôi ghi nhận không có mối tương quan giữa SF và T2* MRI tim phù hợp với nhiều nghiên cứu khác[2, 7, 9].

Bệnh nhân Thalassemia không phụ thuộc truyền máu tuy không cần phải thường xuyên truyền máu để duy trì sự sống, nhưng những bệnh nhân này vẫn phải đối mặt với các nguyên cơ từ biến chứng của bệnh như quá tải sắt và vẫn có nguy cơ tử vong từ các biến chứng này. Vì thế, chẩn đoán chính xác và sớm tình trạng quá tải sắt trên nhóm bệnh nhân này để có can thiệp thải sắt kịp thời là rất cần thiết.

4.3. Mối tương quan giữa SF và LIC với tình trạng truyền máu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ ghi nhận 1 trường hợp có ứ sắt ở tim, đã được truyền máu, nên chúng tôi không khảo sát tương quan của MRI T2*.

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận, trong nhóm bệnh nhân đã được truyền máu có sự khác biệt rõ rệt về tình trạng ứ sắt và tình trạng truyền máu. Trong nhóm bệnh nhân đã được truyền máu, nồng độ SF và mức độ LIC cao hơn nhóm chưa được truyền máu (bảng 4).

Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận có mối tương quan thuận giữa tình trạng truyền máu và mức độ LIC (bảng 6) đa số bệnh nhân đã từng truyền máu có ứ sắt mức độ trung bình đến nặng ở gan (bảng 6). Điều này không tương ứng với nồng độ SF (bảng 5). Có thể SF là chỉ số dao động, có sự ảnh hưởng của các yếu tố viêm nhiễm mạn tính, hoặc đã được điều trị trước đó, nên nồng độ SF không có mối liên quan với tình trạng truyền máu. Điều này cũng phù hợp với y văn và các nghiên cứu quốc tế trước đó.

Hơn nữa theo số liệu thống kê, mặc dù bệnh nhân chưa bao giờ được truyền máu vẫn có trường hợp ứ sắt mức độ nặng (bảng 5, bảng 6) cả trên chỉ số SF và LIC. Điều này nhấn mạnh rằng cần theo dõi và đánh giá toàn diện bệnh nhân, để có thể có chiến lược thải sắt phù hợp nhất. Nhằm giảm thiểu tối đa biến chứng, giúp duy trì cuộc sống ổn định cho nhóm bệnh NTDT.

V. KẾT LUẬN- KIẾN NGHỊ

5.1. Kết luận

Mẫu nghiên cứu có tình trạng quá tải sắt với giá trị trung bình SF 1183,5 ng/ml, LIC 7,4 mg/gdw, T2* MRI tim là 36 ms.

Mức độ quá tải sắt SF nặng là 23,9%, LIC mức độ nặng là 25% và chỉ có 1,1% có quá tải sắt T2* MRI tim mức độ nhẹ.

LIC và SF có tương quan thuận ở mức trung bình đến cao với hệ số Spearman r = 0,555 (p < 0,01), SF và T2* MRI tim không có tương quan, LIC và T2* MRI tim không có tương quan.

5.2. Kiến nghị:

Cần theo dõi định kỳ mỗi 6 tháng đối với chỉ số SF và mỗi năm đối với LIC, T2* MRI tim để từ đó đánh giá chính xác tình trạng quá tải sắt ở bệnh nhân thalassemia không

phụ thuộc truyền máu. Xét nghiệm Ferritin huyết thanh dễ làm, rẻ tiền và phổ biến và có tương quan thuận mức độ từ trung bình đến cao với LIC, nên có thể giúp tiên lượng được mức độ LIC nếu cơ sở điều trị chưa thể thực hiện được MRI. Đặc biệt chú ý đến nhóm bệnh nhân NTDT đã từng có tiền sử truyền máu trước đó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Thu Hà, Bạch Quốc Khánh, Lê Xuân Hải, Nguyễn Anh Trí (2015)** "Xác định tình trạng quá tải sắt trên bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học- Truyền máu TW 2013-2014". Tạp chí Y học Việt Nam, (434), tr. 19-27.
2. **H. Al-Momen, S. K. Jasim, Q. A. Hassan, H. H. Ali (2018)** "Relationship between liver iron concentration determined by R2-MRI, serum ferritin, and liver enzymes in patients with thalassemia intermedia". Blood Res, 53 (4), tr. 314-319.
3. **A. Eghbali, H. Taherahmadi, M. Shahbazi, B. Bagheri, L. Ebrahimi (2014**) "Association between serum ferritin level, cardiac and hepatic T2-star MRI in patients with major beta-thalassemia". Iran J Ped Hematol Oncol, 4 (1), tr. 17-21.
4. **Z. Pakbaz, R. Fischer, E. Fung, P. Nielsen, P. Harmatz, E. Vichinsky (2007)** "Serum ferritin underestimates liver iron concentration in transfusion independent thalassemia patients as compared to regularly transfused thalassemia and sickle cell patients". Pediatr Blood Cancer, 49 (3), tr. 329-32.
5. **A. T. Taher, K. M. Musallam, J. C. Wood, M. D. Cappellini (2010)** "Magnetic resonance evaluation of hepatic and myocardial iron deposition in transfusion-independent thalassemia intermedia compared to regularly transfused thalassemia major patients". Am J Hematol, 85 (4), tr. 288-90.
6. **A. Taher, E. Vichinsky, K. Musallam, M. D. Cappellini, V. Viprakasit (2013)** IN Weatherall, D. (Ed.) Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). Thalassaemia International Federation

(c) 2013 Thalassaemia International Federation., Nicosia, Cyprus,
7. **Rong rong Liu, Yu mei Huang, Peng Peng, Xiao yun Wei, Yu Lei, Jiao di Liu, et al. (2016) "**Iron Overload Status in Patients with Non-Transfusion-Dependent Thalassemia in China". Blood, 128 (22), tr. 1287-1287.
8. **Ali Taher, Fuad El Rassi, Hussain Isma'eel, Suzane Koussa, Adlette Inati, Maria Domenica Cappellini (2008)** "Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia". 93 (10), tr. 1584-1586.
9. **Ali T. Taher, John Porter,** Vip Viprakasit, Antonis Kattamis, Suporn Chuncharunee, Pranee Sutcharitchan, et al. (2012) "Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study". Blood, 120 (5), tr. 970-977.

KẾT QUẢ TẦM SOÁT NGƯỜI MANG GEN THALASSEMIA/ BỆNH HUYẾT SẮC TỐ TRONG ĐỘ TUỔI SINH ĐẺ TẠI XÃ MINH QUANG, HUYỆN CHIÊM HÓA, TỈNH TUYÊN QUANG

Vũ Hải Toàn, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Ngọc Dũng, Vũ Thị Hương, Lê Xuân Hải, Dương Quốc Chính, Nguyễn Hữu Chiến(*)

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thalassemia và bệnh huyết sắc tố là bệnh lý di truyền dòng hồng cầu, bệnh gây thiếu máu và nhiều biến chứng liên quan, ảnh hưởng tới người bệnh, gia đình người bệnh và xã hội, bệnh có tỷ lệ cao trong các nhóm dân tộc thiểu số. Với mong muốn khảo sát gen bệnh tại một địa phương miền núi khó khăn, chủ yếu là đồng bào dân tộc sinh sống, ở nhóm người trong độ tuổi sinh đẻ, từ đó có các chính sách can thiệp tiếp theo để giảm tỷ lệ mang gen và bị bệnh. **Mục tiêu nghiên cứu:**"Phân tích tần suất và đặc điểm gen thalassemia/bệnh huyết sắc tố ở độ tuổi sinh đẻ tại xã Minh Quang, huyện Chiêm Hoá, tỉnh Tuyên Quang" **Phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên đối tượng là 1261 người trong độ tuổi từ 13-45 tại xã Minh Quang, huyện Chiêm Hóa, tỉnh Tuyên Quang. Chỉ số nghiên cứu gồm dân tộc, tỷ lệ người mang gen, tỷ lệ các kiểu đột biến gen. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ mang gen thalassemia và bệnh HST chung là 32%. Tỷ lệ người mang gen α-thal, β-thal và HbE lần lượt là 22,5%, 11,3% và 1,9%, phối hợp α-thal và β-thal là 3,3%. Có 7 kiểu đột biến trên gen α-globin, đột biến SEA chiếm tỷ lệ cao nhất là 67,7%, đột biến α^+-thal gồm 3.7, HbCs và 4.2 chiếm tỷ lệ 16,5%, 10,1% và 5,7%. Có 8 đột biến trên gen β-globin, đột biến Cd41/42 chiếm 44%, đột biến Cd17 chiếm 28,3%, đột biến Cd71/72 chiếm 7,2%, đột biến Cd26 là 14,5% trong các đột biến β-thal. Tỷ lệ mang gen α^0-thal của dân tộc Tày là 17,6%, dân tộc Kinh, dân tộc Dao có tỷ lệ là 6,1% và 9,4%. Tỷ lệ mang gen β^0-thal của dân tộc Tày, dân tộc Kinh và dân tộc Dao có tỷ lệ lần lượt là 11,5%; 3,1% và 9,4%. **Kết luận:** Tỷ lệ mang gen thalassemia và bệnh huyết sắc tố trong độ tuổi sinh đẻ ở xã Minh Quang là khá cao, tỷ lệ các kiểu đột biến có khác nhau giữa các dân tộc.

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Hải Toàn
Email: vuhaitoan@gmail.com.
Ngày nhận bài: 30/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 01/10/2020
Ngày duyệt bài: 06/10/2020

SUMMARY

OUTCOMES OF THALASSEMIA/HEMOGLOBINOPATHY SCREENING FOR CITIZEN WITHIN REPRODUCTIVE AGE IN MINH QUANG COMMUNE, CHIEM HOA DISTRICT, TUYEN QUANG PROVINCE

Introduction: Thalassemia and hemoglobin disease are an inherited red blood cell disease, anemia and many related complications, affecting the patient, the patient's family and society, the disease is high in the ethnic groups minority. With the desire to survey genetic diseases in a difficult mountainous locality, mainly ethnic minorities, in the group of people of reproductive age, there are subsequent interventions to reduce the genes and disease. **Objectives**: Analysis of the frequency and characteristics of the gene thalassemia / hemoglobin at reproductive age in Minh Quang

commune, Chiem Hoa district, Tuyen Quang province. **Method**: Cross-sectional descriptive research on a subject is 1261 people aged 13-45 in Minh Quang commune, Chiem Hoa district, Tuyen Quang province. Research indicators include ethnicity, percentage of gene carriers, rate of genetic mutations **Results:** The overall prevalence of thalassemia and hemoglobin disease is 32%. The proportion of people carrying α-thal, β-thal and HbE genes was 22.5%, 11.3% and 1.9%, respectively, and the α-thal and β-thal combination was 3.3%. There are 7 types of mutations on the α-globin gene, SEA mutation accounts for the highest rate of 67.7%, α + -thal mutations include 3.7, HbCs and 4.2, accounting for 16.5%, 10.1% and 5.7%. There were 8 mutations in the β-globin gene, the Cd41 / 42 mutation accounted for 44%, the Cd17 mutation accounted for 28.3%, the Cd71/72 mutation accounted for 7.2%, the Cd26 mutation was 14.5% in the mutation β-thal variable. The rate of carrying α^0-thal gene of Tay ethnic group is 17.6%, Kinh and Dao people have 6.1% and 9.4%. The rate of carrying β^0-thal gene of Tay, Kinh and Dao people is 11.5% respectively; 3.1% and 9.4%.**Conclusion**: The rate of carrying thalassemia gene and hemoglobin disease at reproductive age in Minh Quang commune is quite high, the rate of mutation types varies among ethnic groups.

***Key words**:* thalassemia, ethnic minorities

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh thiếu máu tan máu di truyền phổ biến trên thế giới, bệnh gây ra do giảm hoặc mất hẳn sự tổng hợp của một loại chuỗi globin dẫn đến thiếu máu, tan máu[1]. Theo số liệu thống kê của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) [2],[3],[4],[5], ước tính có khoảng 7% dân số thế giới mang gen bệnh hemoglobin di truyền, ảnh hưởng tới 71% số nước trên thế giới, mỗi năm có khoảng 330.000 trẻ em sinh ra bị bệnh. Việt Nam thuộc vùng có nguy cơ cao mắc bệnh thalassemia, đặc biệt thalassemia có tỷ lệ lưu hành cao trong nhóm dân tộc thiểu số. Tuy nhiên, tại nhiều địa phương có kinh tế khó khăn, vùng sâu, vùng xa nhận thức của cán bộ, nhân dân về bệnh thalassemia còn rất thấp, tiềm ẩn nhiều nguy cơ tiếp tục sinh ra những trẻ bị bệnh. Để có dữ liệu gen bệnh tại 1 địa phương cụ thể, từ đó đề xuất các giải pháp can thiệp cộng đồng phù hợp với đặc điểm địa phương và mang lại hiệu quả. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: "Phân tích tần suất và đặc điểm gen thalassemia/bệnh huyết sắc tố ở độ tuổi sinh đẻ tại xã Minh Quang, huyện Chiêm Hoá, tỉnh Tuyên Quang."

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Người dân tại xã Minh Quang, huyện Chiêm Hóa, tỉnh Tuyên Quang độ tuổi từ 13 – 45 tuổi, đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian: từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2020 (12 tháng)
- Địa điểm thực hiện lấy mẫu: Xã Minh Quang, huyện Chiêm Hóa, tỉnh Tuyên Quang
- Xét nghiệm được thực hiện tại Viện Huyết học – Truyền máu TW.

2.3. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có phân tích. Xác định tần xuất lưu hành và kiểu đột biến gen thalassemia/ bệnh HST.

2.4. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- Cỡ mẫu được chọn theo phương pháp thuận tiện, tất cả người dân trên địa bàn xã Minh Quang, huyện Chiêm Hóa, tỉnh Tuyên Quang trong độ tuổi từ 13-45 tuổi và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.5. Phương pháp tiến hành

Người dân được tập trung, tư vấn và tổ chức thu thập thông tin cá nhân, lấy mẫu xét nghiệm. Mẫu được làm xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu bằng máy đếm tế bào tự động (chỉ số MCV <85fl và/hoặc MCH < 28pg) để sàng lọc bước đầu. Xét nghiệm thành phần huyết sắc tố bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC); Xác định đột biến gen bằng kỹ thuật Multiplex PCR, Gap-PCR: xác định các đột biến gen tổng hợp chuỗi alpha globin (SEA, THAI, 3.7, 4.2, C2delT, HbCs, HbQs), chuỗi beta globin (Cd17; Cd41/42, Cd71/72, Cd95, IVS1-1, IVS2-654, -28, Cd26 (HbE)); Giải trình tự gen trong các trường hợp nguy cơ cao mà PCR không phát hiện được.

2.6. Tiêu chuẩn chẩn đoán mang gen thalassemia/ bệnh huyết sắc tố:

- Mang gen đột biến alpha thalassemia: xác định có ≥ 1 đột biến: SEA, THAI, FIL, 3.7, 4.2, C2delT, HbCs, HbQs,

- Mang gen beta thalassemia: xác định có ≥ 1 đột biến: Cd17, Cd41/42, Cd71/72, Cd95, IVS1-1, IVS1-5, IVS2-654, -28, -88, -90.

- Mang gen đột biến bệnh huyết sắc tố (HbE): Cd26

* Một số tiêu chuẩn chẩn đoán: [1]

-Đột biến α^o-thal là các đột biến mất cả 2 gen α trên một nhiễm sắc thể (kiểu gen: --/αα.): SEA, THAI.

-Đột biến α^+-thal là các đột biến làm mất 1 gen α trên một nhiễm sắc thể (kiểu gen: -α/αα): 3.7; 4.2.

- Đột biến β^o-thal là các đột biến làm mất chức năng gen β-globin nên không tổng hợp được chuỗi β-globin.

- Đột biến β^+-thal là các đột biến làm giảm chức năng gen β-globin nên giảm tổng hợp được chuỗi β-globin ở nhiều mức độ khác nhau.

2.7. Phương pháp xử lý số liệu:

Phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1: Tỷ lệ các dân tộc tham gia nghiên cứu

Dân tộc	Số người	Tỷ lệ (%)
Tày	1050	83,2
Kinh	131	10,4
Dao	64	5,1
Nùng	9	0,7
Pà Thẻn	4	0,3
Hoa	1	0,1
H' Mông	1	0,1
Thủy	1	0,1
Tổng	1261	100

Nhận xét: Trong nghiên cứu, tỷ lệ người dân tộc Tày là chủ yếu (chiếm 83,2%), dân tộc Kinh chiếm 10,4%, dân tộc Dao chiếm 5,1%.

Bảng 3.2: Đặc điểm mang gen bệnh thalassemia/huyết sắc tố của đối tượng nghiên cứu

	Cỡ mẫu	Chung	α-globin	β-globin		α-globin và β-globin
				Beta	HbE	
n	1261	404	284	142	24	41
Tỷ lệ (%)		**32**	22,5	11,3	1,9	3,3

Nhận xét: Trong 1261 người được xét nghiệm, tỷ lệ mang gen thalassemia/huyết sắc tố chung là 32%, mang gen alpha thalassemia là 22,5%, mang gen beta thalassemia là 11,3%, mang phối hợp cả 2 gen α-globin và β-globin là 3,3%.

Bảng 3.3: Tỷ lệ mang gen bệnh thalassemia/huyết sắc tố ở một số dân tộc

Dân tộc	Cỡ mẫu (n)	Chung (n,%)	α-globin (n, %)	β-globin		α-globin và β-globin (n, %)
				Beta (n, %)	HbE (n, %)	
Tày	1050	358 (34,1)	250 (23,8)	128 (12,2)	21 (2)	36 (3,4)
Kinh	131	20 (15,3)	15 (11,5)	4 (3,1)	2 (1,5)	1 (0,8)
Dao	64	20 (31,2)	14 (21,9)	8 (12,5)	1 (1,6)	3 (4,7)

Nhận xét: Trong nhóm đối tượng nghiên cứu, dân tộc Tày có tỷ lệ mang gen chung là 34,1%, dân tộc Dao là 31,2%, dân tộc Kinh tỷ lệ mang gen thấp hơn (tỷ lệ 15,3%).

Bảng 3.4: Tỷ lệ các kiểu đột biến gen của đối tượng nghiên cứu

	Cỡ mẫu	α^0	α^+	HbE	β^0	β^+
n	1261	201	96	24	133	9
Tỷ lệ (%)		**15,9**	7,6	1,9	**10,6**	0,7

Nhận xét: Trong 1261 người được xét nghiệm, tỷ lệ mang đột biến gen α^0 là 15,9%, tỷ lệ mang đột biến gen β^0 là 10,6%.

Bảng 3.5. Tỷ lệ các kiểu đột biến gen globin ở một số dân tộc

Dân tộc	Cỡ mẫu	α^0		α^+		HbE		β^0		β^+	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tày	1050	185	**17,6**	77	7,3	21	2	121	**11,5**	7	0,7
Kinh	131	8	6,1	7	5,3	2	1,5	4	3,1	0	0
Dao	64	6	9,4	8	12,5	1	1,6	6	9,4	2	3,1

Nhận xét: Tỷ lệ mang gen α^0 của dân tộc Tày là 17,6%, với dân tộc Kinh và Dao lần lượt có tỷ lệ là 6,1% và 9,4%. Tỷ lệ mang gen β^0 của dân tộc Tày, Kinh, Dao lần lượt là 11,5%, 3,1% và 9,4%.

Bảng 3.6. Đặc điểm các đột biến trên gen α-globin

Kiểu gen	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Alen đột biến	Số lượng	Tỷ lệ (%)
$--^{SEA}/\alpha\alpha$	188	**14,9**	SEA	201	**67,7**
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	43	3,4	3.7	49	16,5
$\alpha^{Cs}\alpha/\alpha\alpha$	28	2,2	HbCs	30	10,1
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	12	1,0	4.2	17	5,7
$--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$	6	0,5			
$--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$	5	0,4			
$--^{SEA}/\alpha^{Cs}\alpha$	2	0,1			
αα/αα	977	77,5			
Tổng số	**1261**	**100**		**297**	**100**

Nhận xét: Có 7 kiểu gen đột biến gen α-globin, trong đó kiểu gen $--^{SEA}/\alpha\alpha$ chiếm tỷ lệ cao nhất (14,9%). Có 297 alen đột biến với 4 kiểu đột biến. Đột biến SEA chiếm tỷ lệ cao nhất là 67,7%.

Bảng 3.7. Đặc điểm các đột biến trên gen β-globin

Kiểu gen	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Alen đột biến	Số lượng	Tỷ lệ (%)
$\beta^{Cd41/42}/\beta$	70	**5,6**	Cd 41/42	73	**44,0**
β^{Cd17}/β	47	3,7	Cd 17	47	28,3
β^{Cd26}/β	21	1,7	Cd 26	24	14,5
$\beta^{Cd71/72}/\beta$	12	1,0	Cd 71/72	12	7,2
β^{-29}/β	5	0,4	-29	5	3,0
β^{-28}/β	4	0,3	-28	4	2,4
$B^{IVS2-654}/\beta$	1	0,1	IVS2-654	1	0,6
$\beta^{Cd41/42}/\beta^{Cd26}$	3	0,2			
β / β	1098	87,0			
Tổng số	**1261**	**100**		**166**	**100**

Nhận xét: Có 8 kiểu gen đột biến β-globin. Kiểu gen đột biến $\beta^{Cd41/42}/\beta$ chiếm tỷ lệ cao nhất là 5,6%. Có 166 alen đột biến β-globin với 7 kiểu đột biến gồm: 6 đột biến β-thal và 1 đột biến bệnh huyết sắc tố (HbE). Đột biến Cd41/42 và Cd17 là chủ yếu trong các đột biến β-thal.

IV. BÀN LUẬN

Minh Quang là một xã nghèo thuộc huyện Chiêm Hoá, tỉnh Tuyên Quang. Diện tích 30,89 Km^2, với 18 thôn bản, dân số 6651 người, tổng số hộ gia đình là 1603. Là một xã nằm trong chương trình 135 của chính phủ đã 20 năm, nhận trợ cấp của chính phủ dành cho những vùng đặc biệt khó khăn, vùng sâu, vùng xa, vùng đồng bào dân tộc thiểu số. Tỷ lệ hộ nghèo của xã là 42%,

nguồn thu chính từ nông nghiệp và trồng rừng. Có 8 dân tộc cùng sinh sống trên địa bàn, trong đó chủ yếu là dân tộc Tày chiếm 85% dân số [6]. Trong tổng số 1261 người tham gia nghiên cứu (Bảng 3.1), tỷ lệ dân tộc Tày chiếm chủ yếu với 83,2%, điều này phù hợp với cơ cấu dân số địa phương, tỷ lệ dân tộc Kinh và dân tộc Dao lần lượt chiếm 10,4% và 5,1%. Những dân tộc khác chiêm tỷ lệ thấp, cá biệt có 3 dân tộc chỉ có 1 người tham gia nghiên cứu, điều này do số lượng người của những dân tộc này thấp và đặc điểm làm việc thời vụ, không có mặt tại địa phương.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.2), tỷ lệ mang gen thalassemia/bệnh huyết sắc tố ở nhóm người trong độ tuổi sinh đẻ tại xã Minh Quang là 32%, trong đó tỷ lệ mang gen alpha thalassemia là 22,5%, mang gen beta thalassemia là 11,3%, mang phối hợp cả 2 gen α-globin và β-globin là 3,3%. Đây là con số đáng báo động, tiềm ẩn rất nhiều nguy cơ sẽ tiếp tục sinh ra trẻ bị bệnh trong tương lai nếu không được quan tâm đúng mức và có các biện pháp can thiệp kịp thời. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh [7], khảo sát tỷ lệ mang gen thalassemia ở một số dân tộc ít người tại miền Bắc Việt Nam với tỷ lệ mang gen chung là 24,1%, mang gen alpha thalassemia là 15,7%, mang gen beta thalassemia là 5,4%, mang phối hợp cả 2 gen α-globin và β-globin là 3,2%. Kết quả của chúng tôi so sánh với nghiên cứu ở miền Nam Trung Quốc năm 2018 cũng khá tương đồng, nghiên cứu trên 130.318 người cho thấy tỷ lệ mang gen thalassemia là 19,1%, trong đó α-thal là 12,5%, β-thal 5,1% [8]. Tỷ lệ mang gen thalassemia/bệnh huyết sắc tố ở các dân tộc trên địa bàn xã khác nhau (Bảng 3.3), dân tộc Tày có tỷ lệ mang gen cao nhất, với tỷ lệ mang gen chung là 34,1%, dân tộc Dao là 31,2%, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đối tương đồng với nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh và cộng sự [7], với tỷ lệ mang gen của dân tộc Tày là 26,1%, dân tộc Dao là 25,6%. So sánh với nghiên cứu của Nguyễn Kiều Giang năm 2016 [9] kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự, với tỷ lệ người Tày ở Thái Nguyên mang gen bệnh là 27%.

Đối với đột biến gen α-globin (Bảng 3.4; Bảng 3.5): tỷ lệ mang đột biến gen α^0 -thalassemia cao, với tỷ lệ chung là 15,9%, trong đó dân tộc Tày có tỷ lệ 17,6%, dân tộc Kinh và dân tộc Dao lần lượt là 6,1% và 9,4%. Đột biến gen α^0 –thalassemia là tổn thương mất đoạn toàn bộ 2 gen α-globin trên 1 nhiễm sắc thể, trong trường hợp 2 người mang kiểu đột biến này kết hôn thì khả năng sinh ra con thể rất nặng là 25% xác suất ở mỗi lần sinh, thai nhi sẽ mất toàn bộ 4 gen α-globin nên không có khả năng tổng hợp chuỗi α-globin, từ đó hình thành huyết sắc tố Bart's (phân tử hemoglobin gồm 4 chuỗi γ globin), thai nhi có thể bị phù thai, thai lưu hoặc tử vong sớm sau sinh. Với tỷ lệ mang gen α^0 -thalassemia cao của nhóm đối tượng nghiên cứu, cùng với phong tục kết hôn gần trong vùng dân cư thì tỷ lệ xuất hiện các cặp vợ chồng cùng kiểu đột biến này là rất cao. Cũng theo bảng 3.4 và 3.5, tỷ lệ mang gen α^+ - thalassemia chung của đối tượng nghiên cứu là 7,6%, trong đó dân tộc Tày có tỷ lệ 7,3%, dân tộc Dao là 12,5% và dân tộc Kinh là 5,3%. Khi tỷ lệ người mang gen α^0 – thalassemia và α^+ - thalassemia cao như vậy trong cộng đồng dân cư địa phương thì khả năng có sự tổ hợp gen để sinh ra con bị bệnh alpha thalassemia là tương đối lớn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với

nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh và cộng sự [7] với tỷ lệ mang gen α^0-thal và tỷ lệ α^+-thal của dân tộc Dao (10,2% và 8,6), dân tộc Tày (9,1% và 12,1%), Theo bảng 3.6: Có 7 kiểu gen đột biến gen α-globin, trong đó kiểu gen $--^{SEA}/\alpha\alpha$ chiếm tỷ lệ cao nhất (14,9%), kiểu gen $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ chiếm tỷ lệ 3,4%. Có 297 alen đột biến với 4 kiểu đột biến. Đột biến SEA chiếm tỷ lệ cao nhất là 67,7% trong tổng số các alen đột biến, đột biến 3.7 chiếm tỷ lệ 16,5%, đột biến HbCs chiếm 10,1%. Tỷ lệ các kiểu đột biến trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của He S, Li J ở miền Nam Trung Quốc với tỷ lệ đột biến SEA (51,9%), 3.7 (19,9%), HbCs (10,58%), 4.2 (8,13%) [8]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác biệt với nghiên cứu ở miền Đông của Thái Lan thì tỷ lệ α^+-thal là cao nhất (25,9%), tỷ lệ α^0-thal khá thấp (3,1%) [10]. Nghiên cứu Lê Thị Hoàng Mỹ ở người Khơ Me tại Đồng bằng Sông Cửu Long thì trong các đột biến α-globin thì tỷ lệ các đột biến là 3.7 (75,5%), HbCs (13.5%), SEA (8,2%) [11].

Trong các đột biến trên gen β-globin chủ yếu là đột biến điểm, những đột biến làm gen β-globin không tổng hợp được chuỗi β-globin được gọi là đột biến β^0-thal, những đột biến làm gen β-globin giảm tổng hợp chuỗi β-globin được gọi là đột biến β^+thal, những đột biến làm gen β-globin thay đổi tổng hợp chuỗi globin được gọi là đột biến gây bệnh huyết sắc tố, trong đó đặc biệt là đột biến tại Cd26 tạo nên HbE là rất phổ biến ở Đông Nam Á [1]. Kết quả nghiên cứu bảng 3.4 và bảng 3.5: Với đột biến gen β-globin, chủ yếu gặp đột biến β^0-thalassemia, chiếm tỷ lệ 10,6%, đột biến gen β^+-thalassemia chỉ 0,7%, mang gen huyết sắc tố E là 1,9%. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh và cộng sự với 5,4% đối tượng nghiên cứu mang gen β-thal, trong đó tỷ lệ β^0-thal là 4,6%, β^+-thal là 0,8% và HbE là 6,3% [7]. Trong các dân tộc khác nhau đột biến β-globin khác nhau, với dân tộc Tày đột biến β^0-thalassemia là 11,5%, dân tộc Dao là 9,4%, dân tộc Kinh thấp hơn là 3,1%; đột biến β^+-thalassemia ở dân tộc Dao là 3,1%, với dân tộc Tày là 0,7%, không gặp đột biến β^+-thalassemia ở dân tộc Kinh. Mặc dù tỷ lệ mang gen đột biến β-globin không cao nhưng chủ yếu lại là đột biến β^0-thalassemia nên nguy cơ của cộng đồng dân cư này sinh ra những trẻ bị beta thalassemia thể nặng vẫn là một vấn đề lớn, cần có những quan tâm và hành động kịp thời. Tỷ lệ mang gen bệnh huyết sắt tố E không cao, dân tộc Tày, dân tộc Dao và dân tộc Kinh tỷ lệ mang gen lần lượt là 2%; 1,5% và 1,6%. Theo bảng 3.7: Có 8 kiểu gen đột biến β-globin. Kiểu gen đột biến $\beta^{Cd41/42}$/ β chiếm tỷ lệ cao nhất là 5,6%. Có 166 alen đột biến β-globin với 7 kiểu đột biến gồm: 6 đột biến β-thal và 1 đột biến bệnh huyết sắc tố (HbE). Đột biến Cd41/42 và Cd17 là chủ yếu trong các đột biến β-thal chiếm tỷ lệ lần lượt là 44% và 28,3%. Tỷ lệ mang gen β-thal và các kiểu đột biến này khá tương đồng với nghiên cứu ở miền nam Trung Quốc, tỷ lệ mang gen β-thal là 5,1%, trong đó 2 đột biến chính là Cd41/42 (43,31%), Cd17 (34,58%) [8]. Tỷ lệ và các kiểu đột biến β-globin trong nghiên cứu ở Malaysia cho thấy khác biệt so với nghiên cứu này của chúng tôi với tỷ lệ mang gen β-thal là 30%, các đột biến phổ biến là IVS1-5 (23,1%), Cd26 (HBE) (23,2%), Cd41/42 (16%), IVS1-1 (16%) và không có đột biến Cd17 [12].

Qua phân tích dữ liệu của nghiên cứu này cho thấy tình hình mang gen thalassemia và bệnh huyết sắc tố ở những địa phương nghèo, vùng sâu, vùng xa và tập trung nhiều

đồng bào dân tộc sinh sống là đáng báo động. Tỷ lệ mang gen cao ở nhóm đối tượng trong độ tuổi sinh đẻ, mà chủ yếu là các đột biến có khả năng gây nên những bệnh cảnh lâm sàng nặng, điều này càng yêu cầu cấp bách phải có những chương trình can thiệp cộng đồng để giảm thiểu và đẩy lùi căn bệnh thalassemia.

V. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ mang gen thalassemia/bệnh huyết sắc tố ở độ tuổi sinh đẻ tại xã Minh Quang, huyện Chiêm Hóa, tỉnh Tuyên Quang là cao (chiếm 32%)

- Đặc điểm đột biến gen chủ yếu là các tổn thương có thể gây bệnh cảnh lâm sàng nặng, chiếm tỷ lệ cao: mang đột biến gen α^0 - thalassemia là 15,9%, trong đó alen đột biến SEA chiếm tỷ lệ 67,7% tổng số các alen đột biến α-globin. Đột biến β^0-thalassemia chiếm tỷ lệ 10,6%, trong đó Cd41/42 chiếm 44%, Cd17 chiếm 28,3%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Quang Vinh, Nguyễn Hà Thanh (2019)** "Bệnh hemoglobin di truyền" trang 204 – Bài giảng sau đại học Huyết học – truyền máu tập 1, Nhà xuất bản Y học
2. **Angastiniotis M, Modell B (1998),** Global epidemiology of hemoglobin disorders
3. **Bacbara Wild, Bacbara J Bain (2007),** Investigation of abnomalhaemoglobin and thalassemia
4. **David J Weatherall (2006),** Disoders of globin synthesis, The Thalassemia, William Hematology 7th edition, 633-666
5. **Eleftheriou A (2007),** About Thalassemia, Thalassemia International Federation, Nicosia, Cyprus
6. **Báo cáo tổng kết tình hình kinh tế,** chính trị tại xã Minh Quang, huyện Chiêm Hóa, tỉnh Tuyên Quang năm 2019
7. **Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Thị Thu Hà,** "Khảo sát tình hình mang gen thalassemia và bệnh huyết sắc tố ở một số dân tộc ít người ở miền núi phía bắc Việt Nam" Y học Việt Nam, tập 477, trang 241-250
8. **He S, Li J(2018).** Molecular characterization of α- and β-thalassemia in the Yulin region of Southern China.Gene. 2018 May 20;655:61-64. doi: 10.1016/j.gene.2018.02.058. Epub 2018 Feb 23
9. **Nguyễn Kiều Giang, Nguyễn Tiến Dũng, Bùi Thị Thu Hương và cộng sự. (2016).** Thực trạng mang gen bệnh tan máu bẩm sinh ở phụ nữ dân tộc Tày tại huyện Định Hóa tỉnh Thái Nguyên. Y học Việt Nam, 448, 13–2
10. **Attawut Chaibunruang et all (2018),** Prevalence of Thalassemia among Newborns: A Re-visited after 20 Years of a Prevention and Control Program in Northeast Thailand, Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, avalable at www.mjhid.org 2018; 10; e2018054
11. **Lê Thị Hoàng Mỹ (2018).** Nghiên cứu tần suất, đặc điểm Thalassemia và các bệnh Hemoglobin trong cộng đồng dân tộc Khmer ở đồng bằng sông Cửu Long. Luận án tiến sỹ
12. **Syahzuwan Hassan1, Rahimah aHmad (2013).** Detection of β-globin Gene Mutations Among β-thalassaemia Carriers and Patients in Malaysia: Application of Multiplex Amplifcation Refractory Mutation System–Polymerase Chain Reaction. Malays J Med Sci. Jan-Mar 2013; 20(1): 13-20.

TỔNG QUAN CÁC ĐIỂM CẬP NHẬT CHÍNH YẾU TRONG CÔNG TÁC PHÒNG NGỪA VÀ KIỂM SOÁT NHIỄM KHUẨN BỆNH VIỆN THEO CÁC HƯỚNG DẪN MỚI NHẤT CỦA WHO VÀ CDC, NĂM 2020

Điêu Thị Hồng Duy*, Vũ Thị Bích Huyền*, Đặng Chí Vũ Luân*, Bao Minh Hiền*

TÓM TẮT

Hiện nay, thực trạng nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV) đang được đánh giá là một trong những thách thức và mối quan tâm hàng đầu ở hầu hết các quốc gia trên toàn thế giới. Việc thực hiện tốt và hiệu quả một chương trình KSNK trong các cơ sở y tế góp phần làm giảm đến 30% các trường hợp NKBV. Chúng tôi trình bày các điểm cập nhật chính yếu và mới nhất từ các hướng dẫn mới nhất về công tác phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện, bao gồm: Công tác chăm sóc an toàn người bệnh được đặt trọng tâm, xem người bệnh là trung tâm cho các chiến lược và kế hoạch phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện. Các phương pháp khử trùng mới trong môi trường bệnh viện và các cơ sở điều trị chăm sóc y tế. Các cập nhật mới về việc sử dụng chlorhexidine trong vệ sinh tay. Kháng kháng sinh được đặt trọng tâm đặc biệt trong công tác giám sát và can thiệp đối với công tác phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện. Khuyến cáo về phòng ngừa và kiểm soát nhiễm trùng tạm thời cho cơ sở chăm sóc sức khỏe trong đại dịch bệnh new Corona virus 2019 (COVID-19).

**Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học, Tp. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Điêu Thị Hồng Duy
Email: dieuhongduy156@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 08/10/2020

SUMMARY

The current situation of hospital infection (NKBV) is being assessed as one of the top challenges and concerns in most countries around the world. The good and effective implementation of an ME program in health facilities contributes to reducing up to 30% of hospital cases. We present key and latest update points from the latest guidelines on hospital infection prevention and control, including: The focus of patient safety and care. Disease is central to strategies and plans for hospital infection prevention and control. New methods of disinfection in hospital environments and medical care treatment facilities. New updates on chlorhexidine use in hand hygiene. Antimicrobial resistance has been a special focus in surveillance and intervention for the prevention and control of hospital infections. Recommendations for prevention and temporary infection control for health care facilities during the new Corona virus 2019 pandemic (COVID-19).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, thực trạng nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV) đang được đánh giá là một trong những thách thức và mối quan tâm hàng đầu ở hầu hết các quốc gia trên toàn thế giới. Gánh nặng của NKBV trên toàn thế giới không chỉ bởi số lượng lớn người bệnh bị ảnh hưởng hàng năm, mà còn do tác động đáng kể của nó làm gia tăng chi phí, kéo dài thời gian nằm viện và tăng tỉ lệ tử vong. Kiểm soát nhiễm khuẩn (KSNK) là một nội

dung rất quan trọng trong quá trình cung cấp dịch vụ khám chữa bệnh có chất lượng cho người bệnh và môi trường làm việc an toàn cho nhân viên y tế. Việc thực hiện tốt và hiệu quả một chương trình KSNK trong các cơ sở y tế góp phần làm giảm đến 30% các trường hợp NKBV [4]. Tổng hợp từ các hướng dẫn mới nhất về công tác phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện của Tổ chức Y Tế Thế Giới (WHO) và Trung Tâm Kiểm Soát Bệnh Tật Hoa Kỳ (CDC), chúng tôi trình bày các điểm cập nhật chính yếu và mới nhất. Qua đó, liên hệ với công tác kiểm soát nhiễm khuẩn tại Bệnh Viện Truyền Máu Huyết Học nhằm chia sẻ các kinh nghiệm thực tế trong thực hành giám sát và thực tiễn triển khai công tác này tại cơ sở.

NỘI DUNG

Các phương pháp khử trùng mới trong môi trường bệnh viện và các cơ sở điều trị chăm sóc y tế

Các công nghệ và chiến lược khử trùng mới đang được phát triển để ngăn chặn sự phát triển của vi khuẩn và hỗ trợ sử dụng thường xuyên để phòng ngừa và kiểm soát nhiễm trùng. Một số biện pháp khử trùng mới nổi trong các cơ sở chăm sóc sức khỏe:

Sodium hypochlorite (được coi là mới nổi vì nó không phải là một phần của quy trình làm sạch thông thường) là chất khử trùng gốc clo thường được sử dụng với đặc tính kháng khuẩn. Các hướng dẫn đề xuất khử trùng bằng Sodium hypochlorite được sử dụng như một biện pháp hỗ trợ việc làm sạch tiêu chuẩn trong các cơ sở y tế. Việc khử trùng bằng Sodium hypochlorite cùng với dung dịch tẩy rửa được khuyến cáo để làm sạch các thiết bị, bề mặt các vật dụng của người bệnh được chẩn đoán hoặc nghi ngờ nhiễm vi khuẩn đa kháng thuốc. Tuy nhiên, làm sạch vật lý bằng chất tẩy rửa là bước quan trọng nhất trong quá trình làm sạch. Do đó không nên sử dụng chất khử trùng mà không làm sạch vật lý. Bên cạnh đó, Sodium hypoclorit có thể gây kích ứng da, mắt, nó cũng có thể ăn mòn kim loại và làm phai màu hoặc làm ố vải. Vì vậy, việc cân nhắc sử dụng Sodium hypoclorit phải dựa trên đánh giá rủi ro của môi trường, nguy cơ lây truyền bệnh tật, diện tích bề mặt và tiềm năng các mối nguy hiểm khi sử dụng sản phẩm. Chất khử trùng được chọn phải có nhãn chống lại sinh vật quan tâm. Chọn chất khử trùng tương thích với vật liệu bề mặt nơi tràn xảy ra là không thể thiếu để tránh hư hỏng bề mặt [2].

Ánh sáng cực tím trong phạm vi bước sóng UV-C (200 đến 270 nm) có tác dụng diệt khuẩn, đặc tính chống lại nhiều mầm bệnh, việc khử trùng ánh sáng cực tím có thể hiệu quả để ngăn ngừa và kiểm soát nhiễm trùng. Tuy nhiên, một số yếu tố kỹ thuật có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của chiếu tia cực tím bao gồm khoảng cách từ thiết bị chiếu tia UV đến điểm cần khử khuẩn, liều chiếu, bước sóng và thời gian chiếu, loại đèn, tuổi đèn và thời gian sử dụng. Các yếu tố khác bao gồm đường đi trực tiếp hoặc gián tiếp của tia phát ra từ thiết bị, kích thước và hình dạng phòng, cường độ, và độ phản chiếu của tia. Điều đáng chú ý là các công nghệ này được phát triển để sử dụng trong các cơ sở y tế dùng để làm sạch đầu cuối (làm sạch phòng sau khi bệnh nhân được xuất viện hoặc chuyển), khi các buồng không có người để đảm bảo an toàn cho nhân viên và bệnh nhân. Ánh sáng tia cực tím có thể có hại cho nhân viên y tế nếu họ vào phòng trong khi hoạt động vì mức độ độc hại có thể đạt được trong vòng ba giây tiếp xúc. Chi phí và lợi ích và các tác hại của việc sử dụng ánh sáng

tia cực tím vẫn chưa được đánh giá cụ thể, tính khả thi của việc sử dụng cũng phụ thuộc vào thiết kế của cơ sở chăm sóc sức khỏe. Bên cạnh đó, ánh sáng tia cực tím cũng không được chứng minh là có hiệu quả hơn so với chất khử trùng rẻ tiền hơn. Do đó việc sử dụng thường quy không được khuyến cáo tại các cơ sở chăm sóc sức khỏe [3], [8].

Hydrogen peroxide có đặc tính diệt vi khuẩn chống lại nhiều mầm bệnh. Hệ thống Hydro peroxide được thiết kế để khử trùng bằng cách khuếch tán hơi hoặc phun sương đều một căn phòng và chỉ có thể được sử dụng khi các phòng bị bỏ trống. Các phòng và hệ thống thông gió phải được niêm phong để tránh phơi nhiễm và hydro peroxide phải được theo dõi để đảm bảo mức độ an toàn bên ngoài phòng trong quá trình khử trùng, và trong phòng trước khi vào lại. Tuy nhiên, vẫn chưa có đủ bằng chứng để xác định xem liệu lợi ích của việc sử dụng hơi hydrogen peroxide để ngăn ngừa và kiểm soát nhiễm trùng hơn hẳn tác hại, có những rủi ro tiềm ẩn khi sử dụng hơi hydrogen peroxide, phun xịt thuốc khử khuẩn có thể gây nguy hại cho mắt, kích thích đường hô hấp hoặc kích thích da và gây ảnh hưởng đến sức khỏe. Những điều này có thể được giảm thiểu bằng cách xử lý an toàn theo hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất. Các chiến lược giảm thiểu rủi ro cần được thực hiện để đảm bảo rủi ro cho nhân viên và bệnh nhân. Hơi hydro peroxide có thể được xem xét ở những nơi có nguy cơ cao và trong thời gian bùng phát dịch khi các phương án khử trùng khác đã hết. Những công nghệ này dùng để bổ sung nhưng không thay thế được cách làm sạch buồng bệnh một cách thủ công. Nếu muốn sử dụng công nghệ khử trùng không chạm, đảm bảo rằng bề mặt môi trường phải được làm sạch bằng tay trước bằng cách cọ rửa hoặc chải để loại bỏ chất hữu cơ bám trên bề mặt [3], [8].

Sử dụng các bề mặt chứa các vật liệu có đặc tính kháng khuẩn đã được đề xuất để giảm nồng độ vi khuẩn trên bề mặt, lần lượt giảm tiếp xúc với môi trường với mầm bệnh. Vật liệu tự khử trùng được xem xét để sử dụng trong các cơ sở chăm sóc sức khỏe bao gồm việc sử dụng lớp phủ hợp kim, kim loại nặng trên các phụ kiện (ví dụ: đồng hoặc lớp phủ bạc cho ra giường, bàn, khay hoặc giá đỡ). Nhưng nhìn chung, vẫn chưa có nhiều bằng chứng về ảnh hưởng của các bề mặt kháng khuẩn đối với kết quả lâm sàng. Nếu bề mặt kháng khuẩn được sử dụng trong các cơ sở y tế, thì bề mặt này phải luôn được sử dụng bổ sung cho các thực hành làm sạch tiêu chuẩn. Do đó chi phí thực tế và tính khả thi có thể thay đổi tùy thuộc vào bối cảnh cụ thể [2],[6].

Bệnh viện Tryền máu - Huyết học hiện nay đang sử dụng dung dịch 12% hydrogen peroxide 12% & 30ppm $AgNO_3$ để phun khử khuẩn bề mặt, đặc biệt là tại các phòng bệnh cách ly người bệnh nhiễm vi khuẩn đa kháng kháng sinh. Được sử dụng tăng cường ở nhiều khu vực trong giai đoạn dịch bệnh covid-19 diễn biến phức tạp. Khu vực phun khử khuẩn không sử dụng và niêm phong trong vòng 2 giờ bắt đầu từ lúc thực hiện phun khử khuẩn. Quy trình phun khử khuẩn được thực hiện nghiêm ngặt theo hướng dẫn và giám sát thường xuyên.

Các cập nhật mới về việc sử dụng chlorhexidine trong vệ sinh tay

Chlorhexidine là một chất kháng khuẩn được sử dụng rộng rãi trong các cơ sở y tế. Làm sạch da bằng chlorhexidine đóng va trò quan trọng trong việc giảm tỷ lệ nhiễm trùng liên quan đến chăm sóc sức khỏe. Chlorhexidine thích hợp để sử dụng trong

các cơ sở có nguy cơ cao và dân số có nguy cơ cao như các đơn vị chăm sóc đặc biệt, người bệnh ung thư hoặc có đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm. Tuy nhiên, các hướng dẫn nêu rõ tầm quan trọng của việc sử dụng chlorhexidine một cách thích hợp và chỉ khi được chỉ định lâm sàng. Việc này có thể ngăn chặn vi khuẩn kháng chlorhexidine hoặc phản ứng bất lợi ở người bệnh. Tuy nhiên, phần lớn các nghiên cứu liên quan đến kháng chlorhexidine được kiểm soát trong phòng thí nghiệm, vì vậy kết quả không thể được khái quát hóa và áp dụng cho cơ sở y tế. Không có bằng chứng cụ thể về ảnh hưởng trực tiếp đến người bệnh sử dụng chlorhexidine [2]. Phản ứng phản vệ với chlorhexidine rất hiếm nhưng có khả năng đe dọa tính mạng và một số phản ứng bất lợi khác nhau bao gồm viêm da tiếp xúc dị ứng. Sự công nhận nhiều hơn về khả năng gây sốc phản vệ liên quan đến chlorhexidine là cần thiết, và bệnh nhân nên được nhắc nhở đối với bất kỳ phản ứng/phản vệ với chlorhexidine nào trong quá trình sử dụng. Không được sử dụng các dung dịch, băng gạc hoặc dụng cụ ngâm tẩm Chlorhexidine với những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ nhạy cảm với chlorhexidine. Cần nghiên cứu thêm liệu một số chủng vi khuẩn có đề kháng với chlorhexidine hay không và sốc phản vệ liên quan đến chlorhexidine để hiểu rõ hơn về bản chất, rủi ro và mức độ của vấn đề[4]. Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học hiện nay đang sử dụng chlorhexidine làm dung dịch rửa tay ở các khu vực có nguy cơ cao như khoa ghép tế bào gốc, khoa hồi sức tích cực. Bên cạnh đó, quản lý việc sử dụng chlorhexidine được thực hiện thường xuyên bằng cách kiểm đếm các vỏ chai sau khi sử dụng.

Công tác chăm sóc an toàn người bệnh được đặt trọng tâm, xem người bệnh là trung tâm cho các chiến lược và kế hoạch phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện.

Một trong những thay đổi của khuyến cáo là phương pháp lấy người bệnh làm trung tâm. Các cơ sở chăm sóc sức khỏe cần có cách tiếp cận hai chiều, khuyến khích sự tham gia của người bệnh là điều cần thiết để thành công trong công tác KSNK. Tổ chức để người bệnh được hướng dẫn cụ thể để có thể tham gia vào việc giảm nguy cơ truyền nhiễm và chăm sóc sức khỏe của chính họ.

Một số điểm quan trọng cần chú ý, thứ nhất, cần xem xét các quan điểm của người bệnh khi đưa ra các chính sách và chương trình. Thứ hai, người bệnh và những người chăm sóc họ cần được làm quen với các chiến lược phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn được sử dụng trong các cơ sở chăm sóc sức khỏe. Thứ ba, thảo luận với người bệnh về những rủi ro cụ thể liên quan đến điều trị y tế. Thứ tư là khuyến khích người bệnh chia sẽ tình trạng sức khỏe hoặc rủi ro của họ nếu có nguy cơ tiềm ẩn hoặc là nguồn lây nhiễm cho nhân viên y tế hoặc những người khác trong cơ sở chăm sóc sức khỏe. Thứ năm, tạo cơ hội cho người bệnh xác định và truyền đạt rủi ro và khuyến khích họ phản hồi cho bất kỳ mối lo ngại nào về các chính sách, chương trình kiểm soát nhiễm khuẩn. Cuối cùng, cung cấp tài liệu giáo dục về phòng ngừa và kiểm soát nhiễm trùng bằng nhiều phương tiện truyền thông (ví dụ: áp phích trong phòng chờ, tài liệu in và video giáo dục)[2],[5]. Tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học, mỗi người bệnh và thân nhân khi nhập viện đều được hướng dẫn cụ thể về các quy định khi ra vào các khoa phòng, các phương tiện phòng hộ cá nhân được trang bị

đầy đủ, người bệnh được tư vấn về các rủi ro, nguy cơ lây nhiễm liên quan đến chăm sóc sức khỏe tại cơ sở khám chữa bệnh.

Kháng kháng sinh được đặt trọng tâm đặc biệt trong công tác giám sát và can thiệp đối với công tác phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện

Kháng kháng sinh đã được Tổ chức Y tế Thế giới xác định là ưu tiên sức khỏe cộng đồng toàn cầu. Do đó, Hướng dẫn đề nghị các cơ sở chăm sóc sức khỏe sử dụng các hệ thống giám sát để ghi lại sự hiện diện của tất cả các sinh vật đa kháng thuốc. Mật độ sử dụng thuốc chống vi trùng trong các đơn vị chuyên môn như các đơn vị chăm sóc đặc biệt, các đơn vị huyết học và ung thư, và các đơn vị cấy ghép nội tạng cao hơn nhiều lần hơn ở các bệnh viện khác. Việc sử dụng tăng lên này đã được chứng minh là tạo ra tỷ lệ cao kháng kháng sinh. Do đó, các khu vực này nên là một trọng tâm đặc biệt để giám sát và can thiệp [4]. Mặc dù hầu hết các hướng dẫn về quản lý các sinh vật đa kháng thuốc đều tương tự nhau, nhưng chuyên gia chăm sóc sức khỏe nên biết về các khuyến nghị bổ sung, như lời khuyên để phân tách người bệnh bị nhiễm khuẩn bởi vi sinh vật đa kháng cùng loài nhưng với các cơ chế hoặc kiểu hình khác nhau, thay vì phối hợp. Hướng dẫn cũng khuyến nghị ưu tiên cho người bệnh ở phòng được thông khí tốt khi các phòng cách ly bị hạn chế, trừ khi khoa Kiểm soát Nhiễm khuẩn có đề xuất khác [1]. Các biện pháp phòng ngừa tiếp xúc được xem xét cho tất cả các người bệnh bị nhiễm khuẩn hoặc bị nhiễm một sinh vật đa kháng thuốc, bao gồm: Thực hiện vệ sinh tay và đeo găng tay và áo choàng trước khi vào khu chăm sóc người bệnh. Sử dụng thiết bị chăm sóc dành riêng cho người bệnh hoặc sử dụng một lần. Sử dụng phòng một người bệnh hoặc, nếu không có sẵn, kết hợp người bệnh với cùng chủng kháng thuốc trong các khu vực chăm sóc người bệnh được chỉ định. Đảm bảo làm sạch và khử trùng bề mặt gần với người bệnh và những người có khả năng bị người bệnh và nhân viên y tế chạm vào[1],[2].

Tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học, do đặc trưng của bệnh viện chuyên khoa huyết học, người bệnh thường có thời gian nằm viện kéo dài, phải trải qua quá trình hóa trị liệu, suy giảm miễn dịch, dẫn đến có nguy cơ mắc vi khuẩn đa kháng kháng sinh cao hơn so với các cơ sở y tế khác. Vì vậy, vấn đề kháng kháng sinh là một trong những thách thức và mối quan tâm hàng đầu. Tại đây, Những người bệnh được chẩn đoán xác định nhiễm vi khuẩn đa kháng kháng sinh được tiến hành cách ly ở phòng riêng, những người chăm sóc, nhân viên y tế tiếp xúc đều phải thực hiện các biện pháp phòng ngừa chuẩn và phòng ngừa theo đường lây truyền.

Khuyến cáo về phòng ngừa và kiểm soát nhiễm trùng tạm thời cho cơ sở chăm sóc sức khỏe trong đại dịch bệnh new Corona virus 2019 (COVID-19)

Hướng dẫn tạm thời của trung tâm kiểm soát và phòng chống dịch bệnh Hoa Kì (CDC) đã được cập nhật dựa trên thông tin hiện có về COVID-19 và tình hình hiện tại. Khi các cơ sở chăm sóc sức khỏe bắt đầu nới lỏng các hạn chế đối với các dịch vụ chăm sóc sức khỏe cung cấp cho người bệnh và thiết lập trạng thái bình thường mới cùng với các thực hành tiêu chuẩn được đề xuất như một phần của việc cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe định kỳ cho tất cả người bệnh như thực hiện hình thức chăm sóc sức khỏe trực tuyến, Sàng lọc và xử lý mọi người khi vào một cơ sở chăm sóc sức khỏe các dấu hiệu và triệu chứng của COVID-19,

Đánh giá lại người bệnh nhập viện các dấu hiệu và triệu chứng của COVID-19, Thực hiện các biện pháp kiểm soát nguồn phổ quát, Triển khai sử dụng phổ biến trang phục phòng hộ cá nhân, tối ưu hóa việc sử dụng các điều khiển kỹ thuật và chất lượng không khí.

V. KẾT LUẬN – KIẾN NGHỊ

Tất cả các bệnh nhân điều trị tại bệnh viện đều có nguy cơ mắc nhiễm khuẩn bệnh viện, vì vậy kiểm soát nhiễm khuẩn là một nội dung rất quan trọng trong quá trình cung cấp dịch vụ khám chữa bệnh có chất lượng. Nhất là trong giai đoạn đại dịch bệnh COVID-19 bùng phát, nhu cầu về các phương tiện phòng hộ cá nhân cũng như hóa chất sát khuẩn tăng cao dẫn đến thiếu hụt và khan hiếm các vật tư trang thiết bị thiết yếu cho công tác kiểm soát nhiễm khuẩn. Vì vậy, sự phát triển của các phương pháp khử trùng mới trong môi trường bệnh viện là rất cần thiết. Tuy nhiên cần đánh giá, cân nhắc về hiệu quả, lợi ích cũng như tác hại, chi phí và tính khả thi áp dụng trong từng trường hợp cụ thể tại các cơ sở khám chữa bệnh. Ngoài ra, hướng dẫn đề xuất rằng các biện pháp khử trùng mới có thể được xem xét trong môi trường có nguy cơ cao và trong khi dịch bệnh bùng phát khi các lựa chọn khử trùng khác đã cạn kiệt. Những công nghệ không chạm này dùng để bổ sung nhưng không thay thế được cách làm sạch buồng bệnh một cách thủ công. Nếu muốn sử dụng công nghệ khử trùng không chạm, đảm bảo rằng bề mặt môi trường phải được làm sạch bằng tay trước bằng cách cọ rửa hoặc chải để loại bỏ chất hữu cơ bám trên bề mặt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Australian Government,** Australia's first National Antimicrobial Resistance (AMR) Strategy 2015–2019 (the Strategy) guides action to reduce AMR in Australia. The Australian Government released the Strategy in June 2015.
2. **CDC (2020),** Interim infection prevention and control recommendations for healthcare personnel during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic.
3. **National Health and Medical Research Council, (2019),** Australian Guidelines for the Prevention and Control of Infection I HealthCare (2019).
4. **Philip L Russo, Adrian G Barnett, Allen C Cheng,** Michael Richards, Nicholas Graves and Lisa Hall (2015), "Differences in identifying healthcare associated infections using clinical vignettes and the influence of respondent characteristics: a cross-sectional survey of Australian infection prevention staff", Antimicrobial resistance and infection control, 4 (1), 29.
5. **WHO, (2016),** Guidelines on Core Components of Infection Prevention and Control Programmes at the National and Acute Health Care Facility Level.
6. **WHO, (2018),** Improving infection prevention and control at the health facility: interim practical manual supporting implementation of the WHO Guidelines on Core Components of Infection Prevention and Control Programmes.
7. **WHO, (2011),** Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide, 12-19.
8. **WHO, (2020),** "Cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of COVID-19", 1-8.

ĐÁNH GIÁ CHỈ SỐ NHIỄM KHUẨN HUYẾT (TỶ SỐ CD64 TRÊN BẠCH CẦU ĐA NHÂN TRUNG TÍNH/HLA-DR TRÊN BẠCH CẦU ĐƠN NHÂN) TRONG NHIỄM KHUẨN HUYẾT, SỐC NHIỄM KHUẨN

Phạm Thị Ngọc Thảo*, Nguyễn Lý Minh Duy, Phan Thị Xuân**, Trần Thanh Tùng***, Phạm Văn Lợi***, Lê Hùng Phong*****

TÓM TẮT[8]

Mở đầu: Mục tiêu của nghiên cứu là phân tích giá trị chỉ số nhiễm khuẩn huyết (tỷ số giữa CD64 trên bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) và HLA-DR trên bạch cầu đơn nhân (BCĐoN) ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết/sốc nhiễm khuẩn (NKH/SNK) so với nhóm không nhiễm khuẩn (KNK) tại khoa Hồi sức cấp cứu qua đó cho thấy giá trị chẩn đoán cũng như tiên lượng của chỉ số này.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang tiến cứu từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2020. Bệnh nhân được chia thành 2 nhóm NKH/SNK (theo tiêu chuẩn của hội Hồi sức cấp cứu SCCM 2016) và KNK. Bệnh nhân được lấy mẫu máu phân tích tại thời điểm T0 (trong vòng 24 giờ đầu nhập khoa Hồi sức), riêng nhóm NKH/SNK được lẫy mẫu máu đánh giá tại thời điểm T48 (sau 48 giờ kể từ T0).

Kết quả: Chỉ số nhiễm khuẩn huyết ở thời điểm T0 ở nhóm NKH/SNK là 112,95 (46,16 ; 270,66) và 11,56 (4,96 ; 29,03) ở nhóm KNK (p < 0,001). Tại thời điểm T48 ở nhóm NKH/SNK chỉ số này có giá trị 76,05 (27,68 ; 182,24). Chỉ số nhiễm khuẩn huyết có khả năng chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết với AUC=0,90. Tại ngưỡng cắt 39,69 cho độ nhạy 80,0 %, độ đặc hiệu 87,3 %, giá trị tiên đoán dương 90,7 %, giá trị tiên đoán âm 73,8 %. Chỉ số nhiễm khuẩn huyết tương quan khá với các thang điểm đánh giá độ nặng APACHE II, SOFA và với procalcitonin (PCT). Chỉ số nhiễm khuẩn huyết chưa chứng minh được khả năng tiên lượng tử vong.

Kết luận: Chỉ số nhiễm khuẩn huyết có giá trị chẩn đoán bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết với AUC = 0,90. Ngưỡng cắt 39,69 cho độ nhạy, độ đặc hiệu cao. Chỉ số nhiễm khuẩn huyết tương quan khá với thang điểm SOFA, APACHE II và PCT.

Từ khóa: CD64, HLA-DR, chỉ số nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn huyết, khoa Hồi sức cấp cứu

SUMMARY

THE VALUE OF SEPSIS INDEX (NEUTROPHIL CD64 / MONOCYTE HLA-DR EXPRESSION) IN SEPSIS/ SEPTIC SHOCK PATIENTS

Introduction: Aim of this study was to identify the Sepsis Index [Ratio between neutrophil CD64 (nCD64) and monocyte HLA-DR (mHLA-DR)] in sepsis/septic shock patients treated at the Intensive Care Unit, Cho Ray hospital as well as its diagnosis and prognosis roles in sepsis.

Patients and methods: A prospective cross sectional study was done from January/2019 to June/2020. The patients were divided into 2 groups: Sepsis group (Defined as criteria of SCCM 2016 with the source of infection) and

**Bệnh viện Chợ Rẫy, bộ môn Hồi sức – Cấp cứu – Chống độc, Đại học y dược TPHCM*
***Khoa Hồi Sức Cấp Cứu bệnh viện Chợ Rẫy*
****Khoa Huyết Học bệnh viện Chợ Rẫy.*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Ngọc Thảo
Email: thaocrh10@yahoo.com
Ngày nhận bài: 12/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 08/10/2020

non-Sepsis group. The samples were collected at T0 (the first 24h of ICU stay) and T48 (after 48 hours, just for Sepsis group)

Results: Sepsis Index at T0 were 112,95 (46,16 ; 270,66) and 11,56 (4,96 ; 29,03) in Sepsis and non-Sepsis group (p < 0.001) respectively; at T48 Sepsis Index of Sepsis group were 76,05 (27,68 ; 182,24). The Sepsis Index were able to diagnose sepsis patients with AUC = 0,90, cut-off 39,69, sensitivity 80,0 %, specificity 87,3 %, positive predicted value 90,7 %, negative predicted value 73,8 %. Sepsis Index were moderately positively correlated with APACHE II, SOFA and PCT. However, it was not proven as a prognostic marker of mortality in sepsis.

In conclusions: The Sepsis index was a good biomarker for diagnose sepsis with AUC = 0.90, cut-off 39.69, high sensitivity and specificity. It also had moderate correlation with APACHE II, SOFA and PCT.

Key words: CD64, HLA-DR, Sepsis Index, sepsis, Intensive Care Unit

***Lời cảm ơn:** Chân thành cảm ơn Sở Khoa học Công nghệ TP.Hồ Chí Minh đã tài trợ cho nghiên cứu này.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong tại khoa Hồi sức cấp cứu gây ra gánh nặng to lớn cho sức khỏe cộng đồng. Năm 2017 Tổ Chức Y Tế Thế Giới (WHO) đã xếp NKH là một vấn đề ưu tiên về y tế toàn cầu, nhằm cải thiện việc phòng ngừa, chẩn đoán và xử trí NKH [(1)]. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong hiểu biết về cơ chế sinh lý bệnh của NKH tuy nhiên tỷ lệ tử vong vẫn cao. Từ đó dẫn đến nhu cầu cần có những xét nghiệm nhạy hơn giúp chẩn đoán NKH ở giai đoạn sớm để có thể khởi động việc hồi sức và sử dụng kháng sinh hợp lý.

CD64 ở người là một glycoprotein xuyên màng với trọng lượng phân tử khoảng 72KDa đóng vai trò kháng nguyên trên bề mặt bạch cầu còn được gọi là thụ thể Fcγ nhóm I. Bình thường CD64 trên BCĐNTT chỉ biểu lộ < 1000 thụ thể/ tế bào và sẽ tăng biểu hiện trong quá trình tiền viêm đáp ứng với nhiễm khuẩn. HLA-DR là một phần của kháng nguyên phức hợp phù hợp mô chính lớp II nằm trên nhiễm sắc thể số 6 xuất hiện trên phân nhóm tế bào miễn dịch với chức năng trình diện những chuỗi polypeptid trong nội bào cho tế bào lympho T CD4. Ở nhóm người khoẻ mạnh BCĐoN biểu hiện > 90% HLA-DR. Ở bệnh nhân NKH, BCĐoN giảm biểu hiện HLA-DR cho thấy quá trình rối loạn miễn dịch với ức chế miễn dịch kéo dài[(2)]. Với sự hiểu biết mới về quá trình đáp ứng miễn dịch trong nhiễm khuẩn huyết là quá trình tiền viêm và đáp ứng viêm bù trừ diễn ra song song. Chỉ dấu sinh học CD64 trên BCĐNTT biểu hiện cho quá trình đáp ứng miễn dịch tự nhiên của bệnh nhân với nhiễm khuẩn, HLA-DR trên bạch cầu đơn nhân biểu hiện quá trình suy giảm miễn dịch của bệnh nhân. Từ đó 2 chỉ dấu sinh học góp phần làm rõ đáp ứng của cơ thể đối với nhiễm khuẩn, hứa hẹn giúp chẩn đoán sớm cũng như cho biết "trạng thái miễn dịch hiện tại" của bệnh nhân đối với tác nhân nhiễm khuẩn phù hợp với định nghĩa mới của nhiễm khuẩn huyết theo Sepsis-3[(3)].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp: Nghiên cứu tiến cứu, cắt ngang phân tích

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nhập khoa Hồi sức cấp cứu bệnh viện Chợ Rẫy không có tiêu chuẩn loại trừ (<16 tuổi, mang thai, bệnh lý ác tính đang điều trị hoặc mới phát hiện, suy thận mạn

giai đoạn cuối, xơ gan child C, COPD nhóm D, xuất viện tử vong trước 48 giờ) được chia làm 2 nhóm:NKH/SNK và KNK. Nhóm NKH (ổ nhiễm rõ ràng và đủ tiêu chuẩn chẩn đoán NKH/SNK theo tiêu chuẩn của hội nghị đồng thuận về NKH năm 2016 của SCCM/ESICM) và KNK (bệnh nhân nhập khoa với chẩn đoán không nhiễm khuẩn trong giai đoạn sớm như đa chấn thương, bệnh lý tai biến mạch máu não, viêm cơ tim cấp, ngộ độc, điện giật…) được lấy máu làm xét nghiệm CD64/BCĐNTT và HLA-DR/BCĐoN bằng kỹ thuật Flow Cytometry cùng với các xét nghiệm máu thường quy khác (bao gồm cả PCT và cấy máu, bệnh phẩm) trong 24 giờ đầu nằm hồi sức (T0). Nhóm NKH/SNK được thực hiện các xét nghiệm trên tại thời điểm T48. Theo dõi và ghi nhận kết cục điều trị: thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức, thời gian nằm viện, tỷ lệ tử vong tại khoa hồi sức.

Quy trình lấy mẫu: Lấy 2ml máu, chống đông với EDTA và thực hiện trong vòng 4 giờ. Kháng thể đơn dòng sử dụng trong nghiên cứu của hãng BD Biosciences (Bảng 1). Thực hiện chạy mẫu trên hệ thống máy Flow Cytometry. Thu thập và phân tích trên phần mềm FACSDiva.

$$\text{Chỉ số nhiễm khuẩn huyết} = \frac{\text{CD64/BCĐNTT (phân tử/tế bào)}}{\text{HLA-DR/BCĐN (phân tử/tế bào)}} \times 100$$

Bảng 1: Kháng thể đơn dòng, thuốc nhuộm sử dụng trong nghiên cứu

	Chất thử	Kháng thể đơn dòng	Thuốc nhuộm
Ống 1	CD14	MoP9	FITC
	CD64/CD45	MD22/2D1	PE/PerCP
Ống 2	HLA-DR/Mono		PE/PerCP-Cy5.5
	CD45	2D1	APC H7
Ống 3	Quantibrite PE beads		PE

Phân tích số liệu bằng phần mềm thống kê R.

Đề tài đã thông qua hội đồng Y Đức bệnh viện Chợ Rẫy.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 2 Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Biến số	**Tổng N = 140**	**KNK N = 55**	**NKH/SNK N = 85**	**p**
Giới (% Nam)	57,9%	74,5%	47,1%	0,01 *
Tuổi	52,95 ± 18,39	40,56 ± 14,33	60,96 ± 16,20	<0,001***
Chỉ số khối cơ thể (kg/m^2)	23,15 ± 3,06	22,80 ± 2,61	23,37 ± 3,32	0,26***
Chuyển từ tuyến trước (%)	88,6%	85,5%	90,6%	0,35*
Khoa nhập ICU				<0,01*

Cấp cứu Hậu phẫu Khoa ngoại Khoa nội	47,86% 30,71% 12,86% 8,57%	74,55% 10,91% 1,82% 12,73%	30,59 % 43,53 % 20,00 % 5,88 %	
SIRS 2 3 4		 25 (45,5%) 17 (30,9%) 1 (1,8%)	 17 (20,0%) 51 (60,0%) 17 (20,0%)	<0,001*
APACHE II	17,82 ± 7,30	12,84 ± 5,38	21,05 ± 6,53	<0,001***
SOFA	7(4,0 ; 10,0)	4,67 ± 2,50	9,42 ± 4,02	<0,001***

Nhận xét: Ở 2 nhóm NKH/SNK và KNK có sự khác biệt về tuổi, giới, khoa chuyển đến, số tiêu chuẩn SIRS và thang điểm đánh giá độ nặng APACHE II và SOFA.

Bảng 3. Ngõ vào nhiễm khuẩn và đặc điểm vi sinh nhóm nhiễm khuẩn huyết

Ngõ vào nhiễm khuẩn	Tỷ lệ	Tác nhân (N=47)	Tỷ lệ
Hô hấp	14,85%	Escherichia coli	25,53%
Tiêu hoá	46,53%	Klebsiella pneumonia	19,15%
Tiết niệu	11,88%	Acinetobacter baumannii	19,15%
Da, mô mềm	24,75%	MRSA	19,15%
Viêm nội tâm mạc	0,99%	Pseudomonas aeruginosa	6,38%
Nhiễm trùng thần kinh trung ương	0,99%	Samonella group	2,13%
		Stephomonas maltophilia	2,13%

Nhận xét: Ngõ vào nhiễm khuẩn chiếm tỷ lệ cao nhất là từ đường tiêu hóa chiếm 44,07%. Điều này dẫn đến vi khuẩn được phân lập nhiều nhất là vi khuẩn Gram âm đường ruột như Escherichia coli và Klebsiella pneumonia.

Bảng 4. Kết cục điều trị

Biến số	Tổng N = 140	KNK N = 55	NKH/SNK N = 85	p
Tử vong tại khoa Hồi sức	25,7 %	12,7 %	34,1 %	0,01*
Thời gian thở máy (ngày)	6 (2;10)	2 (5;9)	7,5 (5;12)	0,004**
Thời gian nằm Hồi sức (ngày)	7 (4;11)	3 (6;11)	7,5 (4;12,75)	0,16**

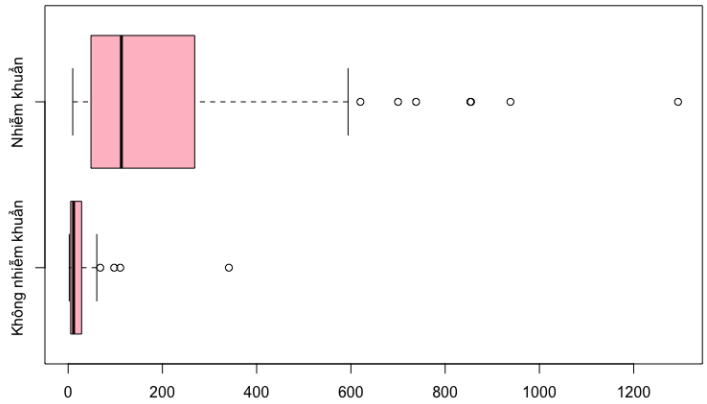
Nhận xét: Tỷ lệ tử vong tại khoa Hồi sức, thời gian thở máy ở nhóm NKH/SNK cao hơn so với nhóm KNK.

Bảng 5. Các giá trị Chỉ số NKH, PCT, Bạch cầu tại 2 thời điểm T0 và T48

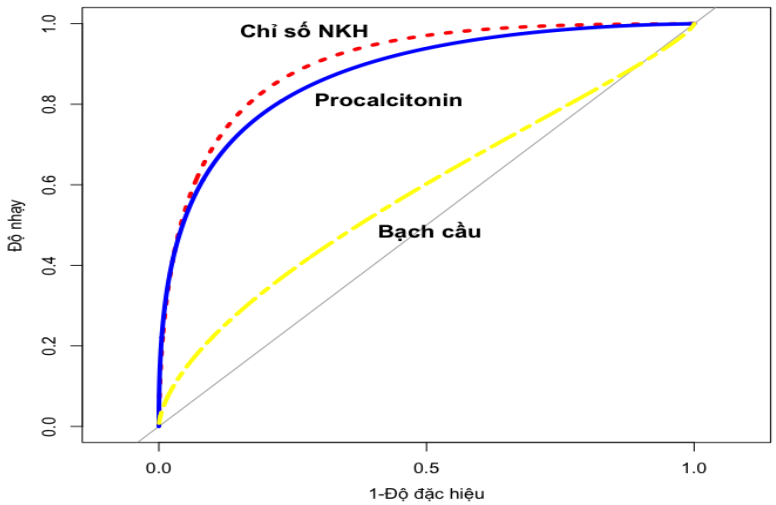
Đặc điểm	KNK N = 55	NKH/SNK N = 85	p
Chỉ số NKH T0	11,56 (4,96 ; 29,03)	112,95(46,16 ; 270,66)	< 0,001**
Chỉ số NKH T48		76,05 (27,68 ; 182,24)	
Procalcitonin T0 (ng/dL)	1,10 (0,23 ; 4,79)	41,1 (3,97 ; 76,75)	<0,001**
Procalcitonin T48 (ng/dL)		14,40 (2,50 ; 47,50)	
Bạch cầu T0 (K/µL)	16,47 (12,40 ; 18,70)	13,9 (9,75 ; 18,45)	0,1**
Bạch cầu T48 (K/µL)		14,71 ± 7,78	

(*) Chi bình phương, (**) Mann Whitney U, (***) t-test

Nhận xét: Tại thời điểm nhập Hồi sức, chỉ số NKH, Procalcitonin ở nhóm NKH/SNK lớn hơn so với nhóm KNK (p<0,001).



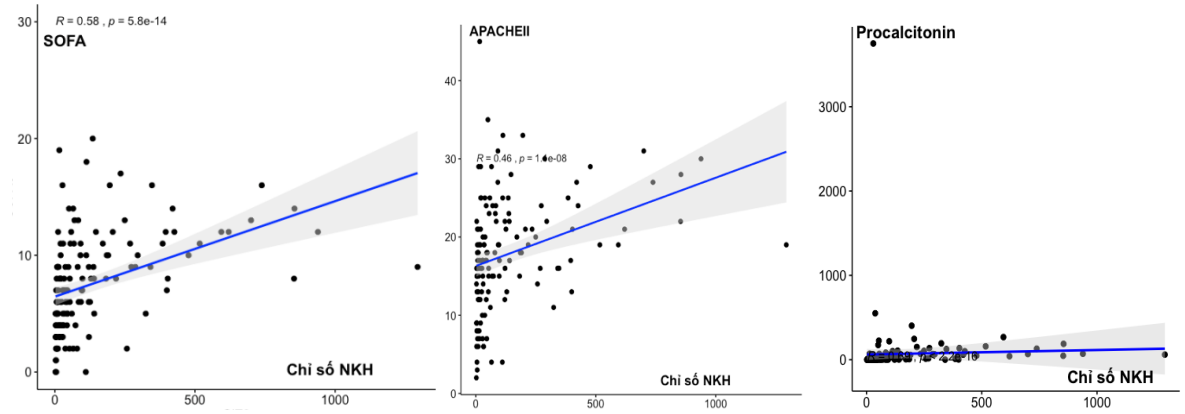
Biểu đồ 1 Biểu đồ hộp chỉ số nhiễm khuẩn huyết ở 2 nhóm



Biểu đồ 2: Đường cong ROC của chỉ số nhiễm khuẩn huyết, procalcitonin, bạch cầu trong chẩn đoán bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Biến số	AUC	p	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương	Giá trị tiên đoán âm
Chỉ số NKH T0	0,90	< 0,001	39,69	80,0%	87,3%	90,7%	73,8%
PCT T0	0,88	< 0,001	13,77	63,5%	94,2%	94,7%	61,2%
Bạch cầu T0	0,58	0,1	15,42	63,5%	56,4%	69,2%	50,0%

Nhận xét: Chỉ số NKH có giá trị chẩn đoán tốt hơn procalcitonin và bạch cầu cùng thời điểm.



Biểu đồ 3: Tương quan giữa chỉ số nhiễm khuẩn huyết với thang điểm APACHE II, SOFA và Procalcitonin

***Nhận xét*:** Chỉ số NKH có tương quan khá với với procalcitonin và thang điểm đánh giá độ nặng của bệnh SOFA, APACHE II.

Bảng 6. Các yếu tố ảnh hưởng đến tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Yếu tố	Odd Ratio	CI 95 %	p
Tuổi	1,03	0,97 – 1,10	0,41
Giới	1,83	0,40 – 9,19	0,44
SOFA T0	0,96	0,73 – 1,26	0,75
SOFA T48	1,81	1,35 – 2,72	**0,001**
APACHE II	0,95	0,80 – 1,11	0,55
Chỉ số NKH T0	1,00	1,00 – 1,00	0,39
Chỉ số NKH T48	1,00	0,99 – 1,00	0,44
PCT T0	0,99	0,98 – 1,00	0,49
PCT T48	0,99	0,95 – 1,03	0,51
Bạch cầu T0	0,78	0,63 – 0,92	**0,012**
Bạch cầu T48	1,07	0,93 – 1,26	0,38

Nhận xét: Hồi quy đa biến cho thấy SOFA tại thời điểm 48 giờ và bạch cầu tại thời điểm nhập khoa là yếu tố độc lập tiên đoán tử vong ở nhóm NKH/SNK.

IV. BÀN LUẬN

Mục tiêu nghiên cứu của chúng tôi là xác định giá trị chẩn đoán cũng như giá trị tiên lượng của chỉ số nhiễm khuẩn huyết. Từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2019, nghiên cứu thực hiện trên 155 bệnh nhân, trong đó 140 ca thoả tiêu chuẩn nghiên cứu với 85 ca NKH/SNK, 55 ca KNK.

Đặc điểm dân số nghiên cứu:

Đặc điểm 85 bệnh nhân NKH/SNK của chúng tôi có tuổi trung bình 60,96 ± 16,3 tuổi, tỷ lệ nam 47,1%, chủ yếu bệnh nhân được chuyển từ tuyến trước và nhập từ khoa Cấp cứu, khoa Hậu phẫu. Bệnh nhân NKH/SNK nhập khoa có điểm APACHE II và SOFA lần lượt là 21.05 ± 6,53 và 9,42 ± 4,02. Tỷ lệ tử vong tại khoa Hồi sức là 34,1%. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Ngọc Thảo trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại khoa Hồi sức cấp cứu bệnh viện Chợ Rẫy có tuổi trung bình là 58,2 ± 18,8tuổi, điểm APACHE II và SOFA trung bình lần lượt là 23,3 ± 8 và 10,6 ± 6[4].

So với 55 bệnh nhân KNK, nhóm bệnh nhân NKH/SNK có chỉ số khối cơ thể (BMI), cũng như thời gian nằm khoa Hồi sức giống nhau. Tuy nhiên nhóm KNK có tuổi trẻ hơn, xu hướng ở giới nam, cũng như điểm số APACHE II, SOFA, SIRS thấp hơn so với NKH/SNK. Điều này một phần là do việc chọn nhóm bệnh nhân KNK lấy từ nhóm đa thương nhập viện sớm trong 24 giờ.

Giá trị chẩn đoán của chỉ số nhiễm khuẩn huyết:

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ số NKH có giá trị 112,95 (46,16 ; 270,66) tại thời điểm nhập khoa Hồi sức (T0) và có giá trị 76,05 (27,68 ; 182,24) tại thời điểm 48 giờ sau (T48). Đối với nhóm bệnh nhân KNK chỉ số NKH tại thời điểm T0 có giá trị 11,56 (4,96 ; 29,03). Sự khác biệt chỉ số NKH tại thời điểm T0 khác nhau có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm và trên biểu đồ hộp cũng cho tách biệt nhau ở khoảng tứ phân vị 25^{th} - 75^{th}. Trong các nghiên cứu trên thế giới hiện có nghiên cứu của tác giả Chauhan với cùng phương pháp của chúng tôi ghi nhận khoảng tham khảo giá trị chỉ số NKH trên nhóm người bình thường là 0,93 – 5,23 và ở nhóm người nhiễm khuẩn 17,41 – 332,5[5]. Trong nghiên cứu của tác giả Pradhan trên 99 bệnh nhân cho thấy giá trị chỉ số NKH ở nhóm bệnh nhân NKH là 173,1 (90,58 – 3308) còn ở nhóm bệnh nhân KNK là 57,40 (30,45-127,80) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Tuy nhiên trong nghiên cứu này đối tượng nghiên cứu là trẻ sơ sinh và phương pháp tác giả sử dụng là đo nồng độ phát huỳnh quang trung bình [6]. Gần đây, nghiên cứu của tác giả Sanchez cũng bằng phương pháp đo nồng độ phát huỳnh quang trung bình khảo sát trên 77 bệnh nhân người lớn tại khoa Hồi sức cũng kết luận chỉ số NKH có giá trị trong phân biệt bệnh nhân nhiễm khuẩn [7]. Các nghiên cứu trước đây sử dụng phương pháp đo nồng độ phát huỳnh quang trung bình nên rất khó so sánh kết quả với nhau. Việc sử dụng các hạt để căn chỉnh quy ra số lượng phân tử/tế bào sẽ giúp cho kết quả chính xác hơn và có thể đánh giá kết quả giữa các nghiên cứu [8].

So với các chỉ dấu nhiễm khuẩn khác như PCT và bạch cầu, chỉ số NKH có giá trị chẩn đoán cao hơn với diện tích dưới đường cong cũng như độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn. Trong một số nghiên cứu của Cardelli năm

2008, Jamsa 2018 về chỉ số CD64/BCĐNTT (phần tử số của chỉ số NKH) cũng cho thấy giá trị chẩn đoán cao hơn so với các chỉ dấu như PCT,CRP [9,10].

Mối liên quan giữa chỉ số nhiễm khuẩn huyết với APACHE II, SOFA và PCT:

Nghiên cứu còn cho thấy mối liên quan giữa chỉ số NKH với thang điểm tiên lượng độ nặng như APACHE II, SOFA tại thời điểm T0 với hệ số tương quan (Spearman) lần lượt là R = 0,58, R = 0,46 (p < 0,001). Chỉ số NKH cũng tương quan khá chặt với PCT với R (Spearman) = 0,69 (p < 0,001). Nghiên cứu của Wang năm 2018 cũng cho thấy mối liên quan rất chặt chẽ giữa HLA-DR/BCĐoN với điểm APACHE II với R = -0,91 (p = 0,03) [11].

Giá trị tiên lượng của chỉ số nhiễm khuẩn huyết:

Vai trò của chỉ số NKH trong tiên lượng tử vong vẫn còn là vấn đề đang tranh cãi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số NKH vẫn chưa cho thấy vai trò trong tiên lượng ở bệnh nhân NKH tại thời điểm T0 và T48 (Bảng 6). Điều này cũng tương đồng với nghiên cứu của Pradhan trên 63 bệnh nhân NKH cho thấy giá trị chỉ số NKH ngày đầu tiên không khác biệt giữa 2 nhóm sống và tử vong (p = 0,06) [6]. Tuy nhiên nghiên cứu của Wang và cộng sự năm 2018 lại cho thấy giá trị tiên lượng tử vong của HLA-DR/BCĐoN (phần mẫu số của chỉ số NKH) ở bệnh nhân NKH. Theo kết quả của nghiên cứu này nhóm tử vong có HLA-DR/BCĐoN thấp hơn nhóm sống 32,41 ± 12,4 % so với 43,05 ± 11,64 % (p = 0,01) và sự giảm biểu hiện của HLA-DR/BCĐoN ngày thứ 3 so với ngày 1 là yếu tố độc lập tiên đoán tử vong ở bệnh nhân NKH với OR = 2,20 (1,79 – 2,80) (p < 0,001)[11]. Hy vọng với các nghiên cứu tiếp theo sẽ cho thấy được bức tranh đầy đủ hơn về vai trò của chỉ số NKH trong tiên lượng kết cục.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu từ 140 bệnh nhân NKH/SNK và KNK, nghiên cứu cho thấy chỉ số NKH có khả năng chẩn đoán tốt với AUC = 0,90. Ngưỡng cắt 39,69 cho độ nhạy, độ đặc hiệu cao. Chỉ số nhiễm khuẩn huyết tương quan khá với thang điểm SOFA và APACHE II cũng như PCT. Cần có thêm nhiều nghiên cứu hơn đánh giá vai trò của chỉ số này trong tiên lượng tử vong bệnh nhân NKH.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado F R, Schachter R D, et al.(2017),** Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution, New England Journal of Medicine, 377(5):414-417.
2. **Phạm Thị Ngọc Thảo (2019),** Vai trò của chỉ dấu sinh học CD64 trên bạch cầu đa nhân trung tính, HLA-DR trên bạch cầu đơn nhân ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết/sốc nhiễm khuẩn", Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 23(2):18-23.
3. **Binkowska A M, Michalak G, Słotwiński R (2015),** Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection, Central-European Journal of Immunology, 40(2):206-216.
4. **Phạm Thị Ngọc Thảo (2013),** Nghiên cứu lâm sàng và giá trị tiên lượng của các cytokin trợ viêm và kháng viêm trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng, Luận án tiến sỹ y học,Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

5. **Chouhan S, J. Hansa, and S. Pradhan (2017),** Early diagnosis of sepsis through sepsis markers and sepsis index through flow cytometry technology, Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 10(11):145-148.
6. **Pradhan R, Jain P, Paria A, Saha A, Sahoo J, et al. (2016),** Ratio of neutrophilic CD64 and monocytic HLA-DR: A novel parameter in diagnosis and prognostication of neonatal sepsis, Cytometry Part B: Clinical Cytometry, 90(3):295-302.
7. **Bibiana Q S, Ester L V, Oriol P G, Fernando A R, Eva M M-C (2019),** Immunomonitoring of HLA-DR expression and ratio nCD64/mHLA- DR as predictive biomarkers of infection in critical patients at the Intensive Care Unit, Immunología, 38(S2):189-190.
8. **Venet F, Lepape A, Monneret G (2011),** Clinical review: flow cytometry perspectives in the ICU-from diagnosis of infection to monitoring of injury-induced immune dysfunctions, Critical Care, 15(5):231-240.
9. **Jämsä J, Ala-Kokko T, Huotari V, Ohtonen P, Savolainen E-R, et al. (2018),** Neutrophil CD64, C-reactive protein, and procalcitonin in the identification of sepsis in the ICU—Post-test probabilities, Journal of Critical Care, 43:139-142.
10. **Cardelli P, Ferraironi M, Amodeo R, Tabacco F, De Blasi R, et al. (2008),** Evaluation of neutrophil CD64 expression and procalcitonin as useful markers in early diagnosis of sepsis, International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 21(1):43-49.
11. **Wang J, Li L, Shi S (2018),** Expression of monocyte HLA-DR and blood lactic acid level in patients with sepsis and correlation with prognosis, International Journal of Clinical Experimental Medicine, 11(5):4905-4911.

VI KHUẨN SINH CARBAPENEMASE TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Thạch Thị Rắt Sơ Mây*, Hồ Thị Như Ân*, Lê Thị Nguyệt Thanh*, Đào Thị Thanh*, Phan Thị Thanh Thủy*, Lê Kim Ngọc Giao*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tỷ lệ vi khuẩn Gram âm sinh carbapenemase và các phân lớp carbapenemase trên các vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem tại bệnh viện Truyền máu huyết học.

Đối tượng và phương pháp: Thu thập dữ liệu định danh và kháng sinh đồ từ các vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem phân lập trên các mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân từ tháng 1/2018 đến tháng 8/2019.

Kết quả: Tất cả có 71 chủng vi khuẩn kháng carbapenem, đa số phân lập được từ bệnh phẩm máu. Tỷ lệ vi khuẩn sinh carbapenemase trong số các vi khuẩn kháng carbapenem là 95,8%. K.pneumoniae là chủng phân lập được nhiều nhất 57,4%; P.aeruginosa, E.coli, A.baumannii chiếm tỷ lệ lần lượt là 22,1%, 13,2 % và 4,4%. Carbapenemase phân lớp D chiếm tỷ lệ cao nhất là 54,4%, kế đến là phân lớp B với 30,9%. Tỷ lệ nhạy cảm của vi khuẩn sinh carbapenemase với ceftazidime-avibactam và colistin là 41,2% và 77,9%.

Kết luận: Tỷ lệ sinh carbapenemase trên các vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem tại BV TMHH chiếm tỷ lệ rất cao 95,8%. Colistin là thuốc cuối cùng điều trị vi khuẩn kháng carbapenem, vì vậy cần quản lý chặt chẽ loại kháng sinh này.

**Bệnh viện Truyền máu - Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Thạch Thị Rắt Sơ Mây
Email: somaythach@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 30/9/2020

Từ khóa: E.coli: Escherichia coli, P.aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa, K.pneumoniae: Klebsiella pneumoniae, A.baumannii: Acinetobacter baumannii, ĐD: định danh, KSĐ : kháng sinh đồ, VK: vi khuẩn, thạch MC : Macconkey Agar, BV TMHH: bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

SUMMARY

CARBAPENEMASE-PRODUCING BACTERIA AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: To evaluate the proportion of carbapenemase - producing gram-negative bacteria and identify carbapenemase's types of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria at Blood Transfusion Hematology Hospital

Subjects and Methods: Cross section description. Collect identification and antibiotic data from carbapenem-resistant Gram-negative bacteria isolated on patient samples from January 2018 to August 2019.

Results: We collected 71 carbapenem-resistant strains, the majority of which were isolated from blood samples. The rate of carbapenemase-producing bacteria among carbapenem-resistant bacteria was 95.8%. K.pneumoniae was the most isolated strain (57.4%). P.aeruginosa, E.coli, A.baumannii accounted for 22.1%, 13.2% and 4.4%, respectively. Class D carbapenemase is accounted for the highest percentage of 54.4% and class B is 30.9%.

The susceptibility of carbapenemase-producing bacteria to ceftazidime-avibactam and colistin was 41.2% and 77.9%, respectively. So

that, colistin is still effective against carbapenemase-producing bacteria.

Conclusion: The rate of carbapenemase-producing gram-negative bacteria on carbapenem-resistant gram-negative bacilli at BTH Hospital was high (95.8%). Colistin is the last drug to treat carbapenem-resistant bacteria, so it is necessary to strictly control the use of antibiotics.

Key words: E.coli: Escherichia coli, P.aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa, K.pneumoniae: Klebsiella pneumoniae, A.baumannii: Acinetorbacter baumannii, BTH : Blood Transfusion Hematology

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Carbapenem là kháng sinh phổ rộng, được ưu tiên sử dụng trong những trường hợp nhiễm khuẩn nặng hoặc nhiễm khuẩn đa kháng, sốt giảm bạch cầu hạt trên bệnh lý ung thư và huyết học. Carbapenem là kháng sinh β-lactam bền vững được với các enzym β-lactamase do vi khuẩn sinh ra. Tuy nhiên, việc sử dụng kháng sinh rộng rãi và lạm dụng thuốc đã dẫn đến tình trạng vi khuẩn đề kháng kháng sinh ngày càng gia tăng, đề kháng carbapenem cũng không ngoại lệ [7].Vi khuẩn đề kháng carbapenem do nhiều cơ chế khác nhau, trong đó có cơ chế tiết carbapenemase [6],[7],[9]. Carbapenemase có khả năng làm bất hoạt nhiều loại kháng sinh β-lactam và carbapenem, là cơ chế quan trọng trên lâm sàng gây nhiễm trùng nặng và đa kháng [6],[9]. Ngoài ra gen mã hóa enzym carbapenemase thường nằm trên plasmid hay intergron, transposon của nhiễm sắc thể, do vậy khả năng lây lan rất cao [7],[9]. Theo phân loại Ambler (dựa vào trình tự các acid amin), β-lactamase được phân thành 4 nhóm A, B, C, D [6],[7],[9], trong đó carbapenemase thuộc 3 nhóm: nhóm A, B, D. Nếu chỉ dựa trên kiểu hình kháng carbapenem trên kháng sinh đồ để kết luận vi khuẩn sinh carbapenemase là không đủ vì còn nhiều cơ chế khác gây kháng.Vì vậy, việc xác định kiểu gen carbapenemase rất cần thiết để phân vùng dịch tễ và xây dựng chiến lược điều trị thích hợp [3],[6],[9].

Đã có nhiều nghiên cứu khảo sát về tỷ lệ vi khuẩn Gram âm đề kháng carbapenem tại Việt Nam. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào xác định cụ thể vi khuẩn đề kháng carbapenem do tiết carbapenemase và phân loại được carbapenemase thuộc phân nhóm nào, do đó chúng tôi tiến hành làm nghiên cứu này. Mục tiêu nhằm khảo sát tỷ lệ vi khuẩn gram âm sinh carbapenemase, xác định phân lớp carbapenemase trên vi khuẩn gram âm kháng carbapenem, từ đó đưa ra khuyến cáo lựa chọn kháng sinh phù hợp cho đối tượng bệnh nhân nhiễm khuẩn gram âm đa kháng điều trị tại bệnh viện.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các vi khuẩn Gram âm gây bệnh không nhạy carbapenem phân lập từ các bệnh phẩm tại BV TMHH từ tháng 1/2018 đến tháng 8/2019.

Phương pháp nghiên cứu: thu thập dữ liệu ĐD và KSĐ từ các vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem phân lập trên các mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân từ tháng 1/2018 đến tháng 8/2019

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả cắt ngang

Phương pháp tiến hành

Phương pháp chọn mẫu:

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Mẫu được xét

nghiệm ĐD và KSĐ theo đầy đủ tiêu chuẩn của từng loại bệnh phẩm, có đầy đủ thông tin trên giấy chỉ định, và các vi khuẩn gram âm được xác định là không nhạy với carbapenem

Tiêu chuẩn loại trừ: vi khuẩn cùng loại trên cùng bệnh nhân trong những lần phân lập sau, vi khuẩn kháng tự nhiên với carbapenem, vi khuẩn ngoại nhiễm hay tạp nhiễm

Phương pháp nghiên cứu: Phân lập, định danh vi khuẩn gây bệnh theo thường qui trên các môi trường thích hợp. Các chủng vi khuẩn được phân lập trên hộp thạch MC, định danh bằng thẻ định danh trên máy định danh tự động PHOENIX M50, chủng vi khuẩn sinh carbapenemase và các phân nhóm carbapenemase được xác định bằng thẻ KSĐ NMIC-500 trên máy ĐD – KSĐ PHOENIX M50.

Phương pháp thu thập số liệu: hồi cứu, thu thập dữ liệu bằng mẫu đã soạn.

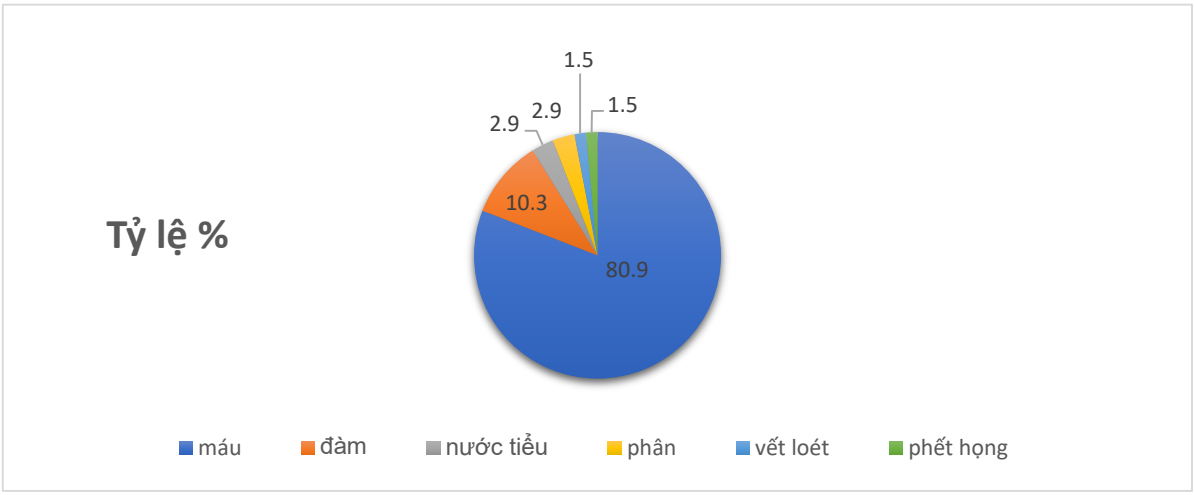
Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm các vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem

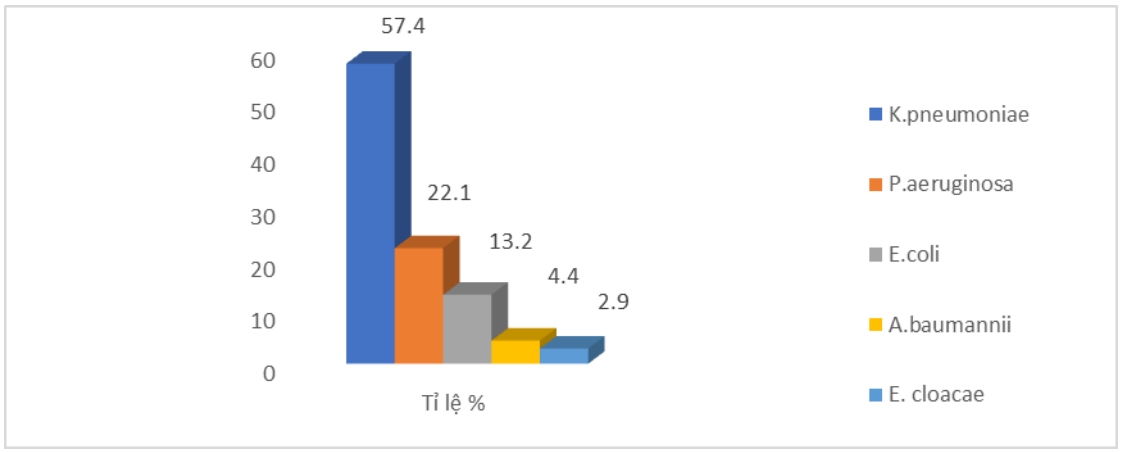
Trong khoảng thời gian từ tháng 1/2018 đến hết tháng 8/2019, chúng tôi đã phân lập được 71 chủng vi khuẩn kháng carbepenem trên những bệnh nhân mắc bệnh lý huyết học lành tính và ác tính, độ tuổi trung bình từ 16-75 tuổi có cả nam và nữ, chúng tôi thu được kết quả như sau:

Tỷ lệ vi khuẩn sinh carbapenemase trong số các vi khuẩn kháng carbapenem cao chiếm 95,8%, đa số được phân lập từ mẫu máu.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ vi khuẩn kháng Carbapenem theo từng bệnh phẩm

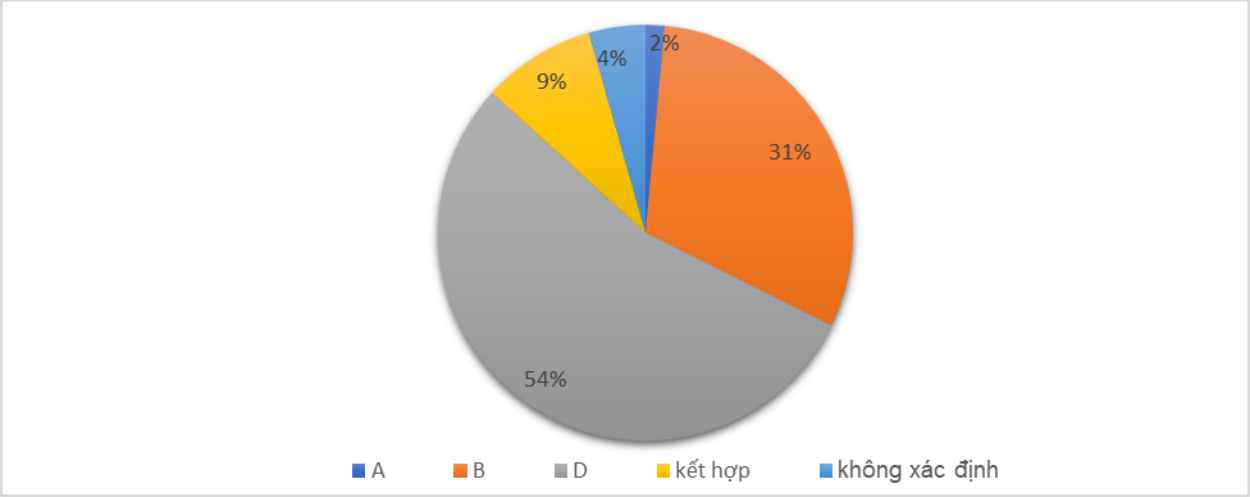
Trong số các vi khuẩn sinh carbapenemase, K.pneumoniae được phân lập nhiều nhất 57,4%, kế đến là P.aeruginosa, E.coli, A.baumannii chiếm tỷ lệ lần lượt là 22,1%, 13,2% và 4,4%. Thấp nhất là Enterobacter cloacae chiếm tỷ lệ 2,9%.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ các loài vi khuẩn sinh carbapenemase

Xác định các phân lớp carbapenemase trên các vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem

Trong mẫu nghiên cứu, phân lớp D chiếm tỷ lệ cao nhất là 54,4%. Kế đến là phân lớp B với 30,9%. Các phân lớp còn lại chiếm tỷ lệ dưới 10%.



Biểu đồ 3. Tỷ lệ các phân lớp carbapenemase trên các vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem

Xác định tỷ lệ nhạy cảm của vi khuẩn sinh carbapenemase với ceftazidime-avibactam và colistin, amikacin và tigercyclin

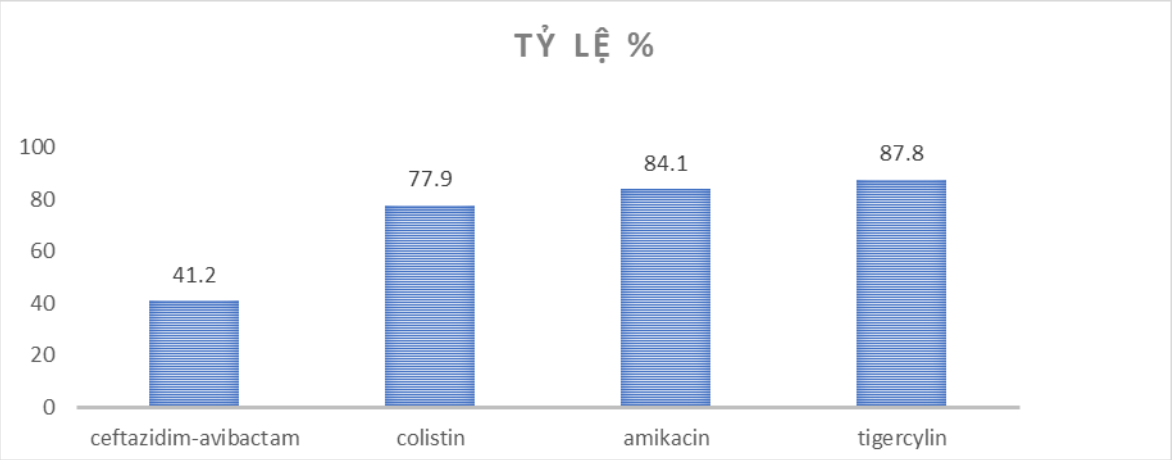
Nồng độ ức chế các kháng sinh của vi khuẩn đường ruột ngày càng cao, chúng tôi phân tích giá trị MIC50/90 của các kháng sinh để theo dõi độ nhạy cảm của vi khuẩn.

Bảng 1. MIC 50/90 của các kháng sinh đối với vi khuẩn đường ruột sinh carbapenemase

Tên kháng sinh	MIC 50	MIC 90
Amikacin	8	> 32
Ampicillin-Sulbactam	>16/8	>16/8
Cefepime	>16	>16

Ceftazidime-Avibactam	2/4	>8/4
Ciprofloxacin	>2	>2
Colistin	≤1	>4
Gentamycin	>8	>8
Imipenem	>8	>8
Meropenem	32	>32
Piperacillin-Tazobactam	>64/4	>64/4
Tigecycline	2	>4
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	>2/38	>2/38

Tỷ lệ nhạy của vi khuẩn gram âm sinh carbapennemase đối với ceftazidime -avibactam là 41.2%, với colistin là 77.9%, với amikacin và tigecyclin lần lượt là 84.1% và 87.8%



Biểu đồ 4. Tỷ lệ nhạy kháng sinh của vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem tại BV TMHH

IV. BÀN LUẬN

Xác định tỷ lệ vi khuẩn Gram âm sinh carbapenemase

Tỷ lệ vi khuẩn Gram âm sinh carbapenemase trong số các vi khuẩn kháng carbapenem tại BV TMHH là 95,8%, trong đó vi khuẩn được phân lập nhiều nhất từ mẫu máu là 80,9%. Trong các chủng vi khuẩn gây bệnh, K.pneumoniae là tác nhân gây bệnh có tỷ lệ sinh carbapenemase cao nhất 57,4%, kế tiếp là P.aeruginosa 22,1%, E.coli 13,2%, A.baumannii 4,4% và E.cloacae 2,9%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu trong nước và ở Đông Nam Á , Nam Á về tác nhân gây bệnh sinh carbapenemase. Tuy nhiên có sự khác nhau về tỷ lệ giữa các loài vi khuẩn [10]. Theo nghiên cứu của Gerald Mandell và cộng sự, A.baumannii là vi khuẩn sinh carbepenemase thường gặp nhất với tỷ lệ từ 40 - 50%, tiếp theo là K.pneumoniae với tỷ lệ 5 – 10% [11]. Tương tự kết quả một nghiên cứu cắt ngang của 3287 bệnh nhân từ 15 đơn vị điều trị tích cực tại Việt Nam từ 2012 – 2013 cũng cho thấy vi khuẩn sinh

carbapenemase cao nhất là A.baumannii, tiếp đến là P.aeruginosa và K.pneumoniae [5]. Báo cáo của tác giả Đoàn Phương Mai tại Hội nghị khoa học toàn quốc của Hội hồi sức cấp cứu và chống độc Việt Nam năm 2017 cho thấy A.baumannii và P.aeruginosa là 2 vi khuẩn có tỷ lệ đề kháng cao hơn Enterobacteriacae [2]. Sự khác biệt này có thể do đặc điểm riêng của đối tượng nghiên cứu. Bệnh nhân nhiễm vi khuẩn đa kháng tại các bệnh viện đa phần nằm tại khoa hồi sức tích cực với nhiều thủ thuật như đặt nội khí quản, thở máy, phẫu thuật, sonde tiểu, ...Vi khuẩn đa kháng trên những bệnh nhân này chủ yếu là vi khuẩn gây nhiễm trùng bệnh viện như A.baumannii và P.aeruginosa. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện tại BV TMHH, bệnh nhân được điều trị hóa trị liệu, dễ gây loét niêm mạc đường tiêu hóa và đồng thời giảm bạch cầu hạt nên rất dễ nhiễm trùng. Vì vậy, hầu hết nhiễm trùng tại bệnh viện chúng tôi chủ yếu là nhiễm trùng huyết với ngõ vào là đường tiêu hóa và vi khuẩn phân lập được chủ yếu là vi khuẩn đường ruột.

Xác định các phân lớp carbapenemase trên các vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem

Phân lớp D và B chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 54,4% và 30,9%. Các carbapenemase chủ yếu của phân lớp B là những Metallo-β-lactamase, phụ thuộc kẽm, bị ức chế bởi EDTA và DPA [6],[7],[9]. Nhóm enzym này có phổ hoạt động rộng có thể xúc tác thủy phân hầu hết kháng sinh β-lactam, ngoại trừ monobactam, không bị ức chế bởi clavulanic acid, sulbactam, tazobactam... [6],[7]. Các enzym của phân lớp này được mã hóa do nhiễm sắc thể, lan truyền nhanh chóng qua trung gian plasmid và đang trở thành mối lo ngại trên toàn cầu. Phân lớp D là OXA β-lactamase, hoạt tính thủy phân carbapenem yếu, không bị ức chế bởi clavulanic acid, sulbactam, tazobactam, EDTA... OXA-48-like là carbapenemase phổ biến thuộc nhóm D [3],[6],[7] ... Nhiều nghiên cứu ghi nhận Enterobacteriaceae sinh OXA-48-like đề kháng kháng sinh mạnh là do đồng mang gen đề kháng khác như gen mã hóa ESBL, pAmpC, NDM, và gen đề kháng aminoglycosid [6]... Kết quả nghiên cứu cho thấy vi khuẩn sinh carbapenemase tại bệnh viện chủ yếu là Enterobacteriacae nên phân lớp D chiếm tỷ lệ cao tại bệnh viện. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nordmann khi nói về sự lan truyền toàn cầu của Enterobacteriaceae sinh carbapenemase phân lớp D OXA-48-like [7].

Xác định tỷ lệ nhạy cảm của VK sinh carbapenemase với ceftazidime-avibactam và colistin

Phân tích giá trị MIC 50/90 của các kháng sinh cho thấy nồng độ ức chế kháng sinh của các vi khuẩn ngày càng tăng cao. Các kháng sinh amikacin, tigecyclin, ceftazidime-avibactam và colistin vẫn còn tỷ lệ nhạy cao với các vi khuẩn sinh carbapenemase. Các kháng sinh ampicillin-sulbactam, cefepime, ceftazidime, ciprofloxacin, gentamycin, imipenem, piperacillin-tazobactam và trimethoprim-sulfamethoxazole đều có cùng nồng độ ức chế MIC 50/90. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của các nước Mỹ Latin từ năm 2012 – 2015 của các chủng KPC (n=269), MIC amikacin 50/90 = 8 và >32 mg/L, MIC colistin 50/90 = 1 và

>4mg/L [4]. MIC ceftazidime-avibactam 50/90 trong nghiên cứu của chúng tôi là 2/4 và >8/4 mg/L, còn trong nghiên cứu ở Mỹ Latin thì MIC ceftazidime-avibactam 50/90 = 0,5 và 2 mg/L [4]. Điều này cho thấy các kháng sinh amikacin, ceftazidime-avibactam và colistin vẫn còn hiệu quả với các vi khuẩn đường ruột sinh carbapenemase.

Tỷ lệ nhạy của vi khuẩn sinh carbapenemase với ceftazidime-avibactam là 41,2%. Tuy nhiên khi so sánh với dữ liệu thu được của các bệnh nhân hồi sức tích cực ở Đài Loan vào năm 2016 khi tỷ lệ nhạy cảm với ceftazidime-avibactam của E.coli là 99%, của K.pneumoniae là 100% và P.aeruginosa là 91% [1]. Kết quả nghiên cứu của các nước Mỹ Latin từ năm 2012 – 2015 cũng cho thấy E.coli nhạy với ceftazidime-avibactam tới 99,9%, K.pneumoniae là 99,5% và P.aeruginosa là 87,4% [4]. Rõ ràng trong các nghiên cứu, ceftazidime-avibactam có tỷ lệ nhạy cảm cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu của chúng ta [1],[4]. Avibactam được sử dụng kết hợp với kháng sinh nhóm beta-lactam [1],[9] điển hình là ceftazidime-avibactam, có tác dụng ức chế vi khuẩn và tái hoạt hóa hoạt tính của kháng sinh ceftazidime chống lại vi khuẩn [1]. Tuy nhiên, avibactam chỉ có khả năng ức chế các carbapenemase phân lớp A và một vài OXA phân lớp D [7]. Kết quả nghiên cứu cho thấy vi khuẩn sinh carbapenemase tại bệnh viện chủ yếu là phân lớp D và B, chiếm tỷ lệ 85,3%.Vì vậy, có sự khác biệt về tỷ lệ nhạy ceftazidime-avibactam của nghiên cứu chúng tôi so với các nghiên cứu khác.

Trong nghiên cứu của các nước Mỹ Latin từ năm 2012 – 2015, các chủng KPC (n=269) có tỷ lệ nhạy colistin là 79%. Trong các chủng MBL (n=17), colistin nhạy 68,8%. Trong các chủng OXA-48 dương tính (n=14), colistin nhạy 100% [4]. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi khi tỷ lệ nhạy là 77,9%. Điều này cho thấy colistin vẫn còn hiệu quả với các vi khuẩn sinh carbapenemase.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ vi khuẩn Gram âm sinh carbapenemase trong số các vi khuẩn kháng carbapenem là 95,8%.

Phân lớp D chiếm tỷ lệ cao nhất 54,4%, tiếp theo là phân lớp B và A.

Tỷ lệ nhạy cảm của vi khuẩn sinh carbapenemase với ceftazidime-avibactam và colistin là 41,2% và 77,9%, với amikacin và tigecyclin là 84,1% và 87,8%.

KIẾN NGHỊ

Vi khuẩn kháng kháng sinh carbapenem tại bệnh viện chủ yếu là vi khuẩn đường ruột, lây theo đường phân – miệng. Cần hướng dẫn và giám sát chặt chẽ người bệnh, người nhà lẫn nhân viên y tế nhằm hạn chế tối đa sự lan truyền vi khuẩn.

Cần quản lý chặt chẽ việc sử dụng kháng sinh, nhất là colistin vì đây là thuốc cuối cùng điều trị vi khuẩn kháng carbapenem, ceftazidime-avibactam tuy chưa được đưa vào sử dụng nhưng hiệu quả điều trị không đáng kể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chun-Hsing Liao, Na-Yao Lee, Hung-Jen Tang et al(2019).** Antimicrobial activities of ceftazidime–avibactam, ceftolozane–tazobactam, and other agents against Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Pseudomonas aeruginosa isolated from

intensive care units in Taiwan: results from the surveillance of Multicenter antimicrobial Resistance in Taiwan in 2016, Infect Drug Resist;12; 545-552

2. **Đoàn Phương Mai(2017).**Cập nhật tình hình kháng kháng sinh tại Việt Nam, Hội nghị khoa học Toàn quốc của Hội hồi sức cấp cứu và chống độc Việt Nam, Đại Học Y Hà Nội 13-14/04/2017, Bộ Y Tế, 342-346
3. **Li-Yang Hsu,** Anucha Apisarnthanarak, Erum Khan et al. (2017), "Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia", Clin Microbiol Rev, 30(1), pp.1-22.
4. **James A. Karlowsky, Krystyna M.Kazmierczak, Samuel K Bouchillon et al(2018),** In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Clinical Isolates of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa Collected in Latin American Countries: Results from the INFORM Global Surveillance Program, 2012 to 2015; Antimicrob Agents Chemother; 62(7):e02569-17
5. **Nguyễn Thị Lệ Minh (2013),** Đánh giá tình hình sử dụng kháng sinh nhóm carbapenem tại bệnh viện Bạch Mai, luận văn Thạc sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
6. **Nguyễn Tuấn Linh (2018),** Tìm hiểu cơ chế đề kháng carbapenem do Carbapenemase do Enterobacteriaceae kháng carbapenem bằng kỹ thuật bất hoạt Carbapenem cải tiến khoanh giấy phối hợp PCR tại Bệnh viện Bạch Mai, luận văn Thạc sĩ Y học, Đại Học Y Hà Nội.
7. **Nordmann P., et al. (2011),** "Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae", Emerg Infect Dis, 17(10): 1791–1798
8. **Peleg A. Y., Hooper D.C, (2010),** "Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria", N Engl J Med, 362(19), pp. 1804-13
9. **Phạm Hùng Vân (2013),** Kháng sinh-Đề kháng kháng sinh-kỹ thuật kháng sinh đồ và các vấn đề cơ bản thường gặp, nhà xuất bản y học,TP HCM, trang 21, 88.
10. **Yanlingxu (2015),** Epidemiology of Carbapenem risistant Enterobacteriaceae (CRE) during 2000-2012 in Asia, J Thorac Dic, 7(3)"376-385.
11. **Garld Mandell, Jonh Bennett, et al. (2009),** ''Carbapenems and monobactams'', Mandell , Duoglas, and Bennett's Principles and Practice of Infection Diseases, 7th Edition, Churchill Livingstone, pp.
12. **Ryan S.Arnold, Kerri A.Thomp, Saarika Sharma, et al (2011),** 'Emergnece of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase – Producing Bacteria', South Med Journal, 104(1): 40-45.

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ CHỈ SỐ TẾ BÀO MÁU NGOẠI VI VÀ TỦY XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN ĐỘT QUỴ NHỒI MÁU NÃO TRƯỚC LẤY TỦY XƯƠNG SỐ LƯỢNG LỚN PHỤC VỤ ĐIỀU TRỊ

Lý Tuấn Khải, Trương Thị Minh Nguyệt, Hồ Xuân Trường, Nguyễn Văn Tuệ, Đinh Duy Nhàn, Nguyễn Gia Vũ, Nguyễn Thuý Nga(*)

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm tế bào máu ngoại vi và tuỷ xương của bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não trước khi lấy dịch tuỷ xương số lượng lớn. Đối tượng và phương pháp: 57 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não từ 7-30 ngày sau đột quỵ (40 nam, 17 nữ), mỗi bệnh nhân được lấy khoảng 2ml máu ngoại vi và chọc hút khoảng 1 - 1,5 ml dịch tủy xương từ mào chậu. Số lượng tế bào máu ngoại vi và tủy xương sẽ được phân tích trên hệ thống máy tự động, sau đó dàn 2-4 lam máu và 4-6 lam tuỷ, nhuộm giemsa đánh giá số lượng, hình thái. Tỉ lệ và số lượng CD34+ được xác định trên hệ thống FACSCallibur. Kết quả: Số lượng bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu trung bình lần lượt là 9,37 ± 2,76 G/L; 4,89 ± 0,57 T/L và 333,7 ± 83,8 G/L. Các chỉ số hồng cầu trong giới hạn bình thường. Số lượng tế bào có nhân trong tuỷ 69,88 ± 51,75 G/L; tỉ lệ dòng bạch cầu hạt là 60,96 ± 7,06%; tỉ lệ dòng hồng cầu là 20,49 ± 7,20%; hình thái tế bào bình thường. Tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ là 0,99 ± 0,49%, tỉ lệ tế bào CD34+ sống là 92,92 ± 5,11%; nồng độ tế bào CD34+ là 368,5 ± 271,7 tế bào/µL. Kết luận: Một số chỉ số nghiên cứu ở máu ngoại vi ở nhân đột quỵ nhồi máu não trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt giữa đối tượng nam và nữ. Chức năng tạo máu của tuỷ xương ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu phần lớn còn tương đối tốt.

Từ khóa: Đặc điểm máu ngoại vi, tủy xương, đột quỵ, nhồi máu não.

SUMMARY

STUDY ON PERIPHERAL BLOOD AND BONE MARROW HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS BEFORE MASSIVE BONE MARROW EXTRACTING FOR TREATMENT

Objective: To evaluate the features of hematological peripheral blood and bone marrow parameters in ischemic stroke before massive bone marrow extracting for treatment. Subject and method: 57 patients with subacute ischemic stroke (7th day – 30th day) including 40 male and 17 female patients. 2ml of peripheral blood and 1 - 1.5ml of aspirated bone marrow taken from iliac crests of each patient. Then, the cell number peripheral blood and bone marrow wereperformed on automated laser-based hematology analyzer. We continued to conduct 2-4 peripheral blood and 6-8 bone marrow films, stain giemsa for morphology screening. Number and rate of CD34+ cell had analyzed on FACSallibur system. Results: The everage number of white blood cell, red blood cell and platelets were 9.37 ± 2.76 G/L; 4.89 ± 0.57 T/L and 333.7 ± 83.8 G/L, respectively. Erythrocyte indices were in normal range. The number of nucleated cells in bone marrow was 69.88 ± 51.75 G/L; granulocyte line rate was 60.96 ± 7.06%; erythrocyte line rate was 20.49 ± 7.20%;

(*) Bệnh viện TWQĐ 108
Chịu trách nhiệm chính: Lý Tuấn Khải
Email: lytuankhaihh108@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/7/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 10/9/2020

morphology of bone marrow cell was normal. CD34+ cell rate was 0.99 ± 0.49%, viable CD34+ cell rate was 92.92 ± 5.11%; the concentration of CD34+ cell was 368.5 ± 271.7 cells/μL. Conclusion: Some characteristics of peripheral blood in ischemic stroke patients were in normal range. The hematologic proliferation function of bone marrow in research group was quite good.

Keywords: Peripheral blood characteristics, bone marrow, ischemic stroke.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tủy xương là một trong những kho dự trữ tế bào gốc của cơ thể trưởng thành, ngoài tế bào gốc tạo máu, tủy xương còn chứa tế bào gốc trung mô. Gần đây, nhiều nghiên cứu chứng minh các tế bào gốc tuỷ xương có khả năng biệt hoá thành các tế bào trưởng thành không phải tế bào dòng máu như các tế bào nội mạc của da, gan, thận, phổi, đường tiêu hoá, các tế bào cơ tim và cơ vân cũng như tế bào thần kinh [1]. Sử dụng tế bào gốc tuỷ xương trong điều trị tái tạo hàn gắn các tổ chức bị tổn thương đang là một trong những bệnh pháp mới và đã thu được nhiều kết quả khả quan trong một số bệnh như suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp, xơ gan mất bù, khớp giả, chậm liền xương… Đột quỵ nhồi máu não là một trong số các bệnh gây tổn thương tế bào thần kinh không hồi phục, để lại nhiều hậu quả nặng nề, ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của người bệnh. Trên thế giới, việc sử dụng tế bào gốc tuỷ xương trong điều trị phục hồi tổn thương ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não đã được nghiên cứu và bước đầu thu được những kết quả đáng khích lệ. Tuy nhiên, dịch tủy xương có chứa các tế bào gốc với số lượng hạn chế, còn lại đa số là các tế bào đang trưởng thành hoặc đã trưởng thành không có vai trò trong tái tạo tổ chức. Trước khi dùng tế bào gốc tuỷ xương điều trị phục hồi tổn thương cho bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não, cần phải lấy dịch tuỷ xương số lượng lớn, tiến hành chiết tách, cô đặc để thu hồi các tế bào gốc và loại bỏ các tế bào không có vai trò trong điều trị. Vì vậy, việc đánh giá đặc điểm, hình thái tế bào máu ngoại vi và tuỷ xương cũng như chức năng của tuỷ xương trước khi tiến hành lấy dịch tuỷ xương số lượng lớn để đảm bảo thu được khối tế bào gốc có đậm độ và thành phần tế bào cần thiết, cũng như hạn chế ảnh hưởng đến chức năng sinh máu của tuỷ ở những bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não là hết sức quan trọng và cần thiết. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá đặc điểm tế bào máu ngoại vi và tuỷ xương của bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não trước khi lấy dịch tuỷ xương số lượng lớn.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 57 bệnh nhân (40 nam, 17 nữ) tuổi trưởng thành (từ 41 đến 74 tuổi) được chẩn đoán đột quỵ nhồi máu não vùng động mạch não giữa điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2018 - 6/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Tuổi từ 18 đến 75.
- CT hoặc MRI sọ não xác định nhồi máu khu vực động mạch não giữa.
- Thời gian khởi phát từ 7 - 30 ngày.
- Glasgow từ 9 - 15 điểm; điểm Barthel ≤ 50; NIHSS ≥ 7.
- Bệnh nhân liệt nửa người hoặc sức cơ tay 0 - 3/5; sức cơ chân 0 - 3/5.
- Tình trạng lâm sàng ổn định ≥ 48h.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Đột quỵ cũ hoặc nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng.

- Có hình ảnh chảy máu hoặc chấn thương sọ não trên MRI.
- Có cơn co giật động kinh.
- Huyết động không ổn định hoặc thiếu oxy (SaO_2 < 90%).
- Có một trong các bệnh sau: bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, hen phế quản, viêm phổi, van tim cơ học, ung thư, bệnh lý cơ quan tạo máu, xơ gan mất bù, suy thận, suy tim, các bệnh nhiễm trùng hệ thống.
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, tiến cứu.

Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Lấy 2ml máu ngoại vi: chọn vị trí lấy máu thuận lợi, garo tĩnh mạch phía trên cách vị trí lấy 5 - 7cm, sát trùng vùng lấy máu. Dùng kim vô trùng lấy 2ml máu tĩnh mạch để dàn 2 - 4 lam máu, nhuộm giemsa, máu còn lại cho vào tube chống đông bằng EDTA để phân tích trên hệ thống máy đếm tế bào tự động.
- Chọc hút dịch tủy xương: thực hiện tại phòng vô trùng, bệnh nhân được gây tê tại chỗ từng lớp đến màng xương bằng lidocain 2%, chọc hút dịch tủy xương từ gai chậu sau trên, số lượng 1 - 1,5ml, dàn 6 - 8 lam tủy chưa chống đông phần còn lại cho vào ống chống đông EDTA để xác định số lượng tế bào có nhân trong tủy, tỉ lệ và số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+.
- Xét nghiệm số lượng tế bào máu và tủy xương: Sử dụng máy đếm tế bào tự động ADVIA 2012 (Siemen - CHLB Đức) và đánh giá hình thái bằng kính hiển vi quang học.
- Xác định tế bào gốc tạo máu CD34+: Sử dụng phương pháp miễn dịch huỳnh quang đếm tế bào dòng chảy trên hệ thống máy FACSCallibur.

Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Công thức và hình thái tế bào máu ngoại vi.
- Số lượng tế bào có nhân của tủy xương.
- Hình thái, tỉ lệ các dòng tế bào tuỷ xương.
- Tỷ lệ, tỉ lệ sống và số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ của tủy xương.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng các thuật toán thống kê trên phần mềm SPSS 22.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm tuổi giới của đối tượng nghiên cứu

Nhóm	Tuổi			Tỉ lệ (%)	p
	Nhỏ nhất	Lớn nhất	$\bar{X}$ ± SD		
Nam (n=40)	42	74	59,63 ± 7,05	70,18	>0,05
Nữ (n=17)	41	67	59,18 ± 8,82	29,82	
Chung (n=57)	41	74	59,49 ± 7,54	100	

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não tham gia nghiên cứu là 59,49 ± 7,45 tuổi trong đó nam chiếm tỉ lệ cao với 70,18%. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê về độ tuổi giữa đối tượng nam và nữ tham gia nghiên cứu.

Bảng 2. Đặc điểm về bạch cầu máu ngoại vi

Chỉ số	Chung (n = 57)	Nam (n = 40) (1)	Nữ (n = 17) (2)	p (1;2)
Số lượng bạch cầu (G/L)	9,37 ± 2,76	9,70 ±2,85	8,61 ±2,47	>0,05
Tỉ lệ neutrophil (%)	64,68 ± 8,23	66,26 ± 8,55	60,95 ± 6,17	**<0,05**
Tỉ lệ lymphocyte (%)	23,72 ± 6,83	22,55 ± 7,11	26,47 ± 5,22	>0,05
Tỉ lệ bạch cầu khác (%)	11,61 ± 3,96	11,19 ± 3,06	12,58 ± 5,53	>0,05
Tỉ lệ tăng bạch cầu (%)	26,32	21,06	5,26	

Số lượng bạch cầu và công thức của bạch cầu của nhóm nghiên cứu đều nằm trong giới hạn bình thường của người Việt Nam và không có sự khác biệt giữa nam và nữ. Có 26,32% bệnh nhân tăng bạch cầu, trong đó nam giới chiếm chủ yếu.

Bảng 3. Đặc điểm hồng cầu, tiểu cầu ở máu ngoại vi

Chỉ số	Chung (n = 57)	Nam (n = 40) (1)	Nữ (n = 17) (2)	p (1;2)
RBC (T/L)	4,89 ± 0,57	4,94 ± 0,60	4,75 ± 0,50	>0,05
HGB (g/L)	144,8 ± 14,5	146,7 ± 14,4	140,4 ± 14,1	>0,05
HCT (L/L)	0,432 ± 0,038	0,438 ± 0,036	0,416 ± 0,041	>0,05
MCV (fL)	88,65 ± 6,59	88,89 ± 5,97	88,10 ± 8,03	>0,05
MCH (pg)	29,97 ± 2,61	30,19 ± 2,56	29,44 ± 2,72	>0,05
MCHC (g/L)	337,3 ± 15,9	338,6 ± 17,2	334,3 ± 12,1	>0,05
RDW (%)	14,18 ± 8,03	14,71 ± 9,55	12,91 ± 7,32	>0,05
Hồng cầu lưới (%)	1,01 ± 0,42	0,99 ± 0,40	1,25 ± 0,45	>0,05
Tỉ lệ thiếu máu (%)	7,01	5,26	1,75	
PLT (G/L)	333,7 ± 83,8	334,3 ± 92,5	332,2 ± 60,8	>0,05
MPV (fL)	8,96 ± 1,73	8,96 ± 1,17	8,89 ± 1,04	>0,05

Số lượng hồng cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố, hematocrit, hồng cầu lưới và các chỉ số hồng cầu trung bình của bệnh nhân nghiên cứu nằm trong giới hạn bình thường, khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nam và nữ, 7,01% bệnh nhân có thiếu máu.

Bảng 4. Số lượng tế bào có nhân và tỉ lệ các dòng tế bào trong tuỷ xương

Chỉ số	Chung (n = 57)	Nam (n = 40) (1)	Nữ (n = 17) (2)	p (1;2)
Số lượng tế bào có nhân (G/L)	69,88 ± 51,75	69,24 ± 48,37	71,42 ± 60,56	>0,05
Tỉ lệ dòng bạch cầu hạt (%)	60,96 ± 7,06	61,80 ± 6,13	59,00 ± 8,76	>0,05
Tỉ lệ dòng HC (%)	20,49 ± 7,20	20,57 ± 7,62	20,29 ± 6,29	>0,05
Tỉ lệ dòng khác (%)	18,54 ± 7,66	17,62 ± 7,02	20,71 ± 8,85	>0,05
Hồng cầu (T/L)	3,59 ± 0,47	3,63 ± 0,50	3,48 ± 0,37	>0,05
Huyết sắc tố (g/L)	108,3 ±10,7	110,5 ±10,2	103,0 ±10,5	>0,05
Hồng cầu lưới (%)	1,47 ± 0,56	1,43 ± 0,54	1,57 ± 0,62	>0,05

Số lượng tế bào có nhân, lệ hồng cầu lưới tủy xương trong giới hạn bình thường. Dòng hạt chiếm 60,96 ± 7,06%; dòng hồng cầu chiếm 20,49 ± 7,20%. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nam và nữ về các chỉ số trên (p>0,05).

Bảng 5. Đặc điểm về số lượng và hình thái tế bào của tủy xương

Đặc điểm	Hình thái tế bào bình thường	Hình thái tế bào bất thường	Tổng số
Số lượng tế bào tủy giảm (%)	23,2	0,0	23,2
Số lượng tế bào tủy bình thường (%)	58,9	0,0	58,9
Số lượng tế bào tủy tăng (%)	17,9	0,0	17,9
Tổng (%)	**100**	**0,0**	**100**

Tỉ lệ số lượng tế bào có nhân tủy xương bình thường hoặc tăng của nhóm nghiên cứu chiếm 76,8% và không có bất thường về hình thái đặc biệt nào.

Bảng 6: Đặc điểm nồng độ và tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+

Chỉ số	Chung	Nam	Nữ	p (1;2)
Tỉ lệ tế bào CD34+ (%)	0,99 ± 0,49	1,08 ± 0,50	0,81 ± 0,40	>0,05
Tỉ lệ tế bào CD34+ sống	92,92 ± 5,11	93,00 ± 5,25	92,75 ± 4,96	>0,05
Nồng độ (G/l)	368,5 ± 271,7	395,5 ± 262,2	309,8 ± 290,6	>0,05

Tỉ lệ tế bào CD34+ so với tế bào có nhân trong tuỷ là 0,99 ± 0,49%, tỉ lệ tế bào CD34+ sống là 92,92 ± 5,11%, nồng độ tế bào tương đương 368,5 ± 271,7 (tế bào/µl). Các chỉ số khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa bệnh nhân nam và nữ.

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi nghiên cứu trên 57 bệnh nhân, trong đó có 40 nam và 17 nữ, đều ở tuổi trưởng thành (từ 41 - 74 tuổi) bị đột quỵ nhồi máu não từ 7-30 ngày và bệnh nhân không được can thiệp mạch cũng như các biện pháp khác nhằm tái tưới máu vùng não bị tổn thương. Độ tuổi trung bình mắc bệnh là 59,49 ± 7,54 tuổi, đây là độ tuổi trung niên nên phù hợp với đặc điểm dịch tễ của bệnh là hay xảy ra ở độ tuổi trung niên trở lên (>40 tuổi). Độ tuổi trung bình mắc bệnh ở nam và nữ trong nghiên cứu không có sự khác biệt rõ rệt (p>0,05). Tỉ lệ nam giới mắc bệnh trong nghiên cứu chiếm tỉ lệ cao hơn hẳn so với nữ giới (70,18% so với 29,82%) (Bảng 1). Điều này có thể giải thích do nam giới có nhiều yếu tố nguy cơ cao hơn so với nữ giới như: hút thuốc lá, béo phì, lạm dụng rượu bia….[2]

Bảng 2 và 3 cho thấy, các chỉ số tế bào máu ngoại vi như số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu, số lượng hồng cầu, lượng huyết sắc tố, hematocrit và các chỉ số của hồng cầu ở nhóm bệnh nhân này đều còn trong giới hạn bình thường. Tỉ lệ bạch cầu đoạn trung tính ở nhóm bệnh nhân nam cao hơn bệnh nhân nữ nhưng vẫn trong giới hạn bình thường [3]. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 26,32% (15 bệnh nhân) có tăng số lượng bạch cầu. Ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não số lượng bạch cầu tăng là do có sự di chuyển của bạch cầu đáp ứng với phản ứng viêm tại vùng tổ chức bị tổn thương.

Ngay sau khi bị đột quỵ nhồi máu, vùng não bị tổn thương sẽ tiết ra một lượng lớn cytokin gây hóa ứng động với bạch cầu tới vùng mô bị tổn thương khiến có tăng số lượng bạch cầu ở phần lớn những bệnh nhân này. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 26,32% bệnh nhân có tăng số lượng bạch cầu, điều này có thể lý giải do đối tượng trong nghiên cứu này là những bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não từ 7-30 ngày (giai đoạn bán cấp) nên sự tăng số lượng bạch cầu không còn điển hình. Kết quả nghiên cứu cho thấy, số lượng tiểu cầu của bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não ở trong giới hạn bình thường nhưng có xu hướng cao hơn giá trị trung bình của quần thể bình thường (bảng 3). Ở bệnh nhân nghiên cứu, số lượng tiểu cầu ở giới hạn cao của bình thường là do tiểu cầu đóng vai trò quan trọng trong cơ chế hình thành cục máu đông trong lòng mạch, và trong bệnh sinh của nhồi máu cơ tim cũng như đột quỵ nhồi máu não hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua. Số lượng tiểu cầu trong giới hạn bình thường cũng đảm bảo an toàn cho quá trình lấy dịch tủy xương số lượng lớn ở những bệnh nhân này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Saima Sharif và cộng sự (Pakistan, 2019) về đặc điểm huyết học của 100 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não, trong đó cũng ghi nhận tăng số lượng bạch cầu và tiểu cầu ở giới hạn cao của giá trị bình thường [4]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận 7,05% (4 bệnh nhân) thiếu máu ở mức độ nhẹ, vừa. Mối liên quan giữa việc giảm hemoglobin và đột quỵ nhồi máu não thì chưa có câu trả lời rõ ràng. Tuy nhiên, có giả thiết cho rằng sự giảm hemoglobin, thiếu máu sẽ gây giảm vận chuyển oxy cung cấp cho quá trình oxy hóa tạo năng lượng cho tế bào não, điều này sẽ làm rõ rệt thêm các triệu chứng của thiếu máu não mà cục máu đông gây ra ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não.

Kết quả ở bảng 4 và 5 cho thấy, số lượng tế bào có nhân tủy xương là 69,88 ± 51,75 G/L, và tỉ lệ hồng cầu lưới trong tuỷ trung bình ở bệnh đột quỵ nhồi máu não nằm trong giới hạn bình thường và khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa bệnh nhân nam và nữ. Điều này cho thấy rằng chức năng tủy xương của các bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não còn tương đối tốt. Tỉ lệ dòng hạt chiếm 60,96 ± 7,06 %, dòng hồng cầu chiếm 20,49 ± 7,20%, còn lại là các dòng khác. Tỉ lệ dòng hạt/ dòng hồng cầu xấp xỉ 3/1, điều này chứng tỏ công thức tế bào tuỷ của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là tương đối cân đối giữa các dòng tế bào, khả năng tạo các tế bào dòng máu nằm trong giới hạn bình thường. Trong số 57 bệnh nhân nghiên cứu có 23,2% số lượng tế bào có nhân tủy giảm, còn 68,2% bệnh nhân có số lượng tế bào có nhân tủy bình thường hoặc tăng. Số lượng tế bào có nhân tủy giảm hay gặp ở các bệnh nhân tuổi cao, khi đó tuỷ sinh máu dần bị thay thế bởi tuỷ vàng không có khả năng sinh máu, chức năng sinh máu của tủy có phần bị hạn chế. Các bệnh nhân có số lượng tế bào tủy bình thường hoặc tăng cho thấy khả năng sinh máu vẫn bình thường và một phần đáp ứng với những biểu hiện ngoại vi như thiếu máu, nhiễm khuẩn. Ở bệnh nhân đột quỵ, khu vực tổn thương cũng tiết ra một số interleukin như IL-10, IL-6, MCP-1, yếu tố hoại tử u (TNF-α) yếu tố phát triển nội mạch (VEFG)... chính những yếu tố này vào máu,

rồi vào tủy cũng góp phần làm tăng tế bào tủy. Tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ trong tủy là 1,08 ± 0,50% tế bào có nhân trong tuỷ, tỉ lệ tế bào CD34+ sống khi khảo sát là 92,92 ± 5,11%, nồng độ tế bào CD34+ là 368,5 ± 271,7 tế bào/µL và không có sự khác biệt về tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+, cũng như tỉ lệ và nồng độ tế bào CD34+ sống giữa nhóm bệnh nhân nam và nữ. Số lượng tế bào có nhân tủy xương trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Dedeepiya và cộng sự (Ấn độ, 2012) về đặc điểm của số lượng tế bào có nhân trong tủy và tỉ lệ tế bào CD34+ ở 332 bệnh nhân tổn thương tủy sống với kết quả là 36,7 G/L, tuy nhiên tỉ lệ tế bào CD34+ theo nghiên cứu của Dedeepiya và cộng sự với chúng tôi là tương đương. Một số sự khác biệt này có thể do sự khác biệt về đặc điểm chủng tộc và đối tượng nghiên cứu [5]. Một nghiên cứu khác của Macedo và cộng sự (Tây Ban Nha, 1995) về một số chỉ tủy xương ở 13 người tình nguyện khỏe mạnh cũng cho thấy tỉ lệ tế bào CD34+ là 0,92 ± 0,33%, kết quả này cũng hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi [6]. Một số nghiên cứu trong nước như của Lý Tuấn Khải và cộng sự về đặc điểm dịch tủy xương của 35 bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim, cho kết quả số lượng tế bào có nhân trong dịch tủy xương là 58,17 ± 35,46 G/L, kết quả này cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Cũng trong nghiên cứu này tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ trong dịch tủy xương là 0,54 ± 0,29%, thấp hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi [7]. Một nghiên cứu khác cũng của Lý Tuấn Khải và cộng sự về đặc điểm của máu ngoại vi và tuy xương ở 158 bệnh nhân khớp giả, chậm liền xương và ngắn chi với kết quả 60,82 ± 32,54 G/L tế bào có nhân trong dịch tủy xương và tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ là 0,65 ± 0,28%. Kết quả số lượng tế bào có nhân trong tủy xương cũng tương tự với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi, còn tỉ lệ tế bào CD34+ trong nghiên cứu này cũng thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Sự tương đồng về số lượng tế bào có nghiên trong nghiên cứu của chúng tôi với 2 nhóm tác giả trong nước có thể giải thích do sự tương đồng về đối tượng nghiên cứu về tuổi tác, tỉ lệ giới tính và cơ quan tạo máu tủy xương của tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu không bị tổn thương. Sự khác biệt về tỉ lệ CD34+ có thể do phương pháp xác định hoặc do đặc điểm khác nhau của đối tượng nghiên cứu [8]. Như vậy, với đặc điểm huyết tủy đồ và tỉ lệ tế bào CD34+ bình thường sẽ đảm bảo cho phép việc lấy dịch tuỷ xương số lượng lớn để tách chiết, cô đặc tạo khối tế bào gốc tủy xương với đậm độ và thành phần tế bào phù hợp để điều trị cho bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não ở Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu một số chỉ số tế bào máu và tủy xương ở 57 bệnh nhân (40 nam, 17 nữ) sau đột quỵ nhồi máu não từ 7 - 30 ngày, chúng tôi nhận thấy:

- Số lượng bạch cầu, hồng cầu và tiểu cầu máu ngoại vi lần lượt là 9,37 ± 2,76 G/L, 4,89 ± 0,57 T/L và 333,7 ± 83,8 G/L; tỉ lệ hồng cầu lưới là 1,01 ± 0,42%.

- Số lượng tế bào có nhân trong tuỷ 69,88 ± 51,75 G/L; tỉ lệ dòng bạch cầu hạt là 60,96 ± 7,06%; tỉ lệ dòng hồng cầu là 20,49 ±

7,20%; hình thái tế bào bình thường; tỉ lệ hồng cầu lưới là 1,47 ± 0,56%.

- Tỉ lệ trong số tế bào có nhân, tỉ lệ tế bào sống, nồng độ tế bào gốc tạo máu CD34+ của dịch tuỷ xương là 0,99 ± 0,49%, 92,92 ± 5,11% và 368,5 ± 271,7 tế bào/µL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Grove J. E., E. Bruscia và Krause D. S. (2018).** Plasticity of Bone Marrow–Derived Stem Cells. STEM CELLS, 22 (4), 487-500.
2. **Nguyễn VăN Chương (2016).** Bệnh thần kinh mạch máu, đại cương đột quỵ não, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. **Bộ Y tế (2003).** Các giá trị sinh học người Việt Nam bình thường thập kỷ 90, thế kỉ XX, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. **Saima Sharif S. G., Muhammad Saqib, Shagufta Naz (2020)** Analysis of hematological parameters in patients with ischemic stroke. Endocrinology & Metabolism International Journal, 8 (1), 17-20.
5. **Dedeepiya V. D., Y. Y. Rao, Jayakrishnan G. A. và cộng sự (2012)** Index of CD34+ Cells and Mononuclear Cells in the Bone Marrow of Spinal Cord Injury Patients of Different Age Groups: A Comparative Analysis. Bone Marrow Research, 2012, 787414.
6. **Macedo A., Orfao A., Ciudad J. và cộng sự (1995)** Phenotypic analysis of CD34 subpopulations in normal human bone marrow and its application for the detection of minimal residual disease. Leukemia, 9 (11), 1896-1901.
7. **Lý Tuấn Khải, Phan Tuấn Đạt (2014)** Nghiên cứu hiệu quả tách tế bào gốc từ dịch tủy xương bằng máy tự động để điều trị bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim. Tạp chí Y dược lâm sàng 108, 4 (9), 114-119.
8. **Lý Tuấn Khải, Nguyễn Thanh Bình (2011)** Nghiên cứu đặc tính của khối tế bào gốc tự thân sử dụng để điều trị một số tổn thương xương khớp và mối tương quan với kết quả điều trị. Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, 43-45, 52-55.

BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ FIBRIN MONOMER Ở PHỤ NỮ CÓ THAI TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2019 - 2020

Đào Thị Thiết*, Trần Thị Kiều My, Bạch Quốc Khánh***

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ fibrin monomer (FM) ở phụ nữ có thai tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả 143 bệnh nhân là phụ nữ có thai tại viện Huyết học Truyền máu TW giai đoạn 2019 – 2020.

Kết quả: Nồng độ FM trung bình là 41,1±55,6 µg/ml, tỷ lệ bệnh nhân có FM tăng cao là 58%. FM tăng cao nhất có chủ yếu ở quý 3 của thai kỳ và FM có mối tương quan mức độ trung bình với Ddimer (r^2 =0,23). Bước đầu theo dõi điều trị lovenox ở những bệnh nhân có FM và Ddimer tăng cao, chúng tôi nhận thấy sự thay đổi nồng độ FM sau điều trị có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Kết luận: Fibrin monomer có thể được sử dụng là một dấu ấn để theo dõi tình trạng tăng đông quá mức ở phụ nữ có thai.

Từ khóa: Fibrin monomer, tình trạng tăng đông, phụ nữ có thai.

SUMMARY

EVALUATION OF THE LEVEL OF FIBRIN MONOMER IN PATIENTS WITH PREGNANCY IN NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Objective: To evaluate the level of fibrin monomer in patients with pregnancy.

Subjeets and methods: This prospective study included 143 patients with pregnancy at NIHBT.

Results: Median FM concentrations was 41,1±55,6µ/ml, the rate of patients with elevated FM was 58%. FM concentration was significantly higher in 3thtrimester than in 1st and 2nd trimester. There was a week correlation between FM and D-dimer (r^2=0,23). FM concentration reduced significantly during treatment with LMWH.

Conclusions: FM could be a potential marker of hypercoagulable state in pregnancy.

Key words: hypercoagulable state, fibrin monomer, pregnancy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bình thường, ở phụ nữ có thai luôn có sự thay đổi hệ thống đông máu và tiêu sợi huyết. Những sự thay đổi này góp phần làm hạn chế tình trạng chảy máu nặng trong quá trình sinh, tuy nhiên điều này lại làm tăng nguy cơ huyết khối trong suốt quá trình mang thai và sau sinh. Theo một số nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ huyết khối ở phụ nữ có thai là 200 trong 100000 trường hợp mang thai, tỷ lệ này tăng cao hơn ở thời kỳ ngay sau sinh, và đây cũng là một trong những nguyên nhân dẫn đến tử vong liên

**Viện Huyết học Truyền máu TW*
*** Đại học Y Hà Nội.*
Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Thiết
Email: daothiet.nihbt@gmail.com
Ngày nhận bài: 15/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 15/9/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

quan đến mang thai [1][2]. Hiện nay, Ddimer là một xét nghiệm thường được thực hiện ở phụ nữ có thai, tuy nhiên hầu hết phụ nữ có thai đều có Ddimer tăng cao, có thể do tăng đông sinh lý hoặc bệnh lý. Trong khi đó, xét nghiệm fibrin monomer (FM) là sản phẩm trước khi hình thành cục đông, phản ánh sự hoạt hóa đông máu quá mức, xét nghiệm này đã được sử dụng trong chẩn đoán DIC cũng như trong đánh giá tình trạng tăng đông[3]. Viện Huyết học Truyền máu Trung ương là đơn vị đầu tiên tại Việt Nam thực hiện xét nghiệm FM, chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để bước đầu khảo sát nồng độ FM ở đối tượng phụ nữ có thai điều trị tại Viện.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: 143 bệnh nhân nữ mang thai đến khám trong đó 18 bệnh nhân được theo dõi điều trị tại Viện Huyết học Truyền máu TW giai đoạn 2019 – 2020.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có yếu tố can thiệp lâm sàng

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân là phụ nữ mang thai, đồng ý tham gia nghiên cứu

Các bước tiến hành nghiên cứu

Thu thập các thông tin như tuổi , tuổi thai, tiền sử sản khoa, huyết khối

Bệnh nhân được làm các xét nghiệm:

Xét nghiệm đông máu như Fibrinogen, Ddimer, fibrin monomer trên hệ thống máy STA-R của hãng Stago.

Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi

Theo dõi sự thay đổi của FM và D-dimer trong quá trình điều trị

Một số tiêu chuẩn áp dụng [4]

Tăng Ddimer khi nồng độ ≥ 500 ng/ml FEU

Tăng nồng độ fibrin monomer khi nồng độ ≥ 6 µg/ml

Đạo đức nghiên cứu: Bệnh nhân được tư vấn về kết quả xét nghiệm, giải thích, điều trị khi có bất thường.

2.3 Phương pháp xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

2.4 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Tuổi thai	Số lượng bệnh nhân (n, %)	Tuổi trung bình
Quý 1	12 (8,4%)	28,92
Quý 2	25 (17,5%)	30,32
Quý 3	106 (74,1%)	29,6
Tổng	**143 (100%)**	**29,72**

Nhận xét: 74,1% số bệnh nhân ở quý 3 của thai kỳ, tuổi trung bình là 29,72 tuổi và độ tuổi trung bình giữa 3 nhóm không có sự khác biệt.

Bảng 2: Đặc điểm một số chỉ số đông máu của đối tượng nghiên cứu (n = 143)

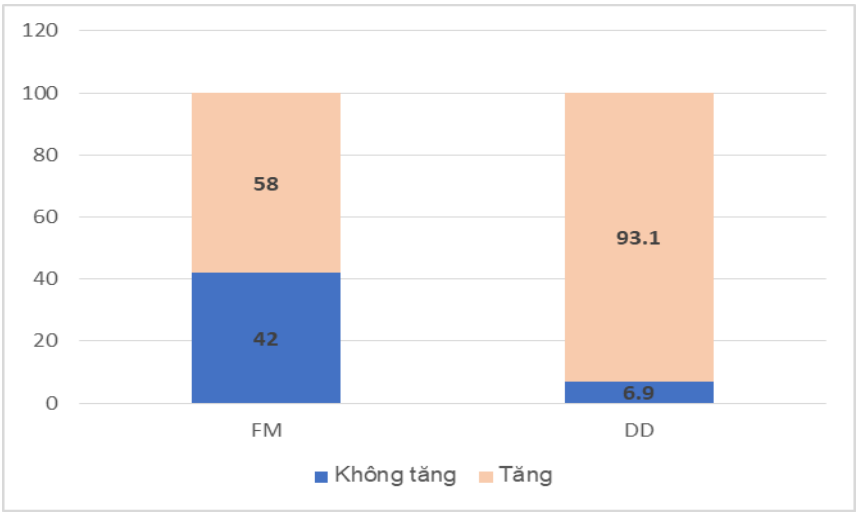
Chỉ số / Tuổi thai	Fibrinogen (g/l)	PT (%)	D-dimer (ng/ml)	FM (µg/ml)	SLTC (G/L)
Quý 1 (n=12)	4,01±0,91	97,6±10,6	979	11,7±28,4	209
Quý 2(n=25)	4,13±0,55	112±9,6	1920	42,2±53,6	201
Quý 3(n=106)	4,4±0,73	116±15,8	2976	44,1±57,7	188
Tổng	4,3±0,73 (1,27 – 6)	113,9±15,4 (84 – 149)	2714 (150 - 8624)	41,1±55,6 (1,13 – 191,3)	192
p	p>0,05	p(1)(3)<0,05 p(2)(3)<0,05	p(1)(3)<0,05 p(2)(3)<0,05	p(1)(3) <0,05	p>0,05

Nhận xét: Nồng độ fibrinogen, D-dimer, fibrin monomer cao nhất ở quý 3 của thai kỳ.

2.5 Nồng độ fibrin monomer của nhóm nghiên cứu và một số mối liên quan

Trong đề tài, chúng tôi tập trung phân tích chủ yếu mối liên quan của FM, D-dimer và số lượng tiểu cầu.

2.5.1 FM và D-dimer



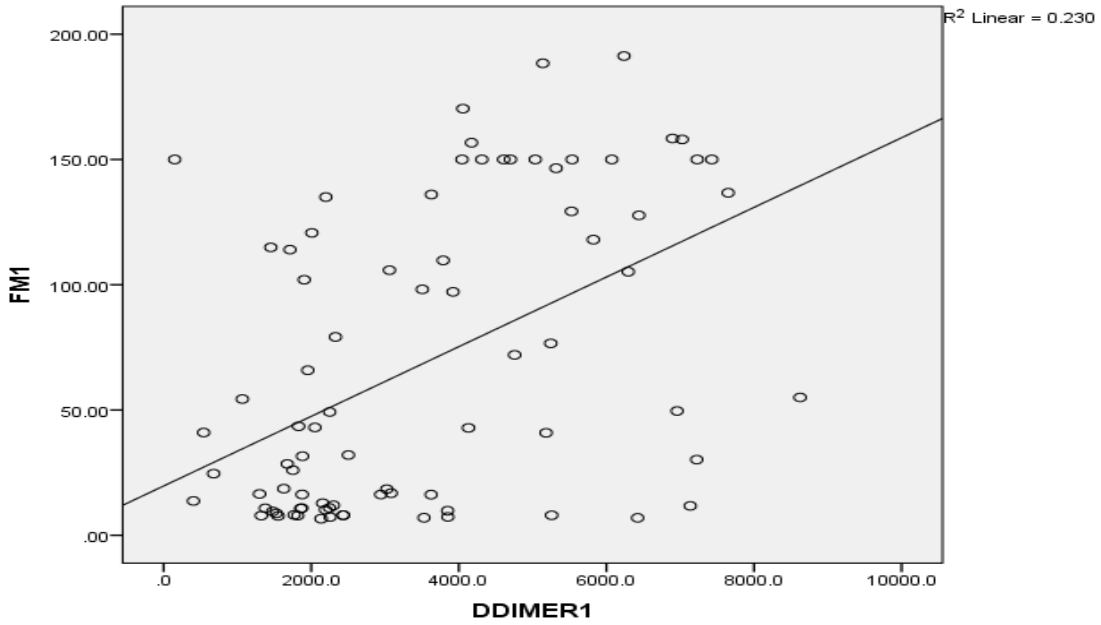
Biểu đồ 1: Tỷ lệ tăng FM và Ddimer trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có tăng FM trong nhóm nghiên cứu là 58% trong khi có tới 93,1% bệnh nhân có tăng D-dimer.

Bảng 3: Tỷ lệ tăng song hành của FM và D-dimer (n =143)

FM / D-dimer	Tăng FM (n, %)	Không tăng FM (n, %)	Tổng
Tăng D-Dimer (n, %)	80 (62%)	49 (38%)	129 (100%)
Không tăng D-dimer (n, %)	2 (20%)	8 (80%)	10 (100%)
p	p < 0,05		

Nhận xét: Trong các bệnh nhân tăng D-dimer, có 62% trường hợp bệnh nhân tăng đồng thời cả FM và D-dimer trong khi tỷ lệ bệnh nhân chỉ có tăng D-dimer là 38% (p<0,05)



Biểu đồ 2: Mối tương quan giữa FM và D-dimer

***Nhận xét*:** Nồng độ FM và D-dimer ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu có mối tương quan tuyến tính mức độ trung bình với r^2 =0,23.

2.5.2 FM và số lượng tiểu cầu

Bảng 4: Sự tăng nồng độ FM và tình trạng giảm tiểu cầu (n = 143)

	Tăng FM (n, %)	**Không tăng FM (n, %)**	**Tổng**
Giảm TC (n, %)	38 (67,9%)	18 (32,1%)	56 (100%)
TC bình thường (n, %)	40 (51,9%)	37 (48,1%)	77 (100%)
p	<0,05		
	Tiểu cầu giảm (n=56)	**Tiểu cầu bình thường (n=77)**	**p**
Nồng độ FM (µg/ml)	47,6 ± 57,7	38,3 ± 56	p>0,05

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân có giảm tiểu cầu, 67,9% trường hợp có tăng FM. Nồng độ FM ở nhóm tiểu cầu giảm cao hơn so với nhóm tiểu cầu bình thường, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p >0,05.

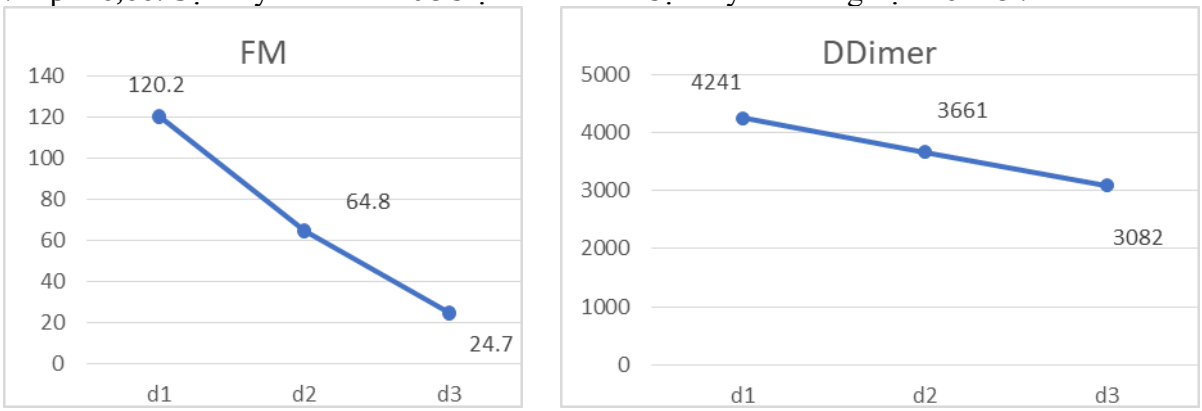
3.2.3. Diễn biến sự thay đổi nồng độ FM và D-dimer trong quá trình điều trị

Bảng 5. Diễn biến sự thay đổi FM và D-dimer (n = 18)

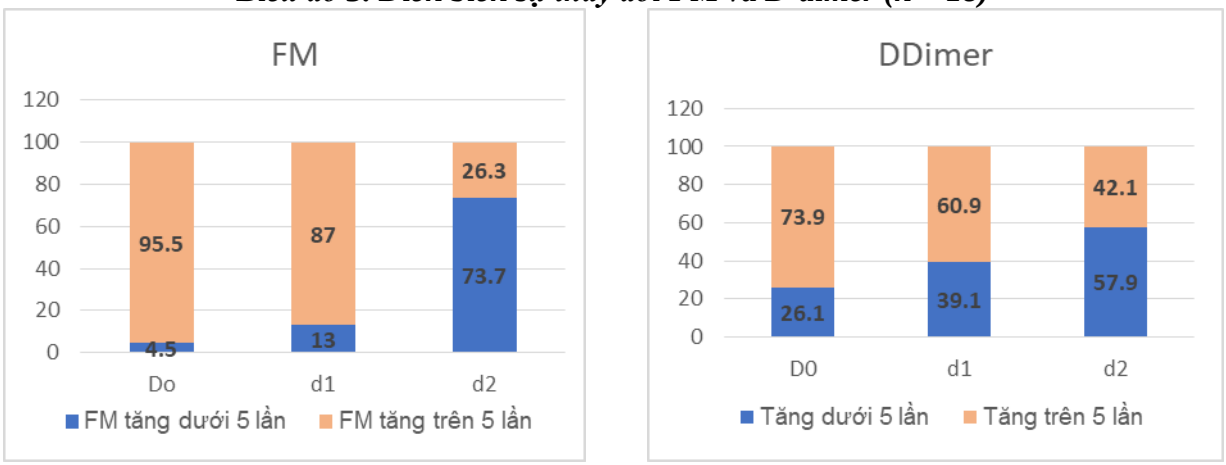
Chỉ số	**D0**	**D1**	**D2**	**p**
FM (µg/ml)	120,2±40,9	64,8±30,3	24,7±26,3	P = 0,00
D-dimer (ng/ml)	4241±2116	3661±1491	3082±1701	P(1)(3)<0,05

Tỷ lệ giảm FM về mức bình thường (%)	0%	0%	26,3%	
Tỷ lệ giảm DD về mức bình thường (%)	0%	0%	0%	

Nhận xét: Trong quá trình điều trị, nồng độ FM trung bình giảm trong quá trình điều trị với p = 0,00. Sự thay đổi FM khác biệt hơn so với sự thay đổi nồng độ D-dimer.



Biểu đồ 3. Diễn biến sự thay đổi FM và D-dimer (n = 18)



Biểu đồ 4: Tỷ lệ thay đổi FM và D-Dimer ở bệnh nhân sau điều trị

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân FM tăng trên 5 lần trước điều trị là 95,5%, sau điều trị giảm còn 26,3%. Tỷ lệ bệnh nhân D-dimer tăng trên 5 lần giảm từ 73,9% xuống còn 42,1%.

IV. BÀN LUẬN

Tăng đông là tình trạng thường gặp ở phụ nữ có thai, làm tăng nguy cơ huyết khối của phụ nữ có thai trong giai đoạn mang thai và sau sinh. Tuy nhiên, trong quá trình mang thai có sự hoạt hóa hệ thống đông máu, thường thấy có sự tăng D-dimer, fibrinogen. Hiện nay, D-dimer – 1 sản phẩm của quá trình thoái giáng fibrin dưới tác dụng của plasmin - vẫn là một chỉ số thường được sử dụng trong đánh giá tình trạng tăng đông ở phụ nữ mang thai, nhưng nồng độ D-dimer lại tăng ở hầu hết phụ nữ mang thai, chính vì vậy gây khó khăn cho bác sĩ trong việc quyết định điều trị. Fibrin monomer (FM) là sản phẩm được hình thành trước khi tạo cục

đông bền vững, sự tăng nồng độ FM phản ánh có sự hoạt hóa đông máu quá mức liên quan đến tăng thrombin. Nồng độ FM tương đối ổn định ở phụ nữ có thai khỏe mạnh[1][2][3][4].

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là 143 bệnh nhân đang mang thai đến khám và điều trị tại Viện Huyết học Truyền máu TW. Hầu hết các trường hợp phụ nữ có thai trong nghiên cứu (74,1%) ở qiai đoạn quý 3 của thai kỳ (bảng 1). Vì dựa trên cách lấy mẫu thuận tiện, hầu hết các bệnh nhân có thai đến Viện khám thường ở quý 3 vì ở giai đoạn này bệnh nhân thường được phát hiện các tình trạng như thiếu máu, giảm tiểu cầu hoặc tăng D-dimer. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 29,72, không có sự khác biệt về tuổi của bệnh nhân ở các nhóm tuổi thai. Kết quả của chúng tôi tương tự với độ tuổi trong nghiên cứu của tác giả Hiroaki[4].

Chúng tôi tiến hành phân tích đặc điểm của một số chỉ số xét nghiệm bao gồm hoạt tính fibrinogen, prothrombin time (PT), D-dimer, fibrin monomer (FM) và số lượng tiểu cầu theo nhóm tuổi thai. Nồng độ trung bình của fibrinogen, D-dimer, FM tăng trong nhóm nghiên cứu và nồng độ fibrinogen, D-dimer, FM, PT tăng theo tuổi thai và cao nhất ở quý 3 của thai kỳ, và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở xét nghiệm FM, D-dimer, PT theo tuổi thai ($p<0,05$) (bảng 2).

Xét nghiệm định lượng fibrin monomer lần đầu tiên được thực hiện ở phụ nữ có thai tại Việt Nam. Khi phân tích nồng độ FM, chúng tôi bước đầu phân tích mối liên quan giữa FM và các chỉ số thường thay đổi ở phụ nữ mang thai là D-dimer và số lượng tiểu cầu.

Biểu đồ 1 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tăng FM và D-dimer, 58% bệnh nhân có FM trong khi đó 93,1% bệnh nhân có tăng D-dimer. Nghiên cứu của tác giả Hiroaki, khi phân tích trên 87 phụ nữ mang thai, 85% trường hợp có tăng D-dimer ở quý 3 của thai kỳ trong khi chỉ có 5,2% trường hợp có tăng FM[4]. Sự khác biệt này có thể do sự khác biệt trong lựa chọn đối tượng nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết các trường hợp đến khám vì những rối loạn được phát hiện khi khám tại chuyên khoa sản như giảm tiểu cầu, tăng D-dimer hoặc có tiền sử sản khoa bất thường.

Về mức độ tương đồng của FM và D-dimer, bảng 3 cho thấy có 62% trường hợp bệnh nhân tăng đồng thời cả FM và D-dimer trong khi tỷ lệ bệnh nhân chỉ có tăng D-dimer đơn thuần là 38% ($p<0,05$). Biểu đồ 2 cũng cho thấy nồng độ FM và D-dimer ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu có mối tương quan tuyến tính mức độ trung bình với $r^2 =0,23$.

Giảm tiểu cầu trong thai kỳ là rối loạn huyết học thường gặp, đứng thứ 2 sau thiếu máu, do nhiều nguyên nhân khác nhau bao gồm nguyên nhân liên quan và không liên quan đến sản khoa[5]. Chúng tôi cũng bước đầu phân tích sự tăng nồng độ FM và giảm số lượng tiểu cầu. Trong 56 bệnh nhân có giảm tiểu cầu, có 67,9% trường hợp bệnh nhân có tăng FM và nồng độ FM ở nhóm có giảm tiểu cầu là 47,6 ± 57,7 cao hơn so với nhóm có tiểu cầu bình thường, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Sự liên quan giữa sự tăng FM với tình trạng giảm tiểu cầu có thể được giải thích do ở nhóm giảm tiểu cầu có sự hoạt hóa đông máu quá mức. Tuy nhiên cần có những nghiên cứu sâu hơn để tìm hiểu đầy đủ hơn về mối liên hệ này.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi theo dõi điều trị trên 18 bệnh nhân được sử dụng lovenox ở ba thời điểm bằng thực hiện đồng thời xét nghiệm FM và D-dimer chúng tôi

nhận thấy nồng độ FM trung bình thay đổi rõ rệt trong quá trình điều trị (p = 0,000) (Bảng 5). Ở thời điểm thứ 3, có 26,3% bệnh nhân có FM trở về bình thường trong khi đó không có bệnh nhân nào D-dimer giảm xuống mức bình thường. Tỷ lệ bệnh nhân FM tăng trên 5 lần trước điều trị là 95,5%, sau điều trị giảm còn 26,3% (biểu đồ 4). Sự khác biệt giữa sự thay đổi của FM và D-dimer trong điều trị có thể giải thích được do D-dimer thường tăng ở hầu hết các trường hợp phụ nữ mang thai, tăng theo tuổi thai ở cả nhóm thai phụ khỏe mạnh, đây chính là điểm hạn chế khi theo dõi điều trị tình trạng tăng đông bằng sự thay đổi D-dimer, các tác giả cũng chỉ ra rằng, FM là chỉ số hữu ích trong theo dõi điều trị[4][6].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 143 đối tượng bệnh nhân có mang thai tại Viện Huyết học Truyền máu TW, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Nồng độ FM trung bình trong nhóm nghiên cứu 41,1±55,6 µg/ml, tăng cao nhất ở quý 3 của thai kỳ.

- Tỷ lệ bệnh nhân có tăng đồng thời FM và D-dimer là 62%, có mối tương quan mức độ trung bình giữa 2 chỉ số này với $r^2 = 0,23$.

- Nồng độ FM ở nhóm có giảm tiểu cầu tăng cao hơn so với nhóm tiểu cầu bình thường và trong số bệnh nhân giảm tiểu cầu, tỷ lệ FM tăng là 67,9%.

- Theo dõi diễn biến điều trị lovenox, FM thay đổi rõ rệt trước và sau điều trị (p=0,00).

KIẾN NGHỊ

Fibrin monomer là một xét nghiệm phản ánh tình trạng hoạt hóa đông máu quá mức. Sử dụng xét nghiệm FM trong khảo sát tình trạng tăng đông cũng như điều trị đối với phụ nữ có thai để có những can thiệp phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **D. Katz* and Y. Beilin (2015),** Disorders of coagulation in pregnancy. British Journal of Anaesthesia, 115 (S2): p75–88
2. **Andra H. James (2009),** Pregnancy-associated thrombosis, Hematology
3. **Bombeli T et al. Coagulation activation markers do not correlate with the clinical risk of thrombosis in pregnant women**. **Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 382–9**
4. **Hiroaki Onishi et al (2007),** Fibrin monomer complex in normal pregnant women: a potential thrombotic marker in pregnancy, Ann Clin Biochem 2007; 44: 449–454
5. **Terry Gernsheimer (2012),** How I treat thrombocytopenia in pregnancy, Blood
6. **Koga S. Et al (2004),** A novel molecular marker for thrombus formation and life prognosis – clinical usefulness of measurement of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex (SF; 4: 355–61

NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI ĐỘ QUÁNH MÁU TOÀN PHẦN VÀ HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN ĐA U TUỶ XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Văn Hưng*, Dương Thị Thuỳ Linh*, Vũ Văn Trường*

TÓM TẮT

Xét nghiệm độ quánh máu là sự đo độ đậm đặc của máu. Độ quánh máu tăng có thể làm giảm tốc độ lưu thông máu, gây ứ trệ tuần hoàn và ảnh hưởng đến tốc độ chuyển động của các thành phần trong máu, dẫn đến tạo huyết khối gây tắc mạch. **Mục tiêu:** Khảo sát chỉ số độ quánh máu toàn phần và huyết tương và tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến sự thay đổi chỉ số độ quánh máu toàn phần và huyết tương ở người bệnh Đa u tủy xương. **Đối tượng và phương pháp**: 88 bệnh nhân được chẩn đoán Đa u tuỷ xương lần đầu tại Trung tâm Huyết học Truyền máu – Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8 năm 2016 đến hết tháng 8 năm 2018. **Kết quả và kết luận**: Độ quánh máu toàn phần, huyết thương trung bình là: 7.4 ± 3.3 và 2.5±0.94. Tỷ lệ bệnh nhân có ĐQMTP và HT tăng là 77,3% và 78,4%. Độ quánh huyết tương ở thể bệnh IgG cao hơn thể bệnh IgA có ý nghĩa thống kê. Độ quánh máu toàn phần và huyết tương tăng ở nhóm người bệnh giai đoạn ISS III**,** tăng trên những bệnh nhân có nồng độ Protein toàn phần tăng cao trong máu.

Từ khoá: Độ quánh máu toàn phần, độ quánh huyết tương, đa u tuỷ xương

SUMMARY

EVALUATION THE VISCOSITY OF WHOLE BLOOD AND PLASMA IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AT BACH MAI HOSPITAL

Blood viscosity is the measure of thickness and stickiness of blood. Hyperviscosity of blood can reduce blood flow, it affect to the speed of blood cell. It also cause thrombosis and embolism in circulation. **Objectives:** Evaluate the viscosity of blood and plasma and find the related factor with them in multiple myeloma patients. **Subjects and methods:** 88 patients with multiple myeloma, the first diagnosed in Hematology department, Bạch Mai hospital from August 2016 to August 2018. **Measurements and main results conclusions:** Mean of the whole blood viscosity is 7.4 ± 3.3 and mean of plasma viscosity is 2.5±0.94, 77,3% of patients have hyperviscosity in the whole blood and 78,4% hyperviscosity in plasma. The whole blood viscosity and plasma viscosity of MM IgG are higher than MM IgA, and they increase in patients who diagnosed ISS III and have high protein.

Keywords: whole blood viscosity, plasma viscosity, multiple myeloma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Độ quánh máu (ĐQM) là đo độ đậm đặc của máu. ĐQM tăng làm giảm tốc độ lưu thông các thành phần trong máu, gây ứ trệ tuần hoàn có thể dẫn đến huyết khối gây tắc mạch. Đánh giá ĐQM thông qua xét nghiệm đo ĐQM toàn phần (ĐQMTP) và ĐQM huyết tương (ĐQMHT). Độ quánh máu tăng trong các trường hợp: tăng gamma globulin, tăng số lượng các tế bào máu, cô đặc máu hay giảm tính thay đổi hình dạng của các hồng cầu, tăng tính kết tập hồng cầu, tăng

**Bệnh viện Bạch Mai*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Hưng
Email: nguyenvanhungbm@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 20/10/2020

các thành phần có trọng lượng phân tử cao trong huyết tương...Tăng gammaglobulin đơn dòng gặp chủ yếu trong bệnh lý Đa u tủy xương (ĐUTX) và Waldenstrom. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu:

1. Khảo sát chỉ số độ quánh máu toàn phần và huyết tương ở người bệnh Đa u tủy xương.

2. Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến sự thay đổi chỉ số độ quánh máu toàn phần và huyết tương ở người bệnh Đa u tủy xương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1.Đối tượng nghiên cứu

88 người bệnh được chẩn đoán ĐUTX lần đầu tại trung tâm Huyết học Truyền máu – Bệnh viện Bạch Mai trong khoảng thời gian từ tháng 8 năm 2016 đến hết tháng 8 năm 2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn người bệnh

- Người bệnh được chẩn đoán ĐUTX lần đầu theo Bart – Balogie hoặc IMWG tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu – Bệnh viện Bạch Mai.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ

- Những người bệnh đã được chẩn đoán và điều trị bệnh lý ĐUTX
- Người bệnh không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 8 năm 2016 đến tháng 8 năm 2018

Địa điểm nghiên cứu

Trung tâm Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang

2.3. Công cụ và đánh giá kết quả

Đo độ quánh của máu toàn phần hoặc huyết tương bằng kỹ thuật FOR (Free Oscillation Rheometry), dựa vào sự thay đổi tần số và biên độ dao động tự do và so sánh với đồ thị chuẩn để tính ra độ quánh của mẫu cần đo.

Độ quánh máu toàn phần : Giá trị bình thường: 3,8-4,5 (m.Pas)

Giá trị cao khi lớn hơn 4,5 (m.Pas)

Giá trị thấp khi nhỏ hơn 3,8 (m.Pas)

Độ quánh huyết tương: Giá trị bình thường: 1,4 – 1,75 (m.Pas)

Giá trị cao khi lớn hơn 1,75 (m.Pas)

Giá trị thấp khi nhỏ hơn 1,4 (m.Pas)

2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành với sự đồng ý tham gia của người bệnh
- Các thông tin về kết quả nghiên cứu của người bệnh được đảm bảo bí mật
- Kết quả nghiên cứu phục vụ trong chẩn đoán, điều trị và chăm sóc sức khỏe của người bệnh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

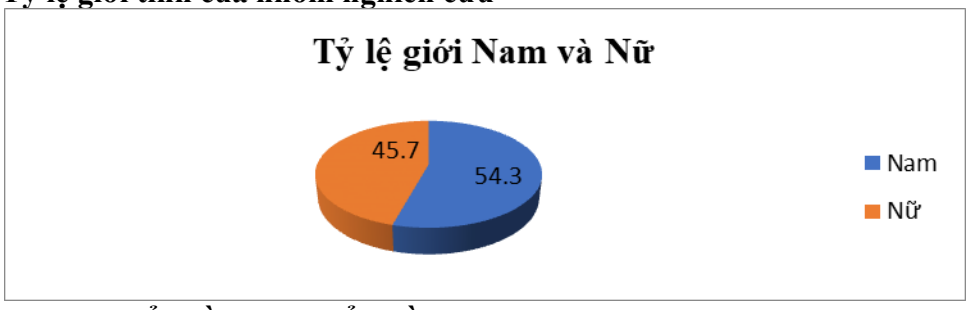
3.1.1. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu

Bảng 1: Phân bố tuổi của đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình	n	Thấp nhất	Cao nhất
60,4 ± 10,27	88	30	88
≤ 60 tuổi	40		
>60 tuổi	48		

Kết quả nghiên cứu cho thấy độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 60,4, nhỏ tuổi nhất là 30 và cao tuổi nhất là 88 tuổi

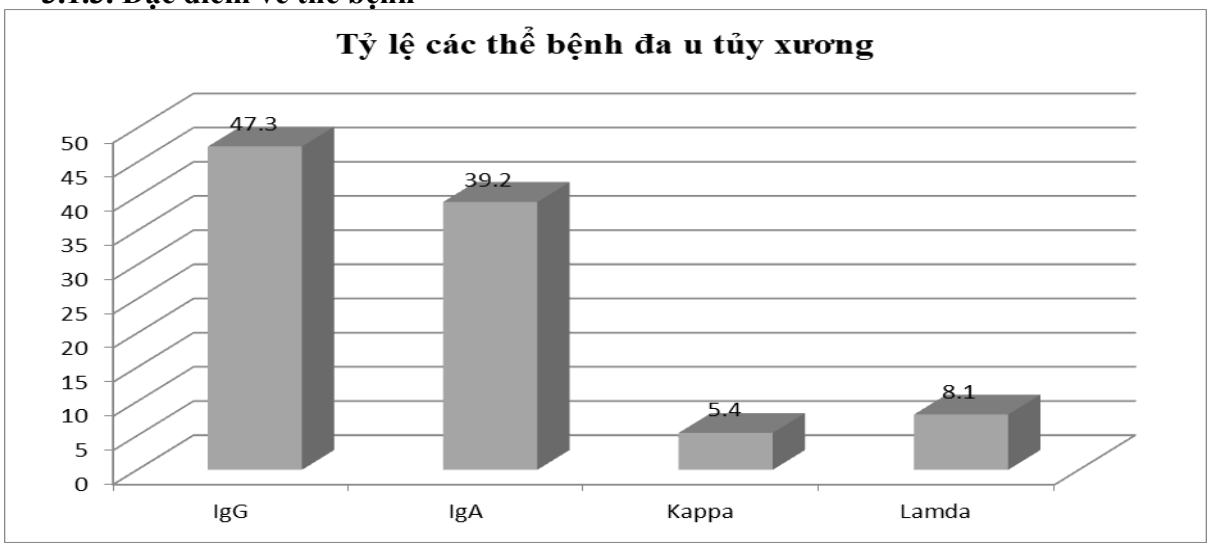
3.1.2. Tỷ lệ giới tính của nhóm nghiên cứu



Biểu đồ 1. Đặc điểm về giới tính trong nhóm nghiên cứu

Kết quả ở biểu đồ 1 cho thấy, tỷ lệ Nam giới nhiều hơn Nữ giới

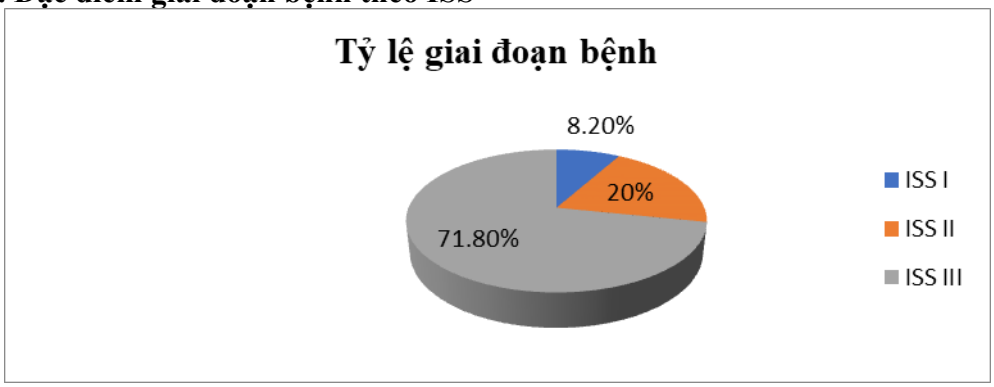
3.1.3. Đặc điểm về thể bệnh



Biểu đồ 2. Đặc điểm phân loại thể bệnh Đa u tủy xương

Kết quả nghiên cứu cho thấy, thể bệnh IgG chiếm tỷ lệ cao nhất 47,3% sau đó đến IgA 39,2%.

3.1.4. Đặc điểm giai đoạn bệnh theo ISS



Biểu đồ 3. Tỷ lệ giai đoạn bệnh theo ISS

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3, giai đoạn bệnh ISS III chiếm tỷ lệ cao nhất 71,8%, sau đó đến ISSII 20,0%, giai đoạn ISSI chỉ gặp 8,2%

3.1.5. Đặc điểm protein toàn phần

Bảng 2. Nồng độ protein trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu

Protein TP trung bình (g/L)	n	Bình thường	Tăng
96.54 ± 28.29	88	40	48

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ Protein toàn phần trung bình là: 96.54 g/l cao hơn so với giá trị bình thường, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ Protein toàn phần tăng là 48/88 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ: 54,5%

3.2. Đặc điểm độ quánh máu toàn phần và huyết tương

3.2.1. Đặc điểm độ quánh máu toàn phần và huyết tương

Bảng 3. Độ quánh máu toàn phần, huyết tương trung bình ở bệnh nhân ĐUTX

Chỉ số	Giá trị trung bình	Tỷ lệ % bệnh nhân có độ quánh cao
Độ quánh MTP (m.Pas)	7.4 ± 3.3	68/88 (77,3%)
Độ quánh HT (mPas)	2,5 ± 0.94	69/88 (78,4%)

Kết quả nghiên cứu cho thấy, độ quánh máu toàn phần và huyết tương trung bình tăng, tỷ lệ bệnh nhân tăng độ quánh MTP và huyết tương tăng là: 77,3 và 78,4%

3.2.2. Mối liên quan giữa một số yếu tố với sự thay đổi độ quánh máu và huyết tương

3.2.2.1. Sự thay đổi độ quánh máu và huyết tương theo nhóm tuổi

Bảng 4. So sánh ĐQMTP và huyết tương trung bình giữa các nhóm tuổi

Nhóm tuổi	n	ĐQMTP	ĐQHT
≤ 60 tuổi	40	6.73±3.40	2.39±1.01
>60 tuổi	48	8.06±3.27	2.63±0.88
p		> 0.05	> 0.05

Kết quả nghiên cứu cho thấy sự thay đổi đội quánh máu toàn phần và huyết tương giữa 2 nhóm tuổi không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê.

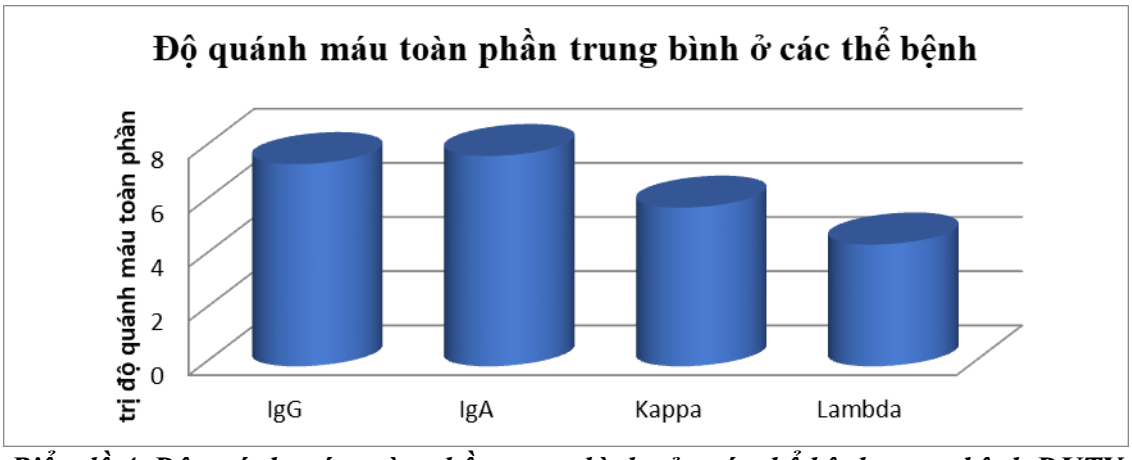
3.2.2.2. Sự thay đổi độ quánh máu và huyết tương theo giới

Bảng 5. So sánh độ quánh MTP và HT trung bình giữa giới nam và nữ

Giới	n	ĐQMTP	ĐQHT
Nam	54	7.61±3.33	2.54±0.97
Nữ	44	7.12±3.38	2.46±0.91
p		> 0.05	> 0.05

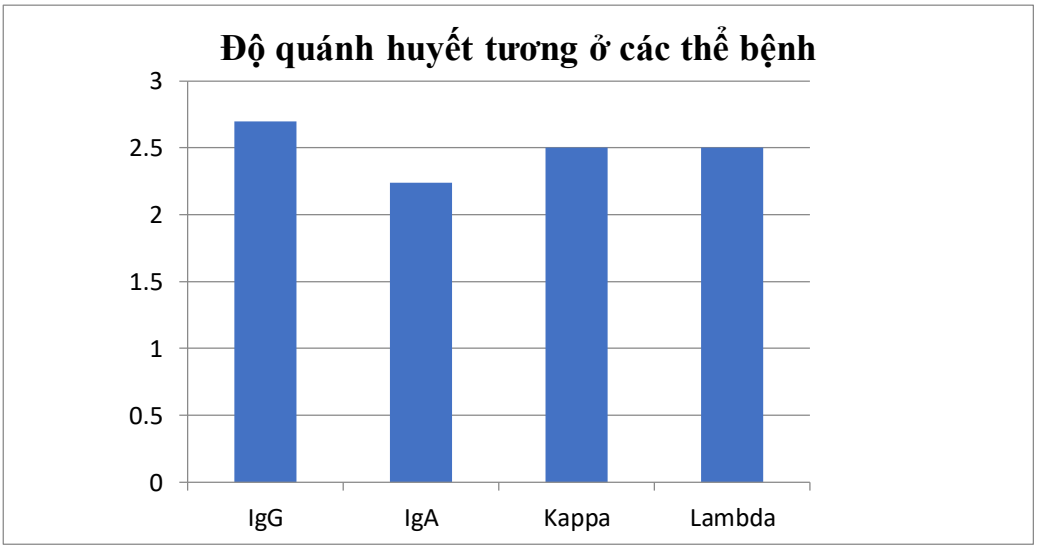
Kết quả nghiên cứu cho thấy sự thay đổi đội quánh máu toàn phần và huyết tương theo giới không sự thay đổi có ý nghĩa thống kê

3.2.2.3. Sự thay đổi độ quánh máu toàn phần và huyết tương theo thể bệnh



Biểu đồ 4. Độ quánh máu toàn phần trung bình của các thể bệnh trong bệnh ĐUTX

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 4 cho ta thấy, sự khác biệt giữa độ quánh máu toàn phần trung bình của các thể bệnh không có ý nghĩa thống kê, p > 0.05



Biểu đồ 5: Độ quánh huyết tương trung bình ở các thể bệnh

Kết quả cho thấy, có sự khác biệt giữa độ quánh huyết tương ở bệnh nhân Đa u tủy xương IgG và IgA với p < 0.05

3.3.4. Sự thay đổi độ quánh máu toàn phần và huyết tương theo protein toàn phần trong máu

Bảng 6. So sánh ĐQMTP và ĐQHT ở nhóm protein bình thường và có protein cao trong máu

Chỉ số	Protein BT	Protein cao	P
ĐQMTP	4.68 ±2.23	8.97 ±1.46	P < 0,5
ĐQHT	2.27± 1.43	3.05± 0.85	P < 0,5

Kết quả cho thấy, độ quánh máu MTP và HT của nhóm có nồng độ Protein bình thường thấp hơn nhóm Protein cao, có ý nghĩa thống kê với P < 0,05

IV. BÀN LUẬN

4.1.Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 60,4 ± 10,27 , thấp nhất 30 tuổi, và cao nhất là 88 tuổi, phù hợp với nghiên cứu về tỷ lệ các lứa tuổi bệnh đa u tuỷ xương tại khoa Huyết học Bệnh viện Bạch Mai (2014), tuổi trung vị của bệnh nhân là 70, hầu hết các bệnh nhân được chẩn đoán đều trên 60 tuổi. Tỷ lệ giới Nam / Nữ là 54,3 / 45,7. Tỷ lệ nhóm bệnh nhân đa u tủy xương IgG cao nhất, do IgG là kháng thể có nồng độ cao nhất trong máu, chiếm chủ yếu, là thành phần cơ bản của hệ miễn dịch, tham gia vào đáp ứng miễn dịch tế bào, miễn dịch tự nhiên của cơ thể. Hầu hết 78,9% các người bệnh đều ở giai đoạn III do bệnh viện Bạch Mai là bệnh viện tuyến cuối, người bệnh lên điều trị tại Trung tâm Huyết học đều đã ở giai đoạn muộn của bệnh, triệu chứng rõ ràng, bệnh nhân có đau xương nhiều, có triệu chứng suy thận, thiếu máu, đột xương, suy kiệt, tăng microglobulin nhiều. Nồng độ protein trung bình trong máu của nhóm đối tượng nghiên cứu là 96.54 ± 28.29 g/dl, luôn ở mức cao vì hầu như bệnh nhân được chẩn đoán Đa u tủy xương ở giai đoạn III.

4.2. Đặc điểm độ quánh máu toàn phần và độ quánh huyết tương

Độ quánh máu toàn phần trong nghiên cứu trung bình là: 7.4 ± 3.3, tỷ lệ bệnh nhân có độ quánhvmáu toàn phần tăng là 77,3% do hầu hết các bệnh nhân được chẩn đoán mới Đa u tuỷ xương tại bệnh viện Bạch Mai đều ở giai đoạn nặng của bệnh, bệnh nhân có những triệu chứng tăng protein toàn phần trong máu do tăng sản xuất các immunoglobulin quá mức nhưng cũng đồng thời có thiếu máu nặng, giảm tiểu cầu, bạch cầu do sự lấn át của các tế bào dòng plasmo trong tuỷ xương. Tuy vậy sự tăng immunoglobulin là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến sự tăng độ quánh máu. Độ quánh huyết tương trung bình là: 2.5 ± 0.94, tỷ lệ bệnh nhân có độ quánh máu huyết tương tăng là 78,4%.

Hầu hết người bệnh Đa u tủy xương lần đầu vào viện điều trị độ quánh máu toàn phần và huyết tương đều tăng cao, điều này phù hợp với nghiên cứu về hội chứng tăng độ quánh máu của tác giả Mehta và cộng sự, độ quánh huyết tương tăng ở bệnh lý đa u tuỷ xương, mức độ tăng phụ thuộc từng thể bệnh: IgG, IgA nhưng hầu hết đều tăng so với mức bình thường, nhưng tăng thấp hơn bệnh lý Waldenstrom. Có một số trường hợp độ quánh máu tăng trên 4centripois, những bệnh nhân này có thể gặp các triệu chứng như đau đầu, buồn non, mờ mắt, cần phải trao đổi huyết tương để làm giảm độ quánh, giảm các tác hại gây ra do tăng độ quánh huyết tương.

Số người bệnh có độ quánh máu toàn phần ở mức thấp là: 13 người chiếm 14,3%, ở mức trung bình là 5 người, chiếm 6,1%, ở mức cao là 70 người, chiếm 79,6%.

Số người bệnh có độ quánh huyết tương ở mức thấp là 13 người, chiếm 14,8%, ở mức trung bình là 7 người, chiếm 7,4%, ở mức cao là 68 chiếm 77,8%.

Độ quánh máu toàn phần phụ thuộc vào nhiều yếu tố hơn độ quánh huyết tương như các thành phần tế bào máu hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Trong bệnh lý đa u tuỷ xương, bệnh nhân thường có giảm các dòng tế bào

máu do sự tăng sinh quá mức của tế bào dòng plasmo, bệnh nhân có thể có dấu hiệu thiếu máu, hội chứng nhiễm trùng hoặc xuất huyết rải rác. Tuy nhiên điều này có thể làm độ quánh máu toàn phần giảm đi nhưng ở giai đoạn này độ quánh huyết tương lại tăng lên rất cao do sự tăng sinh quá mức các immunoglobulin có trọng lượng phân tử cao.

4.3. Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm với sự thay đổi độ quánh máu toàn phần và huyết tương

Độ quánh máu toàn phần và huyết tương ở các nhóm đối tượng trên và dưới 60 tuổi không có sự khác biệt. Độ quánh máu toàn phần và huyết tương ở nhóm nam và nữ giống nhau. Cũng giống như tuổi, giới tính hầu như không ảnh hưởng đến độ quánh máu toàn phần và huyết tương ở bệnh nhân đa u tuỷ xương.

Độ quánh máu toàn phần ở các thể bệnh khác nhau không có sự khác biệt, so sánh độ quánh máu huyết tương ta thấy, ở nhóm thể bệnh IgG cao hơn nhóm nhóm thể bệnh IgA, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%. Sự khác biệt này phù hợp với nghiên cứu của Mehta và cộng sự, tuy nhiên những triệu chứng thần kinh của hội chứng tăng độ quánh máu chỉ sảy ra khi IgG tăng ít nhất lớn hơn 4g/dL hoặc IgA tăng ít nhất > 6g/dL.

Phân tử IgG trong huyết thanh chiếm tỷ lệ cao nhất, ở mức bình thường đã chiếm tỷ lệ lớn hơn các Ig khác, nên khi có bệnh lý đa u tuỷ xương IgG thì nồng độ này tăng lên rất cao, làm cho độ quánh huyết tương cũng tăng lên.

Độ quánh máu toàn phần và huyết tương ở nhóm bệnh nhân có tăng protid máu tăng cao không có ý nghĩa thống kê với $p > 0.05$, có thể do cỡ mẫu nhỏ nên số liệu chưa thực sự có ý nghĩa, tuy nhiên có mối liên quan giữa các thành phần protein và độ quánh trong máu. Protein toàn phần trong máu được tạo bởi 2 thành phần là albumin và globulin, trong đó phân tử albumin có trọng lượng thấp nhưng là thành phần chính tạo áp lực keo trong máu. Globulin bình thường trong máu có nồng độ gấp đôi so với albumin, vì vậy sự tăng các immunoglobulin trong máu có vai trò rất quan trọng làm tăng globulin và làm tăng nồng độ protein toàn phần.

Chính vì vậy việc đánh giá protein toàn phần trong huyết tương cũng có giá trị đánh giá gián tiếp sự tăng độ quánh huyết tương, qua đó có thể giúp các bác sỹ đánh giá hậu quả của sự tăng độ quánh máu và ra những quyết định kịp thời trao đổi huyết tương làm giảm nguy cơ tắc mạch, huyết khối.

V. KẾT LUẬN

Quan nghiên cứu ở 88 người bệnh được chẩn đoán Đa u tủy xương, chúng tôi rút ra một số kết luận sau: Độ quánh máu toàn phần, huyết thương trung bình là: 7.4 ± 3.3 và 2.5±0.94. Tỷ lệ BN có ĐQMTP và HT tăng là 77,3% và 78,4%. Độ quánh huyết tương ở thể bệnh IgG cao hơn ở thể bệnh IgA. Độ quánh máu toàn phần và huyết tương tăng ở nhóm người bệnh giai đoạn ISS III. Độ quánh máu toàn phần và huyết tương có tăng trên những bệnh nhân có nồng độ Protein toàn phần trong cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kensey KR, Cho Y (2007)**. Physical principles and circulation: hemodynamics. In:

The Origin of Atherosclerosis: What Really Initiates the Inflammatory Process. 2nd ed. Summersville, WV: SegMedica; 33–50.

2. **Mehta J, Singhai S et al (2003).** Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. Semin Thromb Hemost 2003 Oct 29(5) 467-71.
3. **Đỗ Trung Phấn (2014).** Bài giảng Huyết học – Truyền máu sau đại học, Nhà xuất bản Y học, 347-362.
4. **Bài giảng sinh lý học 1 (2006)**, Nhà xuất bản y hoc, 157-196
5. **Sloop GD.(1996).** A unifying theory of atherogenesis. Med Hypotheses.,47:321–325.
6. **Doi T et al. (2004).** Plasma volume and blood viscosity during 4 h sitting in a dry environment. Aviat Space Environ Med. 500–504.
7. **Kenneth Kaushensky et al. (2015)**. William Hematology 9th edition 1788-1789
8. **Kamaneva MV, Watach MJ, Borovetz HS**. Gender difference in rheologic properties of blood and risk of cardiovascular diseases. Clin Hemorheol Microcirc.1999,21:357–363
9. **Sloop GD, Garber DW**. The effects of low-density lipoprotein and high-density lipoprotein on blood viscosity correlate with their association with risk of atherosclerosis in humans. Clin Sci. 1997;92:473–479.
10. **Lowe GD**. Blood viscosity, lipoproteins, and cardiovascular risk. Circulation1992;85:2329–2331.
11. **Quyết định số 2017/QĐ-BYT** ngày 9 tháng 6 năm 2014 về quy trình thực hiện đo độ quánh máu toàn phần và huyết tương.
12. **Hàn Viết Trung, Vũ Minh Phương** . Nghiên cứu phân loại , giai đoạn bệnh đa u tuỷ xương tại khoa bệnh máu – Bệnh viện Bạch Mai, 2014

KHẢO SÁT KIẾN THỨC VÀ THÁI ĐỘ CỦA NGƯỜI NHÀ NGƯỜI BỆNH TRONG CÔNG TÁC THỰC HÀNH VỆ SINH TAY

Vũ Thị Bích Huyền*, Bao Minh Hiền*, Đặng Chí Vũ Luân*, Điêu Thị Hồng Duy*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Theo Tổ chức Y tế thế giới, vệ sinh tay được xem là liều "vacxin tự chế" rất đơn giản, hiệu quả, dễ thực hiện và có thể cứu sống hàng triệu người. Tuy nhiên hiện nay, vấn đề vệ sinh bàn tay chỉ mới được quan tâm trên đối tượng nhân viên y tế nhưng chưa được quan tâm trên đối tượng người nhà người bệnh. Để có biện pháp đúng đắn, phù hợp trong công tác đẩy mạnh thực hành vệ sinh tay trên đối tượng trực tiếp chăm sóc người bệnh, chúng tôi đề xuất thực hiện đề tài này.

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ kiến thức và thái độ trong công tác vệ sinh tay trên đối tượng người nhà người bệnh tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học và một số yếu tố liên quan.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: tiến hành nghiên cứu cắt ngang mô tả, sử dụng bộ câu hỏi tự điền trên đối tượng người nhà người bệnh chăm sóc và hỗ trợ trực tiếp các hoạt động hằng ngày của người bệnh trong thời gian người bệnh nằm viện tại 6 khoa lâm sàng Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Kết quả: Tỷ lệ kiến thức đúng trong công tác thực hành vệ sinh tay là 24%. Tỷ lệ thái độ đúng trong công tác thực hành vệ sinh tay là 85%. Một số yếu tố liên quan bao gồm trình độ học vấn, giới tính và khoa lưu trú. Trình độ học vấn càng cao thì kiến thức và thái độ đúng về vệ sinh tay càng cao. Giới tính nam có thái độ đúng về vệ sinh tay cao gấp 1,83 lần so với giới nữ. Người nhà người bệnh ở khoa ghép tế bào gộc có thái độ đúng cao hơn.

Kết luận: Tỷ lệ kiến thức đúng trong công tác thực hành vệ sinh tay thấp. Tỷ lệ thái độ đúng trong công tác thực hành vệ sinh tay cao. Có mối liên quan giữa kiến thức thực hành vệ sinh tay với trình độ học vấn. Có mối liên quan giữa thái độ thực hành vệ sinh tay với giới tính, trình độ học vấn và khoa lưu trú.

Từ khóa: kiến thức, thái độ vệ sinh tay

SUMMARY

SURVEY THE KNOWLEDGE AND ATTITUDE WHO CARES PATIENTS IN THE PRACTICE OF HAND HYGIENE

Background: According to the World Health Organization, hand hygiene is considered a "homemade vaccine" very simple, effective, easy to implement and can save millions of lives. However, at present, the issue of hand hygiene is only concerned about the health workers but not the relatives of the sick. Meanwhile, the patient's family members, in the daily necessities, are also an easy target to infect environmental agents in the hospital for themselves and the patients around them. At the Blood Transfusion and Hematology Hospital, properly identify the importance and necessity of all the above issues. At the same time, in order to have appropriate and appropriate measures in promoting hand hygiene practices on subjects directly caring for patients, we propose to implement this topic.

Objectives: Determining the rate of knowledge and attitudes in hand hygiene who

**Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học*
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Bích Huyền
Email: vuthibichhuyenbvtmhh@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 04/9/2020

cares for patients at the Blood Transfusion and Hematology Hospital and some related factors.

Materials and Methods: Conduct a cross-sectional study to describe, use self-filled questionnaires on the patient's family care and directly support daily activities of the patient while the patient is hospitalized in 6 clinical departments of Blood Transfusion Hematology Hospital.

Results: The percentage of correct knowledge in practicing hand hygiene is 24%. The right attitude rate in hand hygiene practice is 85%. A number of related factors include education level, gender and residency. The higher the level of education, the higher the correct knowledge and attitudes about hand hygiene. The male gender with the correct attitude about hand hygiene is 1.83 times higher than that of the female. The patient's family member in the grafting department has the right attitude higher.

Conclusion: The rate of right knowledge in hand hygiene practices is low. The right attitude rate in hand hygiene practices is high. There is a link between knowledge of practicing hand hygiene and education. There is a relationship between the attitude of practicing hand hygiene and gender, education and accommodation.

Key word: Hand hygiene of carer for patients

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn bệnh viện là một hậu quả xảy ra không mong muốn trong thực hành khám bệnh, chữa bệnh và chăm sóc người bệnh. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), nhiễm khuẩn bệnh viện làm tăng tỷ lệ bệnh nặng, tăng tỷ lệ tử vong, kéo dài thời gian điều trị và làm tăng chi phí điều trị [6].

Vệ sinh tay là một biện pháp hiệu quả, dễ thực hiện nhưng có thể giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện. Theo Tổ chức Y tế thế giới, vệ sinh tay được xem là liều "vacxin tự chế" rất đơn giản, hiệu quả, dễ thực hiện và có thể cứu sống hàng triệu người. Chỉ một động tác rửa tay tay sạch đã giảm tới 35% khả năng lây truyền vi khuẩn gây bệnh tiêu chảy làm tử vong hàng triệu người mỗi năm[5],[6].

Hiện nay, vấn đề vệ sinh bàn tay chỉ mới được quan tâm trên đối tượng nhân viên y tế nhưng chưa được quan tâm trên đối tượng người nhà người bệnh. Trong khi đó, người nhà người bệnh, trong các sinh hoạt thiết yếu hằng ngày, cũng chính là một đối tượng dễ gây lây nhiễm các tác nhân từ môi trường trong bệnh viện cho chính bản thân mình và những người bệnh xung quanh [1].

Tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học, nhận định đúng tầm quan trọng và tính cần thiết của tất cả các vấn đề đã nêu trên. Đồng thời, để có biện pháp đúng đắn, phù hợp trong công tác đẩy mạnh thực hành vệ sinh tay trên đối tượng trực tiếp chăm sóc người bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Người nhà người bệnh chăm sóc và hỗ trợ trực tiếp các hoạt động hằng ngày của người bệnh trong thời gian người bệnh nằm viện tại 6 khoa lâm sàng (Cấp cứu – Hồi sức tích cực, Huyết học người lớn I, Huyết học người lớn II, Ghép tế bào gốc, Huyết học Trẻ em I, Huyết học Trẻ em II), Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Tiêu chí chọn vào

Người nhà người bệnh thỏa các tiêu chuẩn sau: Hỗ trợ trực tiếp cho các hoạt động hằng ngày của người bệnh trong thời gian người bệnh nằm viện tại 6 khoa lâm sàng, có tuổi > 18 tuổi, biết đọc, biết viết, đồng ý tham gia

nghiên cứu, mỗi đối tượng chỉ chọn 1 lần duy nhất (các trường hợp tái nhập viện sẽ không đưa vào khảo sát nếu đã được khảo sát trong lần nhập viện trước), chưa được khoa Kiểm soát nhiễm khuẩn tập huấn.

Tiêu chí loại ra

> 20% số câu hỏi khảo sát không có câu trả lời hoặc các bộ câu hỏi không được toàn vẹn (rách, nát, các câu trả lời mờ không đọc được….)

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang mô tả

Thời gian: Từ tháng 3/2018 – 9/2018.

Địa điểm: Tại các khoa lâm sàng bệnh viện Truyền máu Huyết học

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu nghiên cứu để xác định tỷ lệ như sau: $n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2}P(1-P)}{d^2}$

Trong đó:

–Z: Trị số từ phân phối chuẩn (với độ tin cậy 95%, ta có $Z_{1-\alpha/2}$=1,96).

–α: Xác suất sai lầm loại 1 α = 0,05.

–P: Trị số mong muốn của tỷ lệ, chọn p=0,5

–d: độ chính xác (sai số cho phép 0,05).

Cỡ mẫu cần thu thập là 385 người, làm tròn thành 400.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

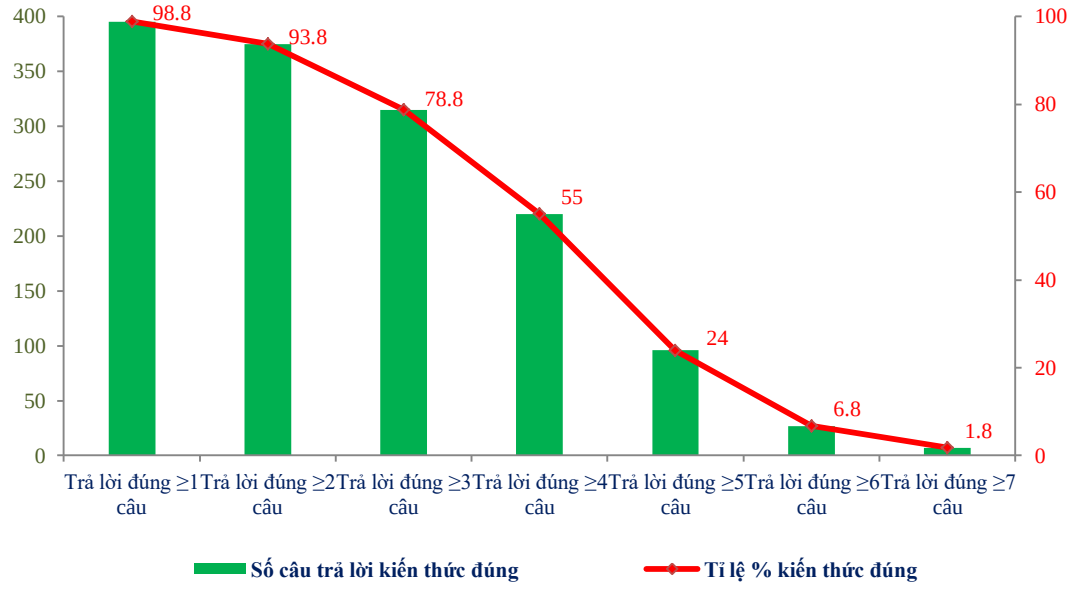
Sử dụng bộ câu hỏi tự điền.

Các dữ liệu được nhập, quản lý bằng Epidata 3.1 và phân tích bằng phần mềm Stata. Sử dụng phép kiểm chi bình phương/Fisher.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

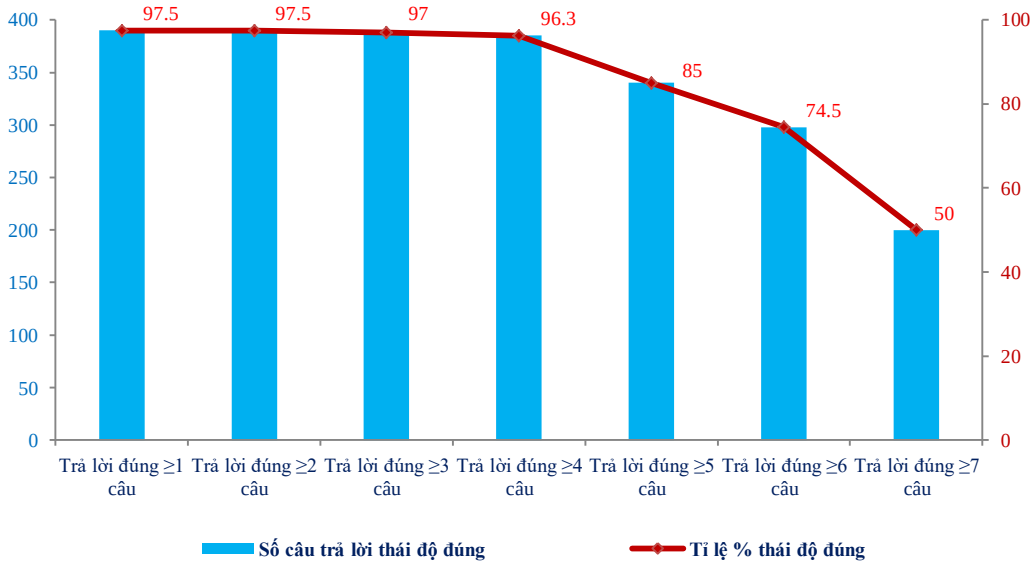
Nghiên cứu cắt ngang mô tả được tiến hành trên 400 người nhà người bệnh hỗ trợ trực tiếp các hoạt động hàng ngày của bệnh viện thông qua bộ câu hỏi tự điền, trong khoảng thời gian từ tháng 3 đến tháng 9 năm 2018, thu được một số kết quả như sau:

Đánh giá kiến thức đúng trong công tác thực hành vệ sinh tay.



***Biểu đồ 1**: Tần số và tỷ lệ (%) kiến thức đúng trong công tác thực hành VST*

Tỷ lệ người nhà người bệnh có kiến thức đúng trong công tác thực hành vệ sinh tay thấp, chỉ chiếm 24%. Phần lớn ý kiến được khảo sát đều không thuộc 6 bước vệ sinh tay và thực tế họ rửa theo cảm tính.



Biểu đồ 2: *Tần số và tỷ lệ (%) thái độ đúng trong công tác thực hành VST*

Hầu hết các ý kiến đều cho rằng họ có thái độ rất tích cực trong việc tuân thủ thực hành vệ sinh tay. Tỷ lệ người nhà người bệnh có thái độ đúng về thực hành vệ sinh tay là 85%.

Các yếu tố liên quan giữa đặc điểm mẫu nghiên cứu với kiến thức và thái độ thực hành vệ sinh tay.

Bảng 1. Mối liên quan giữa đặc điểm mẫu nghiên cứu với kiến thức thực hành vệ sinh tay

ĐẶC ĐIỂM MẪU NGHIÊN CỨU	KIẾN THỨC		P_value*	PR (KTC 95%)
	Đúng n (%)	Không đúng n (%)		
Trình độ học vấn (n=382)				
≤ Cấp 2	20 (13,4)	129 (86,6)		1
Cấp 3 – Cao đẳng	29 (18,6)	127 (81,4)	**<0,001**	2,19 (1,71-2,81)
Đại học – Sau đại học	44 (57,1)	33 (42,9)		4,26 (2,70-6,69)

Kết quả nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa kiến thức vệ sinh tay với trình độ học vấn của đối tượng được khảo sát, nhóm có trình độ học vấn càng cao thì có kiến thức đúng vệ sinh tay càng cao. Trong đó, nhóm có trình độ học vấn là đại học-sau đại học có kiến thức đúng về vệ sinh tay cao gấp 4,26 lần so với nhóm có trình độ học vấn ≤cấp 2.

Bảng 2.Mối liên quan giữa đặc điểm mẫu nghiên cứu với thái độ thực hành VST

ĐẶC ĐIỂM MẪU NGHIÊN CỨU	THÁI ĐỘ		P_value*	PR (KTC 95%)
	Đúng n (%)	Không đúng n (%)		
Giới tính (n=400)				
Nam	143 (89,4)	17 (10,6)	**0,045**	1,83 (0,98-3,57)
Nữ	197 (82,1)	43 (17,9)		1
Trình độ học vấn (n=382)				
≤ Cấp 2	121 (81,2)	28 (18,8)		1
Cấp 3 – Cao đẳng	139 (89,1)	17 (10,9)	**0,001**	1,12 (1,05-1,15)
Đại học – Sau đại học	76 (98,7)	1 (1,3)		1,21 (1,11-1,33)
Khoa lưu trú (n=400)				
CC – HSTC	82 (87,2)	12 (12,8)		1
HHNL1	67 (74,4)	23 (25,6)		0,85 (0,74-0,98)
HHNL 2	42 (80,8)	10 (19,2)		0,93 (0,79-1,08)
GTBG	50 (100)	0 (0,0)	**0,001**	1,14 (1,06-1,24)
HHTE 1	45 (80,4)	11 (19,6)		0,92 (0,79-1,07)
HHTE 2	54 (93,1)	4 (6,9)		1,06 (0,96-1,18)

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thái độ vệ sinh tay với giới tính, trình độ học vấn và khoa đang lưu trú của đối tượng được khảo sát (p<0,05): "Nam giới" có tỷ lệ thái độ đúng cao hơn 1,83 lần so với nữ giới, trình độ học vấn càng cao thì có thái độ đúng VST cao hơn (p = 0,001), người nhà người bệnh tại khoa Ghép tế bào gốc có thái độ đúng cao hơn các khoa còn lại.

IV. BÀN LUẬN

Kiến thức đúng về thực hành vệ sinh tay

Đối tượng người nhà người bệnh có kiến thức đúng vẫn còn rất thấp, với 24%. Mặc dù bệnh viện đã triển khai thực hiện việc tư vấn về công tác vệ sinh tay cũng như tư vấn những kiến thức cơ bản: phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện cho người bệnh, người nhà trước khi nhập viện.

Trong quá trình tìm hiểu và kiểm tra thực tế, nhóm nghiên cứu ghi nhận một số nguyên nhân dẫn đến kiến thức đúng trong công tác thực hành vệ sinh tay thấp ở nhóm đối tượng này: Người nhà người bệnh quên kiến thức đã được tư vấn, có trường hợp chưa được tư vấn. Một số trường hợp tái nhập viện nên không được khoa tư vấn lại, chưa nêu được tầm quan trọng cũng như những ảnh hưởng nếu không tuân thủ vệ sinh tay đúng cách, một vấn đề quan trọng là công tác truyền thông về vệ sinh tay chưa được triển khai thực hiện tốt. Đây cũng là vấn đề có thể xem là cốt yếu, vì thế, cần triển khai công tác

truyền thông thông qua việc thiết kế các poster, video gần gủi, bắt mắt để dán/chiếu ở vị trí sảnh chờ, thang máy và những vị trí người bệnh, người nhà người bệnh dễ quan sát. Và theo đánh giá của các chuyên gia thì truyền thông là kênh quan trọng để phổ biến kiến thức đến tất cả mọi người.

Thái độ đúng về thực hành vệ sinh tay

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, mặc dù các đối tượng được khảo sát có kiến thức đúng về vệ sinh tay thấp (24%), nhưng lại có thái độ đúng về vệ sinh tay rất cao (85%). Điều này cho thấy việc mong muốn thực hiện vệ sinh tay đúng cách, đúng thời điểm để đảm bảo an toàn cho người bệnh ở nhóm đối tượng này là rất lớn. Nhưng vấn đề trở ngại là kiến thức vệ sinh tay còn hạn chế. Vì thế việc bổ sung kiến thức VST cho nhóm đối tượng này là rất cần thiết.

So sánh tỷ lệ kiến thức đúng và thái độ đúng về vệ sinh ở đối tượng người nhà người bệnh thấp hơn nhiều so với đối tượng là nhân viên y tế [2], [3]. Điều này là do đối tượng nhân viên y tế được quan tâm nhiều hơn về vấn đề vệ sinh tay, được tập huấn, đào tạo liên tục, cũng như triển khai nhiều hoạt động giúp nâng cao ý thức trên nhóm đối tượng này [1].

Mối liên quan kiến thức và thái độ thực hành về thực hành vệ sinh tay

Trình độ học vấn càng cao thì có kiến thức đúng về vệ sinh tay càng cao (p=0,001). Điều này có thể giải thích là khi được tư vấn vệ sinh tay trước khi nhập viện điều trị, nhóm có trình độ học vấn cao sẽ có khả năng tiếp thu nhanh hơn so với nhóm có trình độ học vấn thấp. Ngoài ra, họ cũng có thể tự tìm hiểu các thông tin liên quan đến việc đảm bảo an toàn cho người bệnh (người thân) tránh khỏi nguy cơ nhiễm khuẩn.

Giới tính là nam có thái độ đúng trong công tác vệ sinh tay tốt hơn nữ, điều này có thể là do nữ giới có tâm lý ngại đưa ra ý kiến góp ý hơn nam giới.

Người có trình độ học vấn càng cao thì có thái độ đúng trong công tác vệ sinh tay càng cao, trong khi đó nhóm trình độ học vấn càng cao cũng có kiến thức đúng về vệ sinh tay càng cao như phân tích ở trên. Khi một đối tượng có được kiến thức đúng thì họ sẽ nhìn nhận được (thái độ) tầm quan trọng của công tác vệ sinh tay trong chăm sóc người bệnh được tốt hơn.

Đối tượng người nhà người bệnh ở khoa Ghép tế bào gốc có thái độ đúng trong công tác vệ sinh tay cao hơn nhiều lần so với các khoa còn lại. Khoa Ghép tế bào gốc là nơi đòi hỏi công tác kiểm soát nhiễm khuẩn rất nghiêm ngặt, hiện tại Khoa được trang bị hệ thống bơm hút khí tươi ở khu Cách ly và năm 2019 sẽ triển khai hệ thống bơm lọc khí tươi trên toàn khoa.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Tỷ lệ kiến thức đúng của người nhà người bệnh trong công tác thực hành vệ sinh tay thấp, tỷ lệ thái độ đúng trong công tác thực hành vệ sinh tay cao. Có mối liên quan giữa kiến thức và thái độ thực hành vệ sinh tay với trình độ học vấn và có mối liên quan giữa thái độ thực hành vệ sinh tay với giới tính, và khoa lưu trú. Trình độ học vấn càng cao thì kiến thức và thái độ đúng về vệ sinh tay càng cao. Giới tính nam có thái độ đúng về vệ sinh tay cao gấp 1,83 lần so với giới nữ. Người nhà

người bệnh ở khoa ghép tế bào gốc có thái độ đúng về vệ sinh tay cao hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2012)** Tài liệu đào tạo phòng và kiểm soát nhiễm khuẩn, Bộ Y tế - Cục Quản lý khám chữa bệnh, Hà Nội.
2. **Hoàng Thị Hiền, Lã Ngọc Quang, Trần Quang Huy (2015)** "Kiến thức, thái độ, thực hành về vệ sinh tay thường quy và một số yếu tố liên quan của nhân viên y tế tại bệnh viện Đa khoa Hòe Nhai năm 2015". Tạp chí Y tế Công cộng, (40), 109-116.
3. **Khoa Kiểm soát nhiễm khuẩn (2016)** Kết quả báo cáo tuân thủ vệ sinh tay của nhân viên y tế tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2013-2016.
4. **Trần Trúc Ly (2016)** Lịch sử ra đời ngày rửa tay thế giới 15/10 và vai trò của rửa tay thường quy tại Bệnh viện, Bệnh viện Đa khoa Đắk Lắk.
5. **CDC (2012)** Guideline for Hand Hygiene in Health-Care settings.
6. **World Health Organization (2002)** "Prevention of hospital-acquired infections". Department of Communicable Disease, Surveillance and Response, A practical guide 2nd edition.

NỒNG ĐỘ HUYẾT SẮC TỐ HỒNG CẦU LƯỚI VÀ TỈ LỆ % HỒNG CẦU NHƯỢC SẮC TRONG SÀNG LỌC THIẾU MÁU THIẾU SẮT TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ

Trần Thị Ánh Loan*, Trần Thanh Tùng*, Suzanne MCB Thanh Thanh*, **, Hoàng Thị Thúy Hà*, Phạm Ngọc Diễm*, Phạm thị Thúy An*, Đào Thanh Hiền Nguyễn Thiên Nhân*, Lê Anh*, Trần Thành Vinh*, Nguyễn Tự***

TÓM TẮT[14]

Đặt vấn đề: Phát hiện sớm bệnh thiếu máu do thiếu sắt có thể nâng cao hiệu quả điều trị cũng như cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân bệnh ung thư. Nghiên cứu này nhằm đánh giá khả năng của nồng độ huyết sắc tố hồng cầu lưới (CHr), % hồng cầu nhược sắc (% Hypo) trong sàng lọc thiếu máu thiếu sắt ở bệnh nhân ung thư.

Mục tiêu: khảo sát đường cong ROC và vùng dưới đường cong (AUC) để tìm giá trị sử dụng của CHr, % Hypo. Giá trị ngưỡng tối ưu được xác định bằng cách sử dụng chỉ số Youden.

Phương pháp: mô tả cắt ngang 357 người, bao gồm người khỏe mạnh, bệnh nhân thiếu máu thiếu sắt và bệnh nhân ung thư có thiếu máu tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

Kết quả: Sàng lọc thiếu máu thiếu sắt ở bệnh nhân ung thư dựa vào CHr và % Hypo không cao nhưng vẫn hợp lý với sự kết hợp của hai thông số xét nghiệm CHr và % Hypo gia tăng khả năng phân biệt IDA và không IDA trên bệnh nhân K với p<0,005 có AUC của CHr = 0,714 và 95%CI: (1,028-1,312) ; AUC của HYPO = 0,693 và 95%CI: (0,907-0,996) tương ứng các giá trị tiên lượng CHr < 31,5pg và %HYPO >10 được khuyến nghị có được khả năng sàng lọc tối ưu cho bệnh nhân ung thư có thiếu máu thiếu sắt. Trong đó AUC của % Hypo không tốt khi sử dụng độc lập, nhưng độ tin cậy tăng khi kết hợp với thông số CHr

Kết luận: CHr và % HYPO dường như là công cụ có thể dùng để sàng lọc thiếu máu thiếu sắt cho bệnh nhân K trong quần thể bệnh nhân ung thư có thiếu máu với chi phí thấp, tiện ích và giúp chẩn đoán lâm sàng.

Từ khóa: CHr: Concentration Hemoglobin reticulocyte, HYPO: hypochromic.

SUMMARY

CONCENTRATION HEMOGLOBIN RETICULOCYTE AND PERCENTAGE OF HYPOCHROMIC RED BLOOD CELLS FOR SCREENING IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CANCER PATIENTS

Background: Early detection of iron deficiency anemia (IDA) can significantly enhance the efficiency treatment and in better quality of life for patient.

Objectives: This study aimed to evaluate the validity of CHr and % HYPO in screening IDA among cancer patients

Method: A restropectivre cross-sectional descriptive study of 357 participants was conducted at Cho Ray Hospital, including healthy control participants, IDA and cancer patients. Receiver operator characteristics curves

**Khoa Huyết học Bệnh viện Chợ Rẫy*
***Trường Đại học y dược TPHCM*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Ánh Loan
Email: anhloantran64@gmail.com
Ngày nhận bài: 12/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 22/9/2020

(ROC) and the area under the curve (AUC) of models were used to evalute the performance of CHr and %HYPO . Optimal cut-off values were determined using Youden's index

Results: Detecting IDA in cancer patients is more complicated, as the screening for iron deficiency anemia in cancer patients based on CHr and% Hypo is not best, but still reasonable with AUC (CHr) = 0,714 (95%CI: 1,028-1,312) and AUC (%HYPO) = 0,693 (95%CI:0,907-0,996). Cut-off values of CHr < 31,5pg and %Hypo> 10 are recommended to obain opimal screening ability for Vietnamese with cancer patients

Conclusion: CHr and %HYPO appears to be useful tools for screening Iron Deficiency Anemia with anemia cancer patients. The low cost and accessible of the two markers encourage their utility as effective screening tools in clinical practice

Key words: cancer, anemia, IDA, CHr, HYPO

CHr: Concentration Hemoglobin reticulocyte, HYPO: hypochromic, IDA: Iron Deficiency Anemia

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân có các khối u ác tính, đặc biệt ở những bệnh nhân đang trong chế độ hóa trị. Các cơ chế chính gây thiếu máu đa dạng và phức tạp, nguyên nhân thiếu máu có thể do khối u hoặc do mất máu sau phẫu thuật , do thiếu sắt, do suy dinh dưỡng, do bệnh thận mãn tính. Tiêu chuẩn vàng để đánh giá tình trạng sắt là sinh thiết tủy xương, một thủ thuật xâm lấn ít khi áp dụng trong thực hành thông thường. Do đó để đánh giá tình trạng sắt của bệnh nhân phải dựa vào các chỉ số gián tiếp như ferritine, % độ bão hòa transferin (TSAT). Tuy nhiên các xét nghiệm này không phản ánh được mối tương quan giữa khả năng sản xuất hồng cầu của tủy xương với nguồn sắt dự trữ. Hồng cầu lưới là hồng cầu non nhất có đời sống 3-4 ngày trong tủy xương và 1-2 ngày ngoài máu ngoại vi trước khi trở thành hồng cầu trưởng thành. Hồng cầu lưới có thể cung cấp thông tin về tình trạng sản xuất hồng cầu của tủy xương và đáp ứng với điều trị sắt. Tỉ lệ % hồng cầu nhược sắc thể hiện tỉ lệ tế bào hồng cầu có nồng độ hemoglobin thấp, hồng cầu thiếu sắt. % hồng cầu nhược sắc cũng phản ảnh tình trạng sắt trước đó vài tháng trước khi biểu hiện lâm sàng. Nghiên cứu của chúng tôi về nồng độ huyết sắc tố của hồng cầu lưới và tỉ lệ % hồng cầu nhược sắc nhằm mục đích cung cấp một giải pháp có chi phí thấp, có thể sàng lọc sớm tình trạng thiếu máu thiếu sắt đối với các bệnh nhân ung thư bị thiếu máu qua các xét nghiệm cơ bản như hồng cầu và hồng cầu lưới chưa được thực hiện tại Việt nam.

Mục tiêu nghiên cứu:

Sử dụng đường cong ROC và diện tích dưới đường cong (AUC) để khảo sát giá trị sử dụng của CHr, % Hypo. Xác định giá trị ngưỡng tối ưu được xác định bằng cách sử dụng chỉ số Youdent.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: đây là một phân tích mô tả cắt ngang hồi cứu trên 357 người trong nghiên cứu, tại bệnh viện Chợ Rẫy, từ tháng 9/2019 – 1/2020. Theo qui trình những người tham gia được thu thập 2ml máu chống đông EDTA, để thực hiện xét nghiệm huyết học thường qui bao gồm : RBC, Hb, WBC, PLT, MCV, MCH, MCHC, CHr, % HYPO (công thức máu và hồng cầu lưới). Các bệnh nhân thiếu máu sau đó sẽ được kiểm tra với các xét nghiệm Ferritin và độ

bão hòa transferin (TSAT). Tất cả các xét nghiệm huyết học được thực hiện trên máy phân tích huyết học ADVIA2120i (Siemens) tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy.

Đối tượng nghiên cứu: Những người chọn vào nghiên cứu, chúng tôi sử dụng hồ sơ y tế trên cơ sở dữ liệu của bệnh viện và chia làm 4 nhóm cụ thể để phân tích.

- **Nhóm tham chiếu**: Những người khám sức khỏe định kỳ đạt tiêu chuẩn sức khỏe tốt, không thiếu máu, không có bệnh mạn tính đi kèm tại các phòng khám tổng quát của bệnh viện Chợ Rẫy. Hb: Nữ > 12 g/dl; Nam > 13 g/dl, MCV, MCH: trong giới hạn bình thường, sức khỏe đạt tiêu chuẩn loại 1, loại 2.

- **Nhóm bệnh**: bệnh nhân thiếu máu được xác định với Hb: Nữ < 12 g/dl; Nam< 13 g/dl

- **Bệnh nhân không mắc ung thư có thiếu máu thiếu sắt**, được chọn làm nhóm chứng, thiếu sắt được chẩn đoán dựa trên Ferritine ≤ 15 ng/ml (theo tiêu chuẩn WHO)

- **Bệnh nhân ung thư tạng đặc có thiếu máu thiếu sắt** thiếu sắt với ferritin < 100 ng/ml và/ hoặc TSAT < 20% (tiêu chuẩn thiếu sắt theo ESMO 2018). Trong đó thiếu sắt tuyệt đối (AID) ferritin <20ng/ml và/ hoặc TSAT <20%; thiếu sắt chức năng (FID) ferritin <100ng/ml và TSAT <20%

- **Bệnh nhân ung thư tạng đặc có thiếu máu không thiếu sắt** không thiếu sắt với ferritin > 100 ng/ml và TSAT > 20%.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân ung thư được chẩn đoán thiếu máu do mất máu cấp; Do ung thư di căn tủy xương; Do nguyên nhân khác đã được chẩn đoán

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20. Và Microsoft Excel 2010. Dữ liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (SD) hoặc trung vị với khoảng tứ phân vị. Kết quả được xem là có ý nghĩa với giá trị p< 0,05. Các đường cong ROC và diện tích dưới đường cong (AUC) của mô hình được sử dụng để đánh giá khả năng của CHr và % HYPO và sự kết hợp của chúng trong sàng lọc thiếu máu thiếu sắt của nhóm bệnh nhân K. Các giá trị ngưỡng tối ưu được xác định bằng chỉ số Youden

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Trong 357 đối tượng đáp ứng nghiên cứu , chúng tôi thu được 178 mẫu tham chiếu, 40 bệnh nhân không ung thư có thiếu máu thiếu sắt và 139 bệnh nhân ung thư có thiếu máu, 91 bệnh nhân ung thư có thiếu máu thiếu sắt chiếm tỉ lệ 65,5% (91), với 27 bệnh nhân thiếu sắt tuyệt đối (19,4%) và 64 bệnh nhân thiếu sắt chức năng (46,1%), còn lại là nhóm bệnh nhân K thiếu máu không liên quan đến sắt chiếm 34,5%(48). Trong đó : Nhóm K tiêu hóa có 41 bệnh nhân trong đó AID là 17 (18%), FID là 12 (13%); Nhóm K sinh dục nữ có 19 bệnh nhân trong dó AID là 2 (2%), FID là 9 (9%), nhóm sinh dục nam là 1 bệnh nhân thuộc nhóm FID (1%); Nhóm K gan có 27 bệnh nhân trong đó AID là 7 (7%), FID là 9 (9%); Nhóm K phổi có 24 bệnh nhân trong đó có FID là 15 (16%); Nhóm K mật, tụy, phúc mạc có 7 bệnh nhân trong đó FID là 5 (5%); Nhóm K niệu có 7 bệnh nhân trong đó FID là 4 (4%); Nhóm K tuyến ức, tuyến thượng thận có 1 bệnh nhân chưa thấy có thiếu sắt; Nhóm K miệng hầu họng có 5 bệnh nhân trong đó FID là 1 (1%); Nhóm K thứ phát có 7 bệnh nhân trong đó AID là 1 (1%), FID là 2 (2%).

Đặc điểm theo độ tuổi và giới tính :

Bảng 1. Tuổi và giới tính nhóm nghiên cứu

TUỔI/ GIỚI (%)	<50 TUỔI	>50 TUỔI	NAM	NỮ
THAM CHIẾU	89% (129 BN)	11% (16BN)	50% (89BN)	50% (89BN)
IDA	**87,5%(32BN)**	12,5% (8BN)	7,5% (3BN)	**92,5% (37BN)**
IDA/ K THIẾU MÁU	36,2 (30BN)	**64,9 (61)**	53(48BN)	47 (43BN)
KHG IDA/ K THIẾU MÁU	9 (8)	**91 (40)**	50 (24BN)	50 (24BN)

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

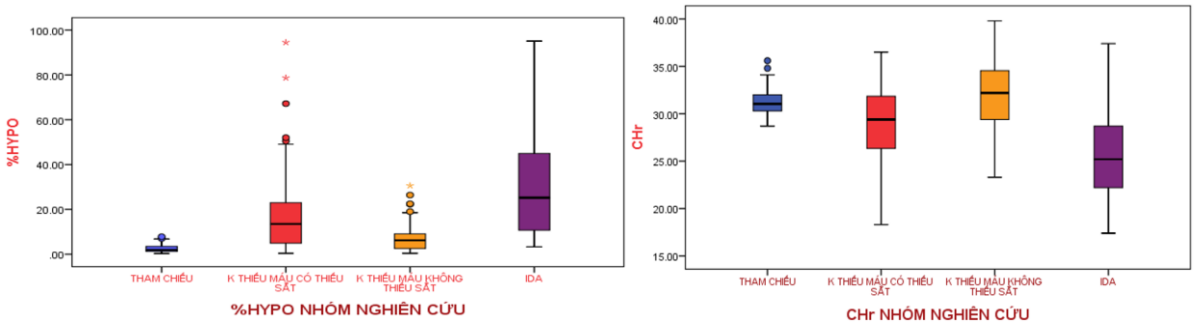
Qua 357 mẫu nghiên cứu chúng tôi thu được kết quả như sau:

Bảng 2. Kết quả các thông số nghiên cứu

XÉT NGHIỆM (Đơn vị đo)	THAM CHIẾU (n=178)	K THIẾU MÁU THIẾU SẮT (n=91)		K THIẾU MÁU KHÔNG THIẾU SẮT (n=48)	IDA (n=40)
TỶ LỆ (%)		65,4		34,6	
Hb (g/L)*	144 (±16)	99 (±16)		105 (±15)	93 (±17)
MCV (fL)*	91 (±4)	87(±11)		91 (±11)	71 (±9,6)
CHr (pg)*	31,2 (±1,2)	28,9(±3,8)		31,9 (±3,9)	23 (±3,2)
%HYPO*	2,5 (±1,7)	17,7(±17,9)		7,7 (±7,2)	39,2 (±26,9)
Ferritine** (ng/ml)	200-400	**AID** 26,5 (13-60)	**FID** 676 (261-1290)	670 (259-1221)	6,9 (4-16)
TSAT** (%)	≥ 20	10,9 (6,9-15,4)		28,4(24,3-35,9)	3,8 (2,7-7,2)

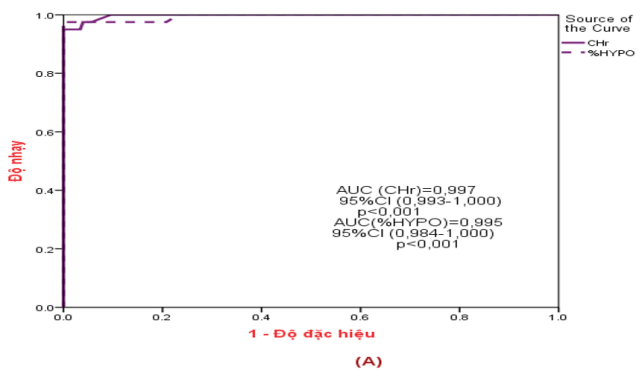
(*):Trung bình (± Độ lệch chuẩn); (**): Trung vị (khoảng tứ phân vị)

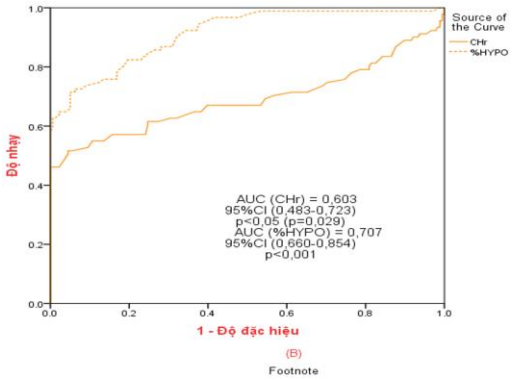
Sử dụng phép kiểm phi tham số Mann-Whitney khảo sát sự khác biệt giữa các nhóm nghiên cứu là có ý nghĩa với p<0,05. Trong đó đối với CHr chúng tôi thấy sự khác biệt giữa các cặp nhóm: chứng - K thiếu máu không thiếu sắt với p=0,028; Còn lại các cặp chứng - IDA, chứng - K thiếu máu có thiếu sắt, K thiếu máu có thiếu sắt - IDA, K thiếu máu không thiếu sắt- IDA, K thiếu máu có thiếu sắt-K thiếu máu không thiếu sắt đều có p<0,001. Tương tự đối với %HYPO sự khác biệt giữa các cặp nhóm nghiên cứu là có ý nghĩa với p<0,001

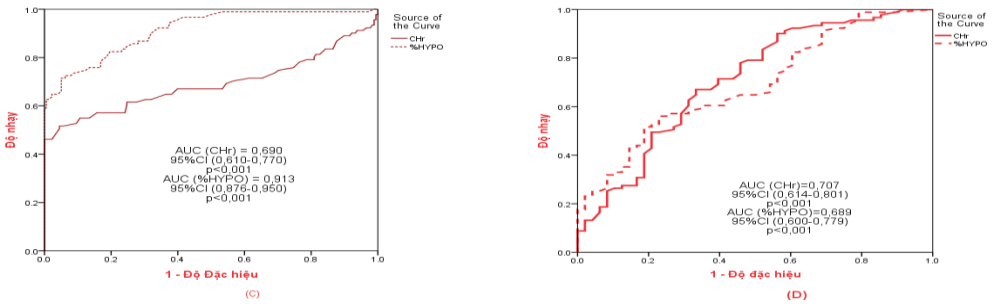


Hình 1. Trung bình chr và % hypo nhóm nghiên cứu

Giá trị ngưỡng tối ưu của nhóm IDA đối chứng với nhóm tham chiếu có CHr là 29,2pg có độ nhạy là 97,5% và độ đặc hiệu là 96,1%; AUC=0,997; 95% CI: 0,993 – 1,000; và %HYPO là 7,9 có độ nhạy là 97,5% và độ đặc hiệu là 100%; và AUC=0,995; 95%CI: (0,985-1,000). Kết hợp 2 xét nghiệm AUC sẽ tăng lên AUC=0,997 và 95%CI tăng lên : 0,993-1,000. Tương tự có thể phân biệt bệnh nhân K thiếu máu có thiếu sắt với nhóm tham chiếu với CHr và% Hypo có AUC = 0,690 (95% CI: 0,610 - 0,757); p<0,001 và AUC = 0,913 (95% CI: 0,876 -0,950); p < 0,001 tương ứng các giá trị giới hạn ngưỡng tối ưu của CHr < 30,5pg có độ nhạy 62,6% , độ đặc hiệu 69,7% và % Hypo > 7,1 có độ nhạy 62,6 %, độ đặc hiệu 99,4%. Kết hợp 2 xét nghiệm AUC sẽ tăng lên AUC=0,913 và 95%CI tăng lên: 0,876-0,950. Có thể phân biệt bệnh nhân K thiếu máu không thiếu sắt với nhóm tham chiếu với AUC = 0,603 (95% CI: 0,483 - 0,723); p<0,05 (p=0,029) và AUC = 0,707 (95% CI: 0,660 -0,854); <0,001 tương ứng các giá trị giới hạn ngưỡng tối ưu của CHr >31,5pg có độ nhạy 60,4% , độ đặc hiệu 61,2% và % Hypo < 3,95 có độ nhạy 62,5 %, độ đặc hiệu 79,2%. Kết hợp 2 xét nghiệm AUC sẽ tăng lên AUC=0,757 và 95%CI tăng lên : 0,660 - 0,854. Trong số các bệnh nhân K thiếu máu thì CHr và %HYPO có thể phân biệt được các trường hợp IDA và không IDA tương ứng với AUC (CHr) = 0,707 và AUC (%HYPO) = 0,689. Kết hợp 2 xét nghiệm sẽ tăng AUC của CHr=0,714 và 95%CI CHr tăng lên: (1,028-1,312) ; tương tự AUC của HYPO=0,693 và 95%CI của %Hypo tăng lên; (0,907-0,996). với giá trị ngưỡng được đề nghị là CHr <31,5pg có độ nhạy là 71,6% và độ đặc hiệu là 60,4% và %HYPO >10 có độ nhạy là 62,5% và độ đặc hiệu là 79,1%







Hình 2. Bộ đường cong roc chr và %hypo của nhóm nghiên cứu

(A): *phân biệt nhóm IDA với nhóm tham chiếu,* ***(B):*** *phân biệt nhóm K thiếu máu không thiếu sắt,* ***(C):*** *phân biệt nhóm K thiếu máu có thiếu sắt với nhóm tham chiếu,* ***(D):*** *phân biệt nhóm K thiếu máu thiếu sắt với nhóm K thiếu máu không thiếu sắt*

IV. BÀN LUẬN

Qua 357 mẫu nghiên cứu chúng tôi thấy độ tuổi bệnh nhân K thiếu máu có thiếu sắt ở độ tuổi> 50 (64,9 %) cao hơn ≤50 tuổi và tỉ lệ bệnh nhân nam chiếm 53(48BN) cao hơn so với nữ 47% (43BN) (Bảng 1). Tỉ lệ bệnh nhân K thiếu máu có thiếu sắt là 65,5%, so với nhóm Ludwig H, Müldür E là 42%.

Một số nghiên cứu đã đề xuất CHr và % HYPO như là một dấu hiệu hứa hẹn để phân biệt IDA. Tuy nhiên, việc sử dụng những thông số này trên bệnh nhân K ở Việt Nam chưa được phổ biến. Trong nghiên cứu này nhóm chúng tôi đã khảo sát khả năng ứng dụng CHr và %HYPO trong sàng lọc bệnh nhân IDA với bệnh nhân không IDA trong nhóm bệnh nhân K có thiếu máu và để cung cấp những giá trị tiện ích trong việc sử dụng hai thông số này. Sự khác biệt giá trị CHr và %HYPO giữa nhóm tham chiếu của người khỏe mạnh (nhóm 1) với nhóm đối chứng IDA (nhóm 2) có ý nghĩa. Kết quả thu được cho thấy khả năng ứng dụng hai thông số xét nghiệm này dùng phân biệt nhóm IDA tốt hơn với AUC=0,997; 95% CI: 0,993 – 1,000 và AUC=0,995; 95%CI: (0,985-1,000) (Hình 2 (A)), tương ứng với giá trị ngưỡng cho CHr là 29,2pg có độ nhạy là 97,5% và độ đặc hiệu là 96,1%; và %HYPO là 7,9 có độ nhạy là 97,5% và độ đặc hiệu là 100%. Kết quả này tốt hơn so với nghiên cứu của nhóm Mustafa và cộng sự với giá trị ngưỡng là 29 pg có độ nhạy 90,6% và độ đặc hiệu 60,7%. Phân biệt IDA trên bệnh nhân K phức tạp hơn do ảnh hưởng của tình trạng viêm tiềm ẩn, do ức chế của khối u, do chế độ dinh dưỡng, điều trị hóa, xạ trị, …Kết quả cho thấy không giống như nhóm đối chứng (IDA), AUC của CHr trong dự đoán IDA ở bệnh nhân K có thiếu máu cho thấy không giống trong nhóm đối chứng (IDA), AUC của CHr dự đoán IDA ở bệnh nhân K thiếu máu chỉ có 0,607(95% CI: 0,536 - 0,678) (Hình 2 (D)). Tuy nhiên, %HYPO đơn độc có thể phân biệt được bệnh nhân K thiếu máu IDA với nhóm tham chiếu khỏe mạnh với AUC = 0.913 (95% CI: 0,876 -0,950) (hình 2. (C)). Ở Châu Âu, các hướng dẫn thực hành (ESMO 2018) được khuyến nghị sử dụng các thông số CHr và %HYPO hoặc TSAT để phân biệt IDA chức năng. Tuy nhiên điều cần lưu ý khi sử dụng %HYPO đó

là trung bình nồng độ huyết sắc tố của hồng cầu có thể giảm theo thời gian được nhận diện qua sự trương phồng của hồng cầu. Do đó yêu cầu kết quả được chính xác thì yêu cầu thời gian trữ mẫu máu phải ngắn không được để lâu. AUC của CHr và %HYPO để dự đoán bệnh nhân K thiếu máu không thiếu sắt không cao lắm cho thấy hai thông số này là công cụ có thể sử dụng để đánh giá tình trạng sắt tốt hơn là các nguyên nhân gây thiếu máu khác. Trong số các bệnh nhân K thiếu máu thì CHr và %HYPO có thể phân biệt được các trường hợp IDA và không IDA tương ứng với AUC (CHr) = 0,707 và AUC (%HYPO) = 0,689 (Hình 2(D)). Khi có sự kết hợp của hai dấu hiệu có thể làm gia tăng với giá trị ngưỡng được đề nghị là CHr <31,5pg có độ nhạy là 71,6% và độ đặc hiệu là 60,4% và %HYPO >10 có độ nhạy là 56% và độ đặc hiệu là 77,1%. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kết hợp hai thông số CHr và %HYPO có thể cải thiện chính xác so với việc sử dụng một thông số đơn lẻ, dù không nhiều lắm. Kết quả này so với tiêu chuẩn đề nghị của ESMO 2018 là CHr<28pg và %HYPO.>7 với Hb<11g/L so với tiêu chuẩn của chúng tôi chọn bệnh là Hb<130g/L ở nam và Hb<120g/L ở nữ và với nghiên cứu của chúng tôi và tiêu chuẩn chọn mẫu cùng tiêu chuẩn theo Guidelines của ESMO 2018 thì kết quả của chúng tôi là Hb< 110g/L CHr<29 pg và %HYPO>10. Vì K là bệnh lý được xếp vô nhóm bệnh lý mạn tính nên kết quả nghiên cứu của nhóm chúng tôi có kết quả tương đồng với nhóm Đinh Hiếu Nhân (2020) trên bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối với giá trị ngưỡng CHr<31pg và %HYPO>10 và luận văn của Trần Thị Ánh Loan (2017) là CHr <29pg và %HYPO>10. Theo chúng tôi, có thể sử dụng kết quả kết hợp hai thông số này cho mục đích sàng lọc IDA trong quần thể bệnh nhân K thiếu máu. Sử dụng CHr kết hợp % HYPO làm công cụ để sàng lọc IDA sẽ giảm gánh nặng kinh tế cho bệnh nhân K thiếu máu, so với xét nghiệm ferritine, TSAT.

V. KẾT LUẬN

CHr và % HYPO kết hợp dường như là công cụ hữu ích, có giá thành thấp để sàng lọc IDA trong quần thể bệnh nhân K thiếu máu, độ nhạy tuy không cao nhưng có thể chấp nhận được với sự kết hợp giữa CHr và %HYPO làm gia tăng độ tin cậy trong phân biệt IDA giữa các bệnh nhân K thiếu máu. Với giá trị ngưỡng được đề nghị là CHr <31,5pg và %HYPO >10

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anemia of chronic disease.**Weiss G, Goodnough LTN Engl J Med. 2005 Mar 10; 352(10):1011-23.**
2. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia.Steinmetz **T, Tschechne B, Harlin O, Klement B, Franzem M, Wamhoff J, Tesch H, Rohrberg R, Marschner N Ann Oncol. 2013 Feb; 24(2):475-82.**
3. **Clinical significance** of reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency anemia. Karagulle M , Gunduz E , Sabin Mutlu F, Olga Akay M (2013) 30(2),153-6
4. Iron and cancer: recent insights. Manz DH, Blanchette NL, **Paul BT, Torti FM, Torti SV Ann N Y Acad Sci. 2016 Mar; 1368(1):149-61.**

5. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. **Ludwig H, Evstatiev R, Kornek G, Aapro M, Bauernhofer T, Buxhofer-Ausch V, Fridrik M, Geissler D, Geissler K, Gisslinger H, Koller E, Kopetzky G, Lang A, Rumpold H, Steurer M, Kamali H, Link H Wien Klin Wochenschr. 2015 Dec; 127(23-24):907-19.**
6. Khảo sát nồng độ huyết sác tố hồng cầu lưới và tỉ lệ phần trăm hồng cầu nhược sắc trên bệnh nhân thiêu máu thiếu sắc và thiếu máu trên bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối. **Trần Thị Ánh Loan (2017)**
7. **Management of anaemia and** iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, Hofmann A, Link H, Littlewood T, Ludwig H, Österborg A, Pronzato P, Santini V, Schrijvers D, Stauder R, Jordan K, Herrstedt J, ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2018 Oct 1; 29 (Suppl 4):iv96-iv110.
8. **National Comprehensive Cancer Network.** [(accessed on 27 August 2018)]; Available online.
9. **Nồng độ huyết sắc tố hồng cầu lưới trong máu ngoại vi** trên bệnh nhân thiếu máu do thiếu sắt. Trần thị ánh Loan, Suzanne monivong Cheanh Beaupha, Hoàng thị Thúy Hà, Phạm Thí Thúy An, Phạm Ngọc Diễm, Võ Trúc My, Phạm Thị Bích Tuyền, Nguyễn Ngọc Mai, Hồ Trọng Toàn, Trần Thanh Tùng, Nguyễn Trường Sơn.(2018)tạp chí y học 467 tr.486.
10. **Prevalence of iron** deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W Ann Oncol. 2013 Jul; 24 (7):1886-92.
11. **The validity of reticulocyte** hemoglobin content and percentage of hypochromic red blood cells for screening iron deficiency anemia among patients with end-stage renal disease: a retrospective analysis. Nhan Hieu Dinh, Suzanne monivong Cheanh Beaupha , Loan Thi Anh Tran (2020) 21:142 BMC Nephology .

ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC VÀ CHUYỂN HÓA SẮT TRÊN BỆNH NHÂN LAO PHỔI TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

Võ Trọng Thành*, Nguyễn Thanh Hà*, Nguyễn Linh Phương*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh lao là một bệnh nhiễm trùng mạn tính do vi khuẩn lao gây nên, có thể gây nên những thay đổi về xét nghiệm huyết học và chuyển hóa sắt.

Mục tiêu: Nghiên cứu đặc điểm một số chỉ số tế bào huyết học và chuyển hóa sắt trên bệnh nhân lao phổi tại bệnh viện Phổi Trung ương.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 158 bệnh nhân lao phổi vào điều trị tại bệnh viện Phổi Trung ương. Nghiên cứu tiến cứu, cắt ngang, mô tả.

Kết quả: Tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân nghiên cứu là 71,8% ở nam và 70,4% ở nữ. Thiếu máu nặng ở nữ (14,8%) cao hơn nam (9,2%). Giá trị trung bình bạch cầu 10,7±6,3 x 10^9/l. Bệnh nhân lao phổi có tăng bạch cầu mono, tăng bạch cầu trung tính với tỷ lệ lần lượt là 76,6% và 37,9%; bạch cầu lympho giảm chiếm tỷ lệ 19,6%. Giá trị trung bình tiểu cầu là 342,5±200,1 x 10^9/l và gặp 32,3% bệnh nhân tăng số lượng tiểu cầu. Giá trị trung bình sắt huyết thanh ở nam là 9,6±8,8 µmol/l, nữ là 11,4±10,9 µmol/l. Bệnh nhân lao phổi thường có transferin giảm với tỷ lệ 87,9%.

Kết luận: Bệnh nhân lao phổi có thiếu máu, tăng bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu mono, giảm bạch cầu lympho và giảm transferin.

Từ khóa: Lao phổi, huyết học, chuyển hóa sắt.

**Bệnh viện Phổi Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Võ Trọng Thành
Email: nihbt.nlh2010@gmail.com
Ngày nhận bài: 29/7/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 06/10/2020

SUMMARY

CHARACTERISTICS HEMATOLOGICAL AND IRON METABOLISM IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AT THE NATIONAL LUNG HOSPITAL

Background: Tuberculosis is a chronic infection caused by tuberculosis bacteria, causing changes in hematological and iron metabolism.

Objectives: Study on characteristics of some hematological indices and iron metabolism in patients with pulmonary tuberculosis at National Lung Hospital.

Materials and Methods: 158 inpatients with pulmonary tuberculosis treated at the National Lung Hospital. Prospective studies, CROSS – clescriptive Sectionnal study

Results: The prevalence of anemia in study patients was 71.8% in men and 70.4% in women. Severe anemia in women (14.8%) is higher than men (9.2%). The mean value of white blood cells was 10.7±6.3 x 10^9/l. Patients with pulmonary tuberculosis have monocytosis, neutropenia with the rates of 76.6% and 37.9% respectively. Platelets mean values were 342.5±200.1 x 10^9/l and 32.3% of patients had an increase in platelet counts. The mean serum iron value for males was 9.6±8.8 µmol/l, for females was 11.4±10.9 µmol/l. Patients with pulmonary tuberculosis often have decreased transferin rate of 87.9%.

Conclusion: Patients with pulmonary tuberculosis have anemia, neutroplilia, monocytosis and decreased transferin .

Key words: Pulmonary tuberculosis, hematology, iron metabolism.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hàng năm ở nước ta, 1/3 tổng số bệnh nhân vào viện là do bị nhiễm trùng. Đây là nguyên nhân gây tử vong cho nhiều trẻ em và người già. Có nhiều loại bệnh nhiễm trùng, nhưng thường gặp nhất là các bệnh viêm nhiễm đường hô hấp, tiêu chảy, viêm đường tiết niệu và nhiễm khuẩn máu...

Lao là một bệnh nhiễm trùng mạn tính do vi khuẩn lao (Mycobacterium tuberculosis) gây ra, được Robert Kock phát hiện năm 1882 và nó vẫn là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh truyền nhiễm. Bệnh lao có thể gặp ở tất cả các bộ phận của cơ thể, trong đó lao phổi là thể lao phổ biến nhất (chiếm 80-85%) và là nguồn lây chính cho những người xung quanh [1].

Việt Nam là một nước nằm trong khu vực nhiệt đới nóng, ẩm, môi trường sống chật hẹp, đặc biệt là nhiều thế hệ sống trong cùng một nhà là yếu tố thuận lợi cho sự lây nhiễm lao và lây lan bệnh lao trong những người nhà bệnh nhân lao.

Trên thế giới, năm 2017 có khoảng 1/3 dân số mắc lao và hàng năm bệnh lao gây tử vong khoảng 1,3 triệu người. Việt Nam là nước đứng thứ 16 trong 30 nước có tỷ lệ mắc lao cao trên toàn thế giới. Tỷ lệ tử vong do lao hàng năm khoảng 12 nghìn người [2].

Một số nghiên cứu gần đây thấy rằng bệnh lao phổi có thể gây thiếu máu và thay đổi một số chỉ số hóa sinh, đặc biệt là chuyển hóa sắt [3].

Xuất phát từ những lý do trên, chúng tôi cứu đề tài này với mục tiêu:

1. Nghiên cứu đặc điểm một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và chuyển hóa sắt trên bệnh nhân lao phổi tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

2. Tìm hiểu mối liên quan chỉ số huyết học với chuyển hóa sắt trên bệnh nhân lao phổi có thiếu máu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 158 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là lao phổi, theo tiêu chuẩn của Chương trình chống lao Quốc gia tại bệnh viện Phổi Trung ương.

Các tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân nội trú trên 16 tuổi.
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định lao phổi và được điều trị thuốc chống lao hàng 1 (công thức I và công thức II).

Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định dựa theo xét nghiệm soi đờm trực tiếp tìm AFB:

+ Lao phổi AFB(+): có ít nhất 1 mẫu đờm hoặc dịch phế quản, dịch dạ dày có kết quả soi trực tiếp AFB(+) tại các phòng xét nghiệm được kiểm chuẩn bởi Chương trình chống lao Quốc gia.

+ Lao phổi AFB(-): khi có ít nhất 2 mẫu đờm AFB(-), người bệnh cần được thực hiện quy trình chẩn đoán lao phổi AFB(-).

Người bệnh được chẩn đoán lao phổi AFB(-) cần thoả mãn 1 trong 2 điều kiện sau:

.Có bằng chứng vi khuẩn lao trong đờm, dịch phế quản, dịch dạ dày bằng phương pháp nuôi cấy hoặc các kỹ thuật mới như Xpert MTB/RIF.

.Được thầy thuốc chuyên khoa chẩn đoán và chỉ định một phác đồ điều trị lao đầy đủ dựa trên: (1) lâm sàng, (2) bất thường nghi lao trên X quang phổi và (3) thêm 1 trong 2 tiêu chuẩn sau: HIV(+) hoặc không đáp ứng với điều trị kháng sinh phổ rộng [1].

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các bệnh nhân có bệnh hệ thống
- Các bệnh nhân mắc bệnh về máu.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, cắt ngang ngay thời điểm được chẩn đoán xác định lao phổi .

$$n = Z^2_{1-\alpha/2}\frac{p.q}{d^2}$$

Cỡ mẫu dùng cho nghiên cứu: được tính theo công thức

Trong đó:

- p là tỷ lệ người bệnh lao phổi có thiếu máu theo nghiên cứu của các tác giả nước ngoài. Ước tính khoảng 74% [4].

- q=1-p

- Độ chính xác 95%, lấy α=0,05 do đó $Z^2_{1-\alpha/2}= 1,96^2$.

- d là sai số cho phép giữa tỷ lệ thu được từ mẫu nghiên cứu và tỷ lệ trong quần thể (độ chính xác mong muốn) được áp đặt bằng 10%.

Ta tính được cỡ mẫu n≥135.

Các biến số nghiên cứu

+ Thông tin chung: Tuổi, giới, xét nghiệm nhuộm soi đờm tìm AFB.

+ Chỉ số tế bào máu ngoại vi:

- Số lượng hồng cầu (RBC) (x 10^{12}/l [5].

- Nồng độ hemoglobin (Hb) (g/l). Thiếu máu nhẹ: Nam 110-<130; Nữ 110-<120 g/l. Thiếu máu vừa 80-<110 g/l. Thiếu máu nặng <80 g/l [5].

- Số lượng bạch cầu (WBC) (x10^9/l) [5].

- Số lượng tuyệt đối BC đoạn trung tính, BC lympho, BC mono (x10^9/l). [5].

- Số lượng tiểu cầu (PLT) (x10^9/l) [5].

+ Chỉ số chuyển hóa sắt:

- Sắt huyết thanh (µmol/l): Phụ nữ tuổi sinh đẻ (không có thai): 8,9 - 26,8. Nam giới: 12,5-31,3 [6].

- Ferritin huyết thanh (ng/ml): bình thường Nam: 23 - 300. Nữ: 12 -150.

- Transferrin (mg/dl): bình thường: 250 - 425 [6].

- Khả năng gắn sắt chưa bão hoà huyết thanh (UIBC) (µmol/l): bình thường: 21-84 [6].

3. Phương tiện và vật liệu nghiên cứu

Chuẩn bị mẫu và đo lường các biến số

Lấy 2ml máu tĩnh mạch vào ống nghiệm nhựa có sẵn chất chống đông EDTA - K3 (1mg/ml) để xét nghiệm tế bào máu ngoại vi (Số lượng hồng cầu, nồng độ hemoglobin, số lượng bạch cầu; Số lượng tuyệt đối bạch cầu đoạn trung tính, bạch cầu lympho, bạch cầu mono; Số lượng tiểu cầu. Kéo 2 lam máu đàn trực tiếp từ bơm tiêm để làm tiêu bản nhuộm giemsa xem hình thái của hồng cầu, tỷ lệ % các thành phần bạch cầu và độ tập trung tiểu cầu.

Lấy 2ml máu tĩnh mạch vào ống nghiệm nhựa có sẵn chất chống đông Lithi Heparin để làm các xét nghiệm chỉ số chuyển hóa sắt (Fe, Ferritin, Transferin, UIBC).

Mẫu xét nghiệm máu ngoại vi thực hiện đúng theo Quy trình kỹ thuật được phê duyệt bởi Giám đốc và Hội đồng Khoa học và Đạo đức bệnh viện Phổi Trung ương.

Dụng cụ

Máy đếm tế bào tự động XT 2000i (Sysmex-Nhật Bản) để xét nghiệm các chỉ số tế bào máu ngoại vi.

Máy sinh hoá miễn dịch tự động Olympus AU 680 (Nhật Bản) để xét nghiệm chuyển hóa sắt.

Máy ly tâm Heltic 380 (Đức) để ly tâm các mẫu bệnh phẩm.

4. Xử lý số liệu: Các số liệu trên được xử lý theo phương pháp thống kê y học trên chương trình SPSS 20.0.

- Các biến số định lượng được trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn ($\bar{X}$ ± SD).

- Các biến số định tính được trình bày theo tỷ lệ %.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm về tuổi và giới

Đặc điểm về tuổi và phân bố theo giới của nhóm bệnh nhân nghiên cứu được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1. Phân bố tuổi trung bình và giới của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi-giới \ Nhóm			Bệnh nhân
Tuổi	$\bar{X}$ ± SD		47,88 ± 16,55
	Tuổi thấp nhất		17
	Tuổi cao nhất		83
Giới	Nam	Số lượng (n)	131
		Tỷ lệ (%)	82,91
	Nữ	Số lượng (n)	27
		Tỷ lệ (%)	17,09
	Tỷ lệ nam:nữ		4,85:1

Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân là 47 tuổi; 131 bệnh nhân là nam chiếm 82,91% và 27 bệnh nhân là nữ chiếm 17,09%, tỷ lệ nam/nữ là 4,85/1.

2. Đặc điểm xét nghiệm đờm tìm vi khuẩn lao bằng phương pháp soi trực tiếp

Bảng 2. Kết quả soi đờm trực tiếp của bệnh nhân nghiên cứu

AFB soi trực tiếp	Nam		Nữ		p
	n	%	n	%	
AFB(-)	65	49,62	21	77,78	<0,05
AFB(+)	66	50,38	6	22,22	
Tổng	**131**	**100**	**27**	**100**	

Tỷ lệ AFB soi trực tiếp dương tính ở nam nhiều hơn ở nữ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

3. Đặc điểm tế bào máu ngoại vi.

+ Các chỉ số hồng cầu của bệnh nhân lao phổi

Bảng 3. Các chỉ số hồng cầu của bệnh nhân lao phổi

Chỉ số		Bệnh nhân ($\bar{X}$ ± SD)	Thấp nhất	Cao nhất
Số lượng hồng cầu (x 10^{12}/l)	Nam	3,99 ± 0,92	1,87	6,32
	Nữ	3,91 ± 0,75	2,33	5,45
Hemoglobin (Hb) (g/l)	Nam	112,42 ± 25,45	58	172
	Nữ	106 ± 23,33	68	156

Số lượng hồng cầu và nồng độ Hb trung bình của các bệnh nhân lao phổi trong nghiên cứu giảm so với giới hạn bình thường.

+ Đặc điểm thiếu máu của bệnh nhân lao phổi

Bảng 4. Đặc điểm tỷ lệ thiếu máu và mức độ thiếu máu

Đặc điểm	Nam (n=131)		Nữ (n=27)		p
	n	%	n	%	
Tỷ lệ thiếu máu (nam Hb<130 g/l, nữ Hb<120 g/l)	94	71,76	19	70,37	>0,05
Thiếu máu nhẹ (nam 110≤Hb<130 g/l, nữ 110≤Hb<120 g/l)	36	27,48	5	18,52	<0,05
Thiếu máu vừa (80≤Hb<110 g/l)	46	35,11	10	37,04	>0,05
Thiếu máu nặng (Hb<80 g/l)	12	9,16	4	14,81	<0,05

Tỷ lệ thiếu máu nhẹ ở nam cao hơn ở nữ và tỷ lệ thiếu máu nặng ở nữ cao hơn ở nam, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

+Các chỉ số bạch cầu, tiểu cầu của bệnh nhân lao phổi

- Trung bình các chỉ số bạch cầu, tiểu cầu

Bảng 5. Các chỉ số bạch cầu, tiểu cầu của bệnh nhân lao phổi (n=158)

Chỉ số	Bệnh nhân ($\bar{X}$ ± SD)	Thấp nhất	Cao nhất
Số lượng bạch cầu (x10^9/l)	10,68 ± 6,31	1,41	32,53
BC đoạn trung tính (x10^9/l)	7,73 ± 5,67	0,07	26,4
Lymphocyte (x 10^9/l)	1,67 ± 0,83	0,08	5,86
Monocyte (x 10^9/l)	1,0 ± 0,63	0,03	3,9
Số lượng TC (x 10^9/l)	342,45±200,06	30	1077

Bảng 5 cho thấy trung bình số lượng bạch cầu mono của các bệnh nhân nghiên cứu tăng.

- Thay đổi bạch cầu, tiểu cầu

Bảng 6. Thay đổi về các chỉ số bạch cầu, tiểu cầu

Trình trạng	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)	Mean ± SD (G/L)
Bạch cầu đoạn trung tính >8,0 x 10^9/l	60	37,97	13,66 ± 4,63
Bạch cầu mono >0,5 x 10^9/l	121	76,58	1,2 ± 0,58
Số lượng tiểu cầu >400 x 10^9/l	51	32,28	551,24 ± 140,79

Tỷ lệ bệnh nhân lao phổi có tăng bạch cầu monocyte là 76,58%, tăng bạch cầu đoạn trung tính là 37,97%; có 32,28% bệnh nhân tăng tiểu cầu.

4. Đặc điểm các chỉ số chuyển hóa sắt.

Bảng 7. Đặc điểm các chỉ số chuyển hóa sắt của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số		Bệnh nhân (n=158)		
		$\bar{X}$ ± SD	Thấp nhất	Cao nhất
Sắt huyết thanh (µmol/l)	Nam	9,57±8,88	0,2	56,3
	Nữ	11,37±10,95	1,0	41,5
Ferritin (µg/l)		395,90±238,49	10,1	1155,3

Transferin (mg/dl)	175,52±62,63	70	367,1
UIBC (mmol/l)	25,41±12,48	0	60,2

Giá trị trung bình ferritin của bệnh nhân nghiên cứu tăng. Giá trị trung bình sắt huyết thanh bệnh nhân nam giảm; giá trị trung bình transferin của bệnh nhân nghiên cứu giảm.

Bảng 8. Bất thường chuyển hóa sắt của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số		**Bệnh nhân** (n=158)		$\bar{X}$ **± SD**
		n	%	
Sắt huyết thanh giảm (µmol/l)	Nam <12,5	98	62,03	5,31±3,29
	Nữ <8,9	16	10,13	4,69±2,05
Ferritin tăng (>270 µg/l)		102	64,56	529,97±184,98
Transferrin giảm (<250 mg/dl)		139	87,97	160,11±47,89
UIBC (<21 mmol/l)		64	40,51	13,71±6,0

Bảng 8 cho thấy tỷ lệ transferin giảm có 139 bệnh nhân (87,97%); sắt huyết thanh ở nam giảm có 98 bệnh nhân (62,03%); UIBC giảm có 64 bệnh nhân (40,51%); ferritin tăng có 102 bệnh nhân (64,56%);

5. Mối liên quan giữa tình trạng giảm sắt huyết thanh và các chỉ số huyết học ở bệnh nhân lao phổi có thiếu máu:

Bảng 9. Mối liên quan giữa chỉ số huyết học với sắt huyết thanh ở bệnh nhân nghiên cứu

HGB<12 g/dl				
Sắt HT <8,9 µmol/l / **Chỉ số liên quan**	**Tần số (n)**	**Tỷ lệ (%)**	**p**	**r**
Số lượng bạch cầu >11,0 x 10^9/l	35	22,15	0,049	-0,26
Bạch cầu Mono >0,5 x 10^9/l	61	38,62	0,033	-0,29
Số lượng tiểu cầu >450 x 10^9/l	37	23,42	0,002	-13,1

Ở những bệnh nhân lao phổi có thiếu máu, hàm lượng sắt huyết thanh giảm tỷ lệ nghịch với số lượng bạch cầu, bạch cầu mono và số lượng tiểu cầu.

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy rằng các đối tượng nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 47 tuổi, trong đó độ tuổi nhỏ nhất là 17 tuổi và cao nhất là 83 tuổi; bệnh nhân nam có 131 (82,91%) và bệnh nhân nữ có 27 (17,09%) (Bảng 1). Molay Banerjee và cộng sự trên 227 bệnh nhân lao phổi AFB(+) tại Ấn Độ báo cáo có 179 bệnh nhân nam (chiếm 78,85%) và 48 bệnh nhân nữ (chiếm 21,15%) [7]. Có thể do thói quen sinh hoạt của nam đa số có dùng nhiều chất kích thích (hút thuốc lá, thuốc lào; uống rượu bia…) nhiều hơn nữ làm ảnh hưởng đến sức khỏe, đặc biệt là hệ thống miễn dịch của cơ thể bị suy yếu nên tỷ lệ tái hoạt động của lao cao hơn.

Kết quả soi đờm trực tiếp của bệnh nhân nghiên cứu cho thấy 66 bệnh nhân nam (50,38%) và 6 bệnh nhân nữ (22,22%) có AFB dương tính, khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05 (Bảng 2).

Bệnh nhân lao phổi trong nghiên cứu có trung bình số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin (Hb) trung bình đều giảm so với người bình thường (Bảng 3).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nữ có thiếu máu nặng chiếm 14,8% cao hơn bệnh nhân nam có thiếu máu nặng chiếm 9,2% với HGB dưới 80 g/l (Bảng 4). Nghiên cứu của Yaranal và cộng sự năm 2013 cho kết quả tương tự [4].

Thiếu máu ở bệnh nhân lao phổi do sự xâm nhập của vi khuẩn dẫn đến sự hoạt hóa các tế bào lympho T và các đại thực bào làm sản sinh các cytokines như interferon gamma (INF-gamma), alpha (TNF-alpha), interleukin-1 (IL-1) và interleukin-6 (IL-6). Các cytokine này sẽ làm cho sắt chuyển vào dự trữ trong hệ thống liên võng nội mô, dẫn đến sự giảm nồng độ sắt trong huyết tương, do đó hạn chế sự tổng hợp hemoglobin, ức chế sự tăng sinh tế bào gốc hồng cầu và sản xuất erythropoietin, dẫn đến ức chế tủy xương gây thiếu máu.

Ngoài ra, TNF-alpha trực tiếp gây hại hồng cầu và làm giảm tuổi thọ của tế bào hồng cầu. Vì vậy, thiếu máu do nhiễm trùng về cơ bản là thiếu máu thiếu sắt, kết hợp với khả năng tăng sinh dòng hồng cầu để bù đắp cho thiếu máu [4].

Giá trị trung bình bạch cầu mono của các bệnh nhân trong nghiên cứu có tăng so với người bình thường (Bảng 5).

Tỷ lệ bạch cầu đoạn trung tính tăng là 37,97% và tỷ lệ số lượng bạch cầu mono tăng là 76,58%; (Bảng 6).

Trong nghiên cứu của Iqbal và cộng sự (2015), có 22,4% bệnh nhân có số lượng bạch cầu trên 11,0G/L [8]; 72,4% bệnh nhân tăng bạch cầu trung tính, chỉ có 27,6% có số lượng bạch cầu trung tính dưới trung bình.

Trong số 158 bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi, có 51 bệnh nhân có tăng số lượng tiểu cầu (chiếm 32,28%) (Bảng 6). Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Bashir và cộng sự là 17,62 [9].

Interleukin-6 (IL-6) là cytokine có khả năng kích thích làm tăng số lượng tiểu cầu. Số lượng tiểu cầu chuyển sang bình thường sau khi được điều trị lao là yếu tố để đánh giá đáp ứng điều trị.

Đặc biệt trong nghiên cứu của Iqbal và cộng sự (2015) tỷ lệ bệnh nhân tăng tiểu cầu lên đến 43,4% trong khi giảm tiểu cầu chỉ xảy ra ở 5,3% số bệnh nhân lao [8].

Nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng cho thấy sự hiện diện của tình trạng rối loạn chuyển hóa sắt ở bệnh nhân lao phổi. Kết quả xét nghiệm sắt huyết thanh trong nghiên cứu của Mekki cho thấy 29,5% bệnh nhân bị giảm sắt huyết thanh. Khả năng gắn sắt chưa bão hòa tăng trên 38,4% bệnh nhân lao phổi [10].

Nghiên cứu của Oliveira trên 166 bệnh nhân, nồng độ transferin thấp (trung bình 177,28±58,71 mg/dl) chiếm 65,3%; nồng độ ferritin cao (trung bình 520,68±284,26 ng/ml) chiếm 52,7% [11].

Sắt là nguyên tố vi lượng cần thiết cho cả cơ thể người lẫn các vi khuẩn gây bệnh do khả năng tồn tại ở 2 dạng ôxy hóa khác nhau.

Các vi khuẩn gây bệnh đều cần sắt để phát triển khi thâm nhập vào cơ thể. Vi khuẩn lao thường tạo nên các tổn thương trên màng phagosome để sắt thoát ra ngoài cho vi khuẩn sử dụng. Vi khuẩn lao cũng có cách lấy sắt bằng cách tạo ra protein gắn sắt ferroportin hoặc tăng biểu hiện transferrin receptor (TFR) để lấy sắt trực tiếp từ transferrin. Vì thế hệ thống bảo vệ của cơ thể hoạt động theo hướng tìm cách giới hạn nguồn sắt mà vi khuẩn có thể tiếp cận [12].

Với cơ chế phức tạp về chuyển hóa sắt trong bệnh lao nêu trên, việc điều trị thiếu máu trong lao là một lựa chọn thận trọng và cần cân nhắc nhiều yếu tố. Chế phẩm sắt đường uống có thể làm tăng lượng sắt tự do cũng như sắt gắn với transferrin trong huyết thanh, dẫn tới nguy cơ làm tăng khả năng phát triển và độc tính của vi khuẩn lao. Do đó chế phẩm sắt có thể không có hiệu quả như mong muốn [13].

V. KẾT LUẬN

1. Bệnh nhân lao phổi có tỷ lệ thiếu máu nặng ở nữ (14,81%) cao hơn nam (9,16%). Bệnh nhân lao phổi có tăng bạch cầu mono, tăng bạch cầu trung tính với tỷ lệ lần lượt là 76,58% và 37,97%;

2. Ở những bệnh nhân lao phổi có thiếu máu, hàm lượng sắt huyết thanh giảm tỷ lệ nghịch với tình trạng tăng số lượng bạch cầu, bạch cầu mono và số lượng tiểu cầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Viết Nhung (2015),** Hướng dẫn quản lý bệnh lao, Nhà Xuất bản Y học, Hà Nội.
2. **WHO (2019),** TB disease burden, Global tuberculosis report 201, 27-66.
3. **Isanaka S., Aboud S., Mugusi F. et al (2012),** Iron Status Predicts Treatment Failure and Mortality in Tuberculosis Patients: A Prospective Cohort Study from Dar es Salaam, Tanzania, PLoS ONE, Volume 7, Issue 5, e37350.
4. **Yaranal P.J., Umashankar T., Harish S.G. (2013).** Hematological Profile in Pulmonary Tuberculosis. International Journal of Health and Rehabilitation Sciences, Volume 2, Issue 1, 50-55.
5. **WHO (2011).** Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System, Geneva, (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1-5). (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf, accessed [date]).
6. **Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương, Phạm Quang Vinh và cộng sự (2013),** Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 209-228.
7. **Banerjee M., Chaudhary B.L. and Shukla S. (2015),** Hematological profile among pulmonary Tuberculosis patients in Tertiary care hospital, International Journal of Bioassays, 4(05), 3900-3902.
8. **Iqbal S., Ahmed U., Khan M.A. et al (2015),** Haematological parameters altered in Tuberculosis, Pak J Physiol, 11(1), 13–16.
9. **Bashir B.A., Abdallah S.A., and Mohamedani A.A. (2015),** Anemia among patients with pulmonary tuberculosis in port Sudan, International Journal of Recent Scientific Research, 6(5), 4128-4131.
10. Mekki S.A. (2000), Hematological abnormalities in patients with smear positive pulmonary tubserculosis, Degree of Clinical MD in Medicine, University of Khartoum-Sudan.
11. **Oliveira M.G., Delogo K.N., Oliveira H.M.M.G. (2014).** Anemia in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis. Journal Brasil Pneumology, 40(4), 403-410.
12. **Cassat J.E. and Skaar E.P. (2013).** Iron in Infection and Immunity, Cell Host & Microbe 13, Elsevier Inc. 509-519.
13. **Xu M., Kashanchi F., Foster A. et al (2010),** Hepcidin induces HIV-1 transcription inhibited by ferroportin, Retrovirology, 7:104

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM TẾ BÀO ĐỜM Ở BỆNH NHÂN COPD TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG TỪ NĂM 2017 ĐẾN NĂM 2018

Trần Thị Phương Thảo*, Võ Trọng Thành*, Phạm Thị Vượng*, Nguyễn Linh Phương*.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu sự thay đổi một số chỉ số huyết học và đặc điểm tế bào đờm ở bệnh nhân COPD điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ năm 2017-2018.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

31 bệnh nhân có chẩn đoán COPD được chỉ định làm xét nghiệm tế bào trong bệnh phẩm đờm điều trị tại khoa Bệnh phổi mãn tính của Bệnh viện Phổi Trung ương.

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang.

Kết quả: Nghiên cứu trên 31 bệnh nhân chúng tôi thấy rằng đa số bệnh nhân COPD đều có biểu hiện tăng số lượng bạch cầu (54,8%). Các thay đổi bất thường về chỉ số huyết học ở các bệnh nhân COPD là tỷ lệ bệnh nhân có tỷ lệ bạch cầu trung tính tăng chiếm 64.5%; tỷ lệ bệnh nhân có tỷ lệ bạch cầu ái toan tăng chiếm 30%. Trong tổng số bệnh nhân được xét nghiệm tế bào trong bệnh phẩm đờm phát hiện tỷ lệ đại thực bào trong đờm 61.3%; bạch cầu ái toan >2% trong đờm 41.9%; bạch cầu ái toan <2% trong đờm 58.1%.

Từ khóa: COPD, đờm, bạch cầu ái toan, đại thực bào.

SUMMARY

Objective: Study about changes of some hematological indexes and sputum cell characteristic in COPD patients have treatment at National Lung Hospital from 2017 to 2018.

Study subjects and method:

The number of 31 COPD patients will have permission to do the sputum cell test; patients are having treatment at Chronic lung disease Department, National Lung Hospital.

Retrospective study, Descriptive cross-sectional study.

Result: After the research on 31 patients, we see that almost COPD patients have increased the number of white blood cells (54.8%). Abnormal changes about hematological indexes in COPD patients are: the proportion of patients with increased neutrophil is 64,5%; the proportion of patients with increased eosinophils is 30%. In all patients have sputum cell test, we detect 61.3% macrophages in sputum samples, 41.9% > 2% eosinophil in sputum sample, 58.1% < 2% eosinophil in sputum sample.

Keyword: COPD, sputum, eosinophil, macrophage.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) được định nghĩa là tình trạng tắc nghẽn luồng khí thở (airflow obstruction) vẫn tồn tại sau khi sử dụng thuốc dãn phế quản, tỷ lệ FEV_1 (thể tích thở ra gắng sức trong một giây đầu) / FVC (dung tích sống gắng sức) sau sử dụng thuốc < 0,7. COPD tiến triển liên quan đến tình trạng đáp ứng viêm quá mức và mạn tính của đường thở, phổi đối với các hạt và khí độc [1] Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) là một vấn đề sức khoẻ toàn cầu với tỷ lệ ngày càng gia tăng ước

**Bệnh viện Phổi TW*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Phương Thảo
Email: thao.phuongtran118@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/7/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 12/10/2020

tính chiếm 5% toàn cầu. Đây là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 4 trên thế giới và dự kiến sẽ tăng lên hàng thứ 3 vào năm 2020 [1].

Mặc dù phản ứng viêm được xem là một đặc tính chính trong đợt cấp và corticoid đường toàn thân luôn được khuyến cáo sử dụng trong đợt cấp để khống chế tình trạng viêm này nhưng hầu như không có định nghĩa đợt cấp nào có đề cập đến tình trạng viêm. Tìm hiểu về cơ chế viêm sẽ giúp chúng ta hiểu được cơ chế bệnh học gây ra đợt cấp và đóng góp thông tin giúp hỗ trợ cho các bác sỹ lâm sàng đưa ra liệu trình điều trị tốt nhất cho người bệnh. Tuy nhiên thực tế việc thống kê và đánh giá sự thay đổi các chỉ số huyết học ở bệnh nhân COPD còn chưa có nhiều nghiên cứu đề cập đến. Thêm vào đó xét nghiệm tế bào học trong bệnh phẩm đờm là một xét nghiệm mới có khả năng đưa ra những gợi ý cho lâm sàng trong việc điều trị cho bệnh nhân COPD.

Vì vậy chúng tôi thực hiện "Nghiên cứu sự thay đổi một số chỉ số huyết học và đặc điểm tế bào đờm ở bệnh nhân COPD điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ năm 2017-2018" nhằm bước đầu đánh giá sự thay đổi của các chỉ số huyết học và tầm quan trọng của xét nghiệm tế bào trong bệnh phẩm đờm đối với các bệnh nhân COPD.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 31 bệnh nhân có chẩn đoán COPD từ năm 2017-2018 được chỉ định làm xét nghiệm Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm Tế bào học trong bệnh phẩm đờm tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả cắt ngang.

Phương pháp chọn mẫu: Bệnh nhân được chẩn đoán COPD điều trị tại Khoa Bệnh phổi mãn tính – Bệnh viện Phổi Trung ương.

Thời gian nghiên cứu: từ 01/01/2017 đến 31/12/2018.

Các phương tiện và vật liệu nghiên cứu:

Mẫu bệnh phẩm máu ngoại vi và tủy xương.

Phần mềm xử lý trên SPSS.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm về tuổi và giới của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm phân bố tuổi và giới tính

Tuổi	Giá trị trung bình		63 ±14.76
	Tuổi cao nhất		88
	Tuổi thấp nhất		37
Giới	Nam	Số lượng BN	21
		%	67.7
	Nữ	Số lượng BN	10
		%	32.3

Nhận xét: 31 bệnh nhân trong nghiên cứu có tuổi trung bình là 63±14.76 cao nhất 88 tuổi, thấp nhất 37 tuổi. Bệnh nhân nam chiếm đa số với tỷ lệ 67.7%.

Đánh giá các chỉ số máu ngoại vi của nhóm bệnh nhân

Bảng 2: Giá trị trung bình các chỉ số máu ngoại vi

Chỉ số	Giá trị trung bình	Min	Max
WBC (G/L)	11.14 ± 3.54	5.67	18.14
NEU (%)	62.53± 15.43	40.0	92.1
LYM (%)	22.04 ± 10.42	3.6	43.2
EOS (%)	2,83±4,13	0.0	24.1
RBC (M/µl)	4.56 ± 0.51	3.7	5.8
HGB (g/dl)	13.47 ± 1.48	10.8	17.2
PLT (G/L)	268± 73.9	131	418

Nhận xét: Số lượng bạch cầu tăng so với giá trị tham chiếu. Tỷ lệ bạch cầu trung tính và bạch cầu ái toan tăng.

Bảng 3: Phân loại bạch cầu nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bạch cầu		Số lượng BN	Tỷ lệ %
WBC (G/L)	< 10 G/l	14	45.2
	≥ 10 G/l	17	54.8
NEU (%)	< 75%	11	35.5
	≥ 75%	20	64.5
EOS (%)	<7%	21	70
	≥ 7%	10	30

Nhận xét: Bệnh nhân COPD có số lượng bạch cầu tăng chiếm 54.8%; tỷ lệ BN có tỷ lệ bạch cầu trung tính tăng chiếm 64.5%, tỷ lệ BN có tỷ lệ bạch cầu ái toan tăng chiếm 30%.

Đánh giá tỷ lệ thành phần tế bào trong bệnh phẩm đờm

Bảng 4: Sự thay đổi các chỉ số trong bệnh phẩm đờm

Chỉ số		Số lượng BN	%
Đại thực bào (%)	Không phát hiện	12	38.7
	Có phát hiện	19	61.3
Bạch cầu ái toan	<2%	18	58.1
	>2%	13	41.9

Nhận xét: Các thành phần tế bào trong bệnh phẩm đờm: tỷ lệ phát hiện đại thực bào 61.3%; bạch cầu ái toan > 2% là 41.9%; bạch cầu ái toan < 2% là 58.1%.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm về tuổi và giới

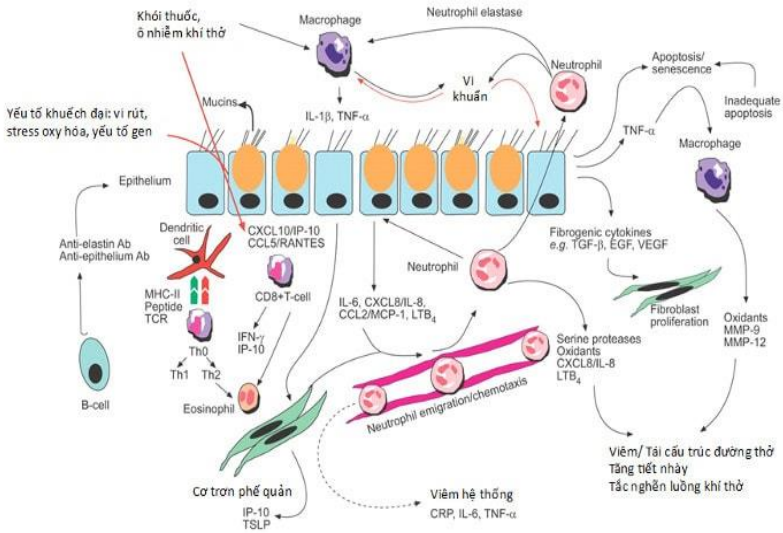
Theo bảng 1 chúng tôi nhận thấy độ tuổi trung bình của các bệnh nhân là 63 tuổi trong đó bệnh nhân có độ tuổi thấp nhất là 37 và cao nhất là 88. Điều này là tương đồng với nhiều nghiên cứu trước đó: kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Hồi (2018)[2], tương đương với kết quả của tác giả Nguyễn Thị Thủy (2015)[3]. Các nghiên cứu này đều cho thấy COPD thường gặp ở những người cao tuổi do tăng tỉ lệ các bệnh tim mạch, cơ xương khớp, suy giảm chức năng thông khí nặng nề, suy giảm miễn dịch tăng nguy cơ nhiễm trùng. Ngoài ra điều kiện kinh tế khó khăn, sống phụ thuộc vào

gia đình do mất sức lao động dẫn đến việc quản lý và điều trị COPD ở những bệnh nhân cao tuổi rất khó khăn.

31 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu có 67.7% bệnh nhân là nam và 32.3% bệnh nhân là nữ. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân mắc COPD ở nam cao hơn ở nữ. Tỷ lệ này là tương đồng với nhiều nghiên cứu khác về COPD: PGS.TS Nhung Nguyen Viet (2015) thực hiện một nghiên cứu cắt ngang trên 1.506 người không hút thuốc từ 40 tuổi trở lên ở Việt Nam và Indonesia cho thấy tỷ lệ mắc BPTNMT là 6,9% trong đó nam mắc 12,9% và nữ mắc 4,4%. Tỷ lệ mắc tại Việt Nam là 8,1%; Indonesia là 6,3%[4]. ThS.Bs Hoàng Thị Lâm nghiên cứu tỷ lệ mắc BPTNMT ở Hoàn Kiếm và Ba Vì, Hà Nội cho thấy tỷ lệ mắc COPD ở người từ 23 đến 72 tuổi chiếm 7,1% (nam 10,9%; nữ 3,9%) tỷ lệ mắc bệnh tăng theo tuổi, có hút thuốc [5] Nguyên nhân có thể do nam giới thường có thể do thói quen hút thuốc lá và thường xuyên làm việc tiếp xúc với các loại hạt bụi nghề nghiệp ảnh hưởng tới sức khỏe.

Đặc điểm về các chỉ số huyết học

Từ kết quả ở bảng 3 ta thấy các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có đến 54.8% tăng số lượng bạch cầu, tăng tỷ lệ bạch cầu trung tính tăng chiếm 64.5%, tổng tỷ lệ bạch cầu ái toan chiếm 30%. Kết quả này tương đồng với với nghiên cứu của tác giả Phạm Văn An(2017) [6] và Nguyễn Thanh Hiếu (2018)[7]. Điều này được giải thích do cơ chế viêm mạn tính trong COPD. Đây là đặc tính phản ứng của cơ thể biểu hiện bằng sự tập trung của nhiều loại tế bào, gồm neutrophils, macrophages, B-cells, nang lympho (lymphoid aggregates) và CD8+ T-cells, nhất là ở khu vực đường thở nhỏ. Cùng với hiện tượng này, sự tương tác giữa các tế bào, thành phần tế bào dưới tác động của khói thuốc, nhiễm trùng và các sản phẩm từ sự phá hủy cấu trúc đã tạo ra các cơ chế phức tạp duy trì và phát triển tình trạng viêm mà cho đến nay còn nhiều điều chúng ta chưa hiểu rõ[8].



Hình 1. *Sơ đồ tóm tắt phản ứng viêm và tương tác tế bào khi có tiếp xúc với thuốc lá mạn tính để hình thành tình trạng viêm mạn tính trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).*

Hoạt hóa các bạch cầu trung tính, đại thực bào, các tế bào biểu mô, tế bào đuôi gai, tế bào T, tế bào B, các nguyên bào sợi và tế bào cơ trơn đường thở dẫn đến giải phóng các cytokine, chemokine và protease. Khuếch đại tín hiệu là rất quan trọng trong việc làm tăng các phản ứng viêm làm nền tảng bệnh học cho COPD. Viết tắt: ab: antibody; Th: T-helper cell; MHC: major histocompatibility complex; TCR: T-cell receptor; CXCL: CXC chemokine ligand; IP: interferon (IFN)-c-inducible protein; CCL: CC chemokine ligand; RANTES: regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; IL: interleukin; TNF: tumour necrosis factor; MCP: monocyte chemotactic protein; LT: leukotriene; CRP: C-reactive protein; TGF: transforming growth factor; EGF: epidermal growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor; MMP: matrix metalloproteinase (Nguồn: K.F. Chung et al. Eur Respir J 2008; 31: 1334–1356).

Đánh giá các chỉ số trong bệnh phẩm đờm ở bệnh nhân COPD

Sau khi tổng hợp kết quả xét nghiệm tế bào trong bệnh phẩm đờm của 31 bệnh nhân COPD trong bảng 4 chúng ta bước đầu thấy rõ tỷ lệ đại thực bào 61.3%; bạch cầu ái toan >2% là 41.9%; bạch cầu ái toan < 2% là 58.1%.

Đầu tiên đại thực bào cũng là tế bào có mặt nhiều hơn trên đường thở bệnh nhân COPD giống như BCĐNTT và khi hoạt hóa, tế bào này cũng giải phóng các men tiêu hủy protein (như matrix metalloproteinases, cathepsins và collagenases) làm mất cấu trúc khung gian bào của nhu mô phổi. Với chức năng là một cơ quan mở, đường thở luôn có sẵn những cơ chế bảo vệ bẩm sinh hay thu được nhằm bảo vệ sự toàn vẹn về hình thái và chức năng trước các tác động thường xuyên của rất nhiều yếu tố từ môi trường trong đó có chức năng thực bào của các đại thực bào. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu của Frankenberger M năm 2004 và Vernooy JH năm 2004[9].

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng trong bệnh phẩm đờm của các bệnh nhân COPD có tỷ lệ xuất hiện bạch cầu ái toan >2% là 41.9%; bạch cầu ái toan <2% là 58% . Điều này tương đồng với nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy có khoảng 40% bệnh nhân COPD, nhất là những trường hợp có tắc nghẽn đường thở nặng, có biểu hiện tăng tỷ lệ BCAT trong đờm. Năm 2011, Liesker chứng minh rằng bệnh nhân COPD có BCAT tăng > 2% sẽ tăng nguy cơ đợt cấp nếu không điều trị ICS so với nhóm không tăng BCAT[6]. Tương tự như vậy, số lượng bạch cầu ái toan đờm tăng lên trong hàng loạt các đợt cấp của COPD và điều trị bằng corticosteroid theo số lượng bạch cầu ái toan làm giảm đáng kể tình trạng trầm trọng của bệnh [10]

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 31 bệnh nhân COPD tại Bệnh viện Phổi Trung ương chúng tôi thấy rằng tỷ lệ tăng số lượng bạch cầu 54.8%; tăng tỷ lệ bạch cầu trung tính 64.5 %; tăng bạch cầu ái toan 30%. Các thành phần tế bào trong bệnh phẩm đờm: tỷ lệ đại thực bào 61.3%; bạch cầu ái toan >2% là 41.9%; bạch cầu ái toan <2% là 58.1%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD,** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: http://goldcopd.org
2. **Nguyễn Thanh Hồi (2013)** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xquang phổi và kết quả khí máu của bệnh nhân có đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính điều trị tại trung tâm Hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai , tạp chí Lao và bệnh phổi số 15, tr45- 47
3. **Nguyễn Thị Thủy (2015),** Nghiên cứu đặc điểm loãng xương ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại đơn vị quản lý bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y khoa, Trường đại học y Hà Nội.
4. **Nhung Nguyen Viet, Faisal Yunus, et al (2015),** "The prevalence and patient characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers in Vietnam and Indonesia: An observational survey", Respirology 2015; 20: 602-611.
5. **Hoàng Thị Lâm, Nguyễn Văn Tường (2014),** "Thực trạng bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) trên địa bàn Hà Nội giai đoạn 2009-2010", Tạp chí Y học dự phòng 2014, Tập XXIV, Số 10 (159), Hà Nội, tr. 77-82.
6. **Phạm Văn An (2017),** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có đái tháo đường, Luận văn bác sỹ nội trú, Đại học Y Hà Nội
7. **TS Nguyễn Thanh Hiếu (2018)** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố tiên lượng điều trị đợt cấp COPD, Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội
8. **Barnes PJ.** Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):16-27.
9. **Frankenberger M, Menzel M, Betz R, et al.** Characterization of a population of small macrophages in induced sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy volunteers. Clin Exp Immunol. 2004;138(3):507-516. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02637.x.
10. **K.F. Chung and I.M. Adcock.** Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. Eur Respir J 2008; 31: 1334–1356

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH BỆNH NHÂN U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẠI HẠCH

Hoàng Văn Phóng*, Nguyễn Trường Giang*

TÓM TẮT

U lympho không Hodgkin là một trong mười loại ung thư phổ biến ở Việt Nam và nhiều nước khác trên thế giới, đứng hàng thứ 5 về tỷ lệ mắc bệnh và thứ 6 về tỷ lệ tử vong sau ung thư phổi, vú, gan, dạ dày, đại trực tràng. Tại Mỹ, năm 2008 có khoảng 66.000 ca mới mắc/năm. Theo thống kê tại viện K trong 10 năm từ 1979-1988 có 1.568 ca mới mắc, chiếm 7,6%, xếp hàng thứ 5 trong tổng số các bệnh ung thư.

Mục tiêu: Nhận xét đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch U lympho không Hodgkin tại hạch, tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng.

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán u lympho không Hodgkin tại hạch, tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng, thời gian từ tháng 1/2015 đến 9/2019.

Phương pháp nghiên cứu: phương pháp mô tả cắt ngang.

Kết quả nghiên cứu: Vị trí tổn thương tại hạch hay gặp nhất là hạch cổ (80,8%), theo xếp loại WF, dạng tổn thương hay gặp nhất WF7 (chiếm 54,0%), theo xếp loại WHO 2008; trong nhóm U lympho tế bào B thì U lympho tế bào B lớn lan tỏa chiếm tỷ lệ cao nhất (80,2%); trong nhóm tế bào T, U lympho tế bào T ngoại vi chiếm tỷ lệ cao nhất 40,0%, U lympho tế bào lớn kém biệt hóa (33,4%).

Từ khóa: U lympho không Hodgkin, U lympho tế bào B, U lympho tế bào T.

SUMMARY

Non Hodgkin's lymphoma is one of the ten most common cancers in Vietnam and in many other countries, ranking fifth in morbidity and sixth in mortality after lung, liver, stomach, colorectal cancer. In the United States, in 2008 there were about 66,000 new cases. According to the statistics of the Vietnam National Cancer hospital for the 10 years from 1979 to 1988, there were 1568 new cases, accounting for 7.6%, ranking fifth in total cancer.

Objectives: To characterize histopathological and immunohistochemical characteristics of non-Hodgkin lymphoma at the Hai Phong Vietnames-Czech friendship Hospital.

Study subjects: Patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma in the lymph nodes at the Hai Phong Vietnames - Czech friendship Hospital, from 1/2015 to 9/2018.

Study method: Descriptive method described through cross-sectional survey.

Results of the study: The most common nodal lesions were nodal metastasis (80.8%), WF7 (54,0%), the WHO clasification in 2008, in B-cell lymphoma, the Diffuse large B-cell lymphoma occurred in 80.2% of the patients. In T-cell subtype, peripheral T-cell lymphoma accounted for the highest rate of 40,0%, major cell differentiation (33.4%).

Keywords: Non Hodgkin's lymphoma, B cell lymphoma, T cell lymphoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin (ULKH) là một trong mười loại ung thư phổ biến ở Việt Nam và nhiều nước trên thế giới, đứng thứ 5 về tỷ lệ mắc bệnh và thứ 6 về tỷ lệ tử vong

**Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Văn Phóng
Email: phongkhaduy@yahoo.com
Ngày nhận bài: 07/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 12/10/2020

sau ung thư phổi, vú, gan, dạ dày, trực tràng. Tại Mỹ, năm 2008 có khoảng…. ca mới mắc/năm. Theo thống kê tại viện K trong 10 năm từ 1979-1988 có 1.568 ca mới mắc, chiếm 7,6%, xếp hạng thứ 5 trong tổng số các bệnh ung thư. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: *"Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch bệnh nhân u lympho không Hodgkin tại hạch, tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng"* với mục tiêu: Nhận xét đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch U lympho không Hodgkin tại hạch tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm, thời gian, đối tượng nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng

- Đối tượng nghiên cứu: Gồm 156 bệnh nhân được chẩn đoán U lympho không Hodgkin tại hạch tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng, thời gian từ tháng 1/2015 đến 9/2019.

- Thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 1/2015 đến 9/2019.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang.

2.2.2. Kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu

Bệnh nhân được sinh thiết hạch.

Mẫu bệnh phẩm được xử lý và phân tích kết quả tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu, khoa giải phẫu bệnh lý Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp và Khoa tế bào học Bệnh viện K Trung ương, được chẩn đoán xác định u lympho không Hodgkin.

Thu thập các thông số theo mẫu nghiên cứu gồm: Đặc điểm tuổi, giới; Vị trí tổn thương; Xếp loại theo WF; Xếp loại theo WHO 2008;

*Mô bệnh học: Mảnh sinh thiết hạch được cắt, nhuộm theo phương pháp Hematoxylin Eosin.

*Hóa mô miễn dịch: Sử dụng các kháng thể đơn dòng theo quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu và khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng.

Panel 1: là panel tối thiểu áp dụng cho tất cả các trường hợp ULKH nhằm phân loại bản chất của tế bào. Bao gồm: LCA, CD20, CD79a, CD43, CD3.

Panel 2: dựa vào kết quả panel 1 và hình thái tế bào để chỉ định các marker tiếp theo giúp phân loại thể bệnh theo phân loại của WHO 2008.

2.2.3. Xử lý số liệu. Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

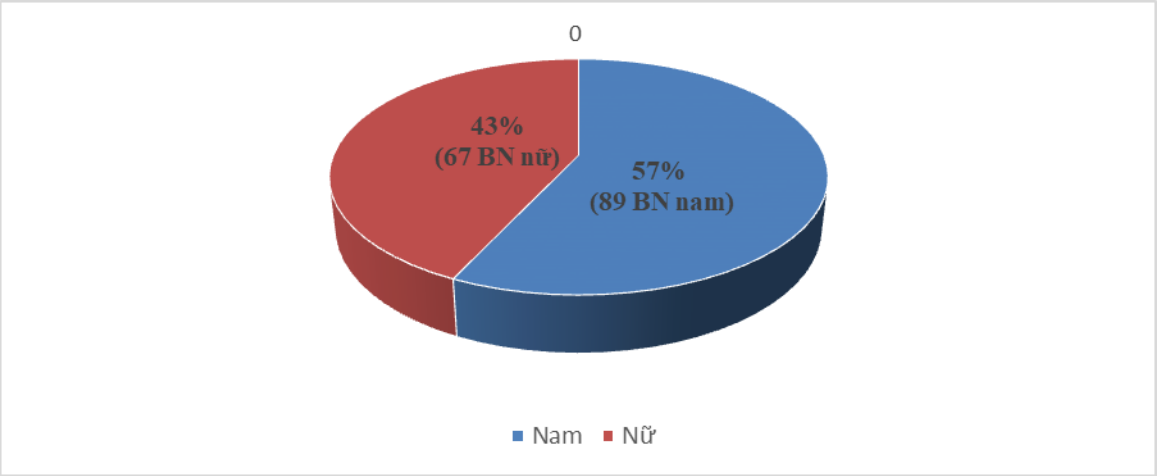
Kết quả phân bố theo vị trí sinh thiết hạch tổn thương cho thấy vùng hạch cổ chiếm tỷ lệ nhiều nhất (82,1%); tiếp theo là hạch bẹn chiếm 10,5%; hạch nách chiếm 5,1%; hạch ổ bụng chiếm 2,3%.

Bảng 3.1. *Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi*

Nhóm tuổi	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<18	6	3,8
18-40	31	19,9
41-60	65	41,7

>60	54	34,6
Tổng số	**156**	**100**

Kết quả bảng trên cho thấy có 3,8% bệnh nhân dưới 18 tuổi; 19,9% bệnh nhân từ 18-40 tuổi; 41,7% bệnh nhân có độ tuổi 41-60 và 34,6% bệnh nhân trên 60 tuổi.

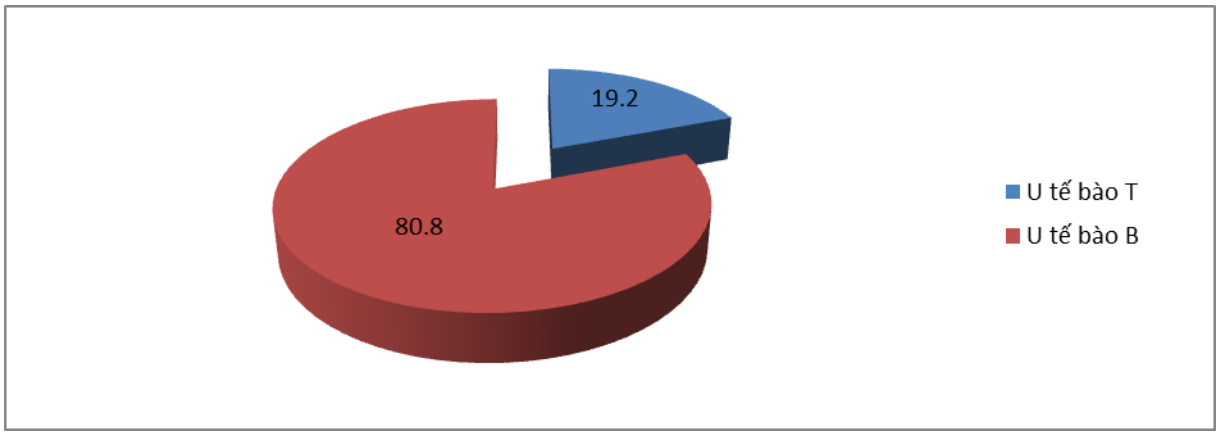


***Biểu đồ 1**: Phân bố bệnh nhân theo giới tính (nam/nữ = 1,33)*

***Bảng 3.2.** Phân bố bệnh nhân theo WF*

	WF1	**WF2**	**WF3**	**WF4**	**WF5**	**WF6**	**WF7**	**WF8**	**WF9**	**Tổng**
n	4	2	7	6	8	35	84	7	3	**156**
%	2,5	1,3	4,5	3,8	5,1	**22,4**	**54,0**	4,5	1,9	**100**

Theo xếp loại của Working Fomulation, dạng tổn thương hay gặp nhất là WF7 (chiếm 54%), sau đó là WF6 (chiếm 22,4%), các loại khác chiếm tỷ lệ thấp.



Biểu đồ 3.2. Phân bố ULKH theo nguồn gốc tế bào

Trong số 156 bệnh nhân nghiên cứu, phần lớn là U lympho tế bào B có 126 bệnh nhân chiếm 80,8%, U lympho tế bào T có 30 bệnh nhân chiếm 19,2%.

Bảng 3.3. *Phân bố vị trí tổn thương theo nguồn gốc tế bào*

Vị trí hạch tổn thương	Tế bào B		Tế bào T		Tỷ lệ chung	
	n	%	n	%	n	%
Hạch cổ	102	80,9	24	80,0	126	80,8
Hạch bẹn	13	10,3	4	13,4	17	10,9
Hạch nách	7	5,6	1	3,3	8	5,1
Hạch ổ bụng	4	3,2	1	3,3	5	3,2
Cộng	**126**	**100,0**	**30**	**100,0**	**156**	**100,0**

Kết quả phân bố theo vị trí sinh thiết hạch tổn thương cho thấy vùng hạch cổ chiếm tỷ lệ nhiều nhất (80,8%); tiếp theo là hạch bẹn chiếm 10,9%; hạch nách chiếm 5,1%; hạch ổ bụng chiếm 3,2%.

Bảng 3.4. *Đối chiếu độ ác tính theo phân loại WF với nguồn gốc tế bào*

Phân độ ác tính theo WF	Tế bào B (n=126)		Tế bào T (n=30)		p
	n	%	n	%	
Độ ác tính thấp	15	**11,9**	2	6,7	p<0,05
Độ ác tính trung bình	109	86,5	21	70,0	p<0,05
Độ ác tính cao	2	1,6	7	**23,3**	P<0,01
Cộng	**126**	**100,0**	**30**	**100,0**	

Theo phân loại của Working Formulation độ ác tính trung bình và thấp chủ yếu nhóm tế bào B. Còn độ ác tính cao ở nhóm bệnh tế bào T cao hơn.

Bảng 3.5. *Phân bố bệnh nhân theo WHO 2008*

Tế bào	Thể bệnh	SL	%
Tế bào B	U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL)	101	**80,2**
	U lympho thể nang	14	11,1
	U lympho tế bào nang (tế bào mantle)	4	3,1
	U lympho tế bào nhỏ (SLL)	3	2,4
	U lympho lymphoplasmacytic	1	0,8
	U lympho vùng rìa	2	1,6
	U lympho Burkitt	1	0,8
Tổng số		**126**	**100,0**
Tế bào T	U lympho/ Leukemia tế bào T ở người lớn	1	3,3
	U lympho tế bào T ngoại vi	12	**40,0**
	U lympho nguyên bào miễn dịch mạch	6	20,0
	U lympho tế bào lớn kém biệt hóa	`10	33,4
	U lympho tế bào NK non	1	3,3
Tổng số		**30**	**100,0**

- Nhóm tế bào B, thể u lympho tế bào B lớn lan tỏa chiếm tỷ lệ cao nhất (80,2%).
- Nhóm tế bào T, U lympho tế bào T ngoại vi chiếm tỷ lệ cao nhất 40,0%.

Bảng 3.6. *Đặc điểm hóa mô miễn dịch của các thể bệnh theo WHO 2008*

Thể bệnh	n	Dấu ấn thường gặp
U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL)	101	CD20 (98/101), CD79a (82/101), BCL2 (51/101)
U lympho thể nang (FL)	14	CD20 (14/14), CD79a (10/14), CD10 (11/14), BCL2 (12/14)
U lympho tế bào áo nang (tế bào mantle)	4	CD20 (3/4), CD79a (3/4), CD5 (3/4), BCL2 (2/4), Cyclin D1 (3/4)
U lympho tế bào nhỏ (SLL)	3	CD20 (3/3), CD79a (1/3), CD5 (2/3),
U lympho vùng rìa	1	CD20 (1/1), CD79a (1/1)
U lympho/ lơ xê mi tế bào T ở người lớn	2	CD3 (1/2), CD45RO (2/2)
U lympho tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu	12	CD3 (10/12), CD45RO (9/12)
U lympho T nguyên bào miễn dịch mạch	6	CD3 (5/6), CD45RO (6/6)
U lympho tế bào lớn kém biệt hóa	10	CD3 (6/10), CD45RO (6/10), CD30 (10/10), ALK (8/10)

- Các thể ULKH tế bào B có kháng nguyên đặc trưng là CD20 và CD79a gặp ở hầu hết các thể bệnh, ngoài ra: U lympho thể nang có BCL2 dương tính 12/14 trường hợp, CD10 dương tính 11/14 trường hợp; còn U lympho tế bào nang có CD5 dương tính 3/4 trường hợp và Cyclin D1 dương tính 3/4 trường hợp; U lympho tế bào nhỏ có CD5 dương tính 2/3 trường hợp.

- Các thể ULKH tế bào T có CD3; CD45RO đặc trưng. Trong đó: U lympho tế bào lớn kém biệt hóa có 100% các trường hợp dương tính với CD30, ALK dương tính 8/10 trường hợp, 4 trường hợp CD3 âm tính.

IV. BÀN LUẬN

Trong 156 bệnh nhân nghiên cứu, tuổi trung bình là 52,1. Bệnh nhân có độ tuổi 41-60 chiếm 41,7% và bệnh nhân có độ tuổi trên 60 chiếm 34,6%. Kết quả của chúng tôi tương tự như các tác giả khác, ULKH gặp ở hai giới với tỷ lệ nam mắc cao hơn ở nữ giới. Theo Nguyễn Bá Đức, Đỗ Trung Phấn (2005), tỷ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn ở nữ (nam:nữ = 2:1) [1]. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,33/1, tương tự như Vũ Quang Toản [2].

U lympho không Hodgkin là nhóm bệnh ung thư phát sinh từ các cơ quan lympho tại hạch hoặc ngoài hạch. Theo nghiên cứu của Nguyễn Tuyết Mai nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u lympho ác tính không Hodgkin, từ năm 2007 đến 2011 tại bệnh viên K cho thấy các tổn thương tại hạch chiếm 89,1%, trong đó hạch vùng đầu cổ (60%), hạch bẹn (18,2%), hạch nách (14,5%) và hạch ổ bụng (34,5%)[4]. Trong nghiên cứu này, so với các tác giả khác chúng tôi

nhận thấy kết quả tổn thương tại hạch vùng đầu cổ chiếm tỷ lệ cao hơn là 80,8%, trong khi đó hạch ổ bụng thấp hơn nhiều là 3,2% được thể hiện ở bảng 3.3.

Trong 156 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ WF7 và WF6 chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 54,0% và 22,4% được trình bày ở bảng 3.2.

Độ ác tính phân loại theo WF với nguồn gốc tế bào được trình bày ở bảng 3.4. Nhóm có độ ác tính trung bình chiếm tỉ lệ cao nhất ở tế bào B là 86,5%, ở tế bào T là 70%. Tuy nhiên, tỷ lệ này thấp hơn Bạch Quốc Khánh (92,5%) [3] và cao hơn so với Trần Thanh Tùng (59%) [6].

Hiện nay, với sự phát triển của miễn dịch học, xếp loại của WHO 2008 dần được áp dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng ở Việt Nam. Theo nghiên cứu của chúng tôi về nguồn gốc tế bào, ULKH tế bào B chiếm tỷ lệ cao hơn (80,8%) so với tế bào T (19,2%) được biểu hiện ở biểu đồ 3.2 . Kết quả của chúng tôi cao hơn so với một số tác giả trong nước như Đỗ Trung Phấn (2005) là 77,1% [1], Lê Đình Roanh, Nguyễn Phi Hùng và CS (2003) là 75,6% [5].

Phân bố tổn thương theo nguồn gốc tế bào trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: tế bào B, tại hạch cổ tỷ lệ là 80,9%, hạch bẹn tỷ lệ là 10,3%, hạch nách tỷ lệ là 5,6% và tại hạch ổ bụng tỷ lệ là 3,2%. Tế bào T, tại hạch cổ tỷ lệ là 80,0%, hạch bẹn tỷ lệ là 13,4%, hạch nách tỷ lệ là 3,3% và tại hạch ổ bụng tỷ lệ là 3,3% được trình bày ở bảng 3.5. Như vậy, ở các vị trí hạch khác nhau thì tỷ lệ theo nguồn gốc tế bào B chiếm từ 80,9% đến 3,2% và tế bào T từ 80,0% đến 3,3%. Kết quả của chúng tôi không có sự khác biệt với các tác giả khác trong và ngoài nước không có sự khác biệt [3],[5],[8].

Qua bảng 3.5. cho ta thấy, trong nhóm ULKH tế bào B, U lympho tế bào lớn lan tỏa chiếm 80,2%, tỷ lệ các thể bệnh còn lại trong nghiên cứu lần lượt là: U lympho thể nang 11,1%, U lympho tế bào mantle 3,1%, U lympho tế bào nhỏ 2,4%, U lympho vùng rìa 1,6%. Tỷ lệ này thay đổi theo các nghiên cứu khác nhau: Nguyễn Bá Đức, Đỗ Trung Phấn (2005) cho thấy: U lympho tế bào lớn lan tỏa 37,9%, U lympho thể nang 22,9%, U lympho tế bào nhỏ 7,1%. Theo Trần Thanh Tùng (2007) cho thấy u lympho tế bào B lớn lan tỏa chiếm 85% [6].

Cũng ở bảng 3.5 cho thấy, trong nhóm ULKH tế bào T, tỷ lệ các thể bệnh trong nghiên cứu có sự thay đổi: U lympho/ Leukemia tế bào T ở người lớn là 3,3%; U lympho tế bào T ngoại vi 40%; U lympho nguyên bào miễn dịch mạch là 20%; U lympho tế bào lớn kém biệt hóa là 33,4% và U lympho tế bào NK non là 3,3%. Kết quả này so với một số tác giả thấy: Theo Đỗ Trung Phấn (2005) và một số nghiên cứu tại Trung Quốc, Hàn Quốc, Canada, ULKH tế bào T ngoại vi chiếm tỷ lệ cao nhất, khoảng 40%. Theo Lê Đình Doanh (2004) lại nhận thấy ULKH tế bào T lớn kém biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất (46,8%) [5]. Savage và CS (2004) [9] khi nghiên cứu trên 199 trường hợp U lympho T ngoại vi ở Canada thấy, phân type u lympho T ngoại vi chiếm tỷ lệ 59%, U lympho tế bào lớn kém biệt hóa chiếm 17% và u lympho tế bào T/NK ngoài hạch ở mũi và típ mũi là %. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ u lympho tế bào T ngoại vi chiếm 39,2%; sau đó là u lympho tế

bào lớn kém biệt hóa chiếm 31,4%; U lympho nguyên bào miễn dịch mạch chiếm tỷ lệ 21,6%. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của chúng tôi chỉ khu trú đối với lympho tại hạch, trong khi nghiên cứu của các tác giả đó nghiên cứu u lympho ngoài hạch mà có tỷ lệ khá cao các lympho T gặp ở vị trí ngoài hạch.

Ngày nay hóa mô miễn dịch đã trở thành 1 phương pháp hiện đại, rất hữu hiệu và không thể thiếu cho các nhà giải phẫu bệnh học trong công tác chẩn đoán bệnh đặc biệt là các u ác tính ở mức độ phân tử. Có thể nói việc tìm ra và áp dụng phương pháp này là bước đột phá trong việc chẩn đoán các bệnh ung bướu của thế giới vào cuối thế kỉ 20 và đầu thế kỉ 21 này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.6 cho thấy, kết quả hóa mô miễn dịch trong các thể bệnh u lympho tế bào B, dấu ấn CD20 dương tính ở hầu hết các thể bệnh. Các u lympho tế bào T hầu hết dương tính với dấu ấn CD3 và CD45RO. Với u lympho tế bào lớn kém biệt hóa có CD30 dương tính ở cả 10/10 trường hợp ALK dương tính ở 8/10 trường hợp. Kết quả này so với các nghiên cứu khác như của Zukerberg và CS [10] về sự bộc lộ của các kháng nguyên CD5, CD10, CD23 và CD43 trên 56 trường hợp u lympho tế bào B lan tỏa độ ác tính thấp thấy có sự khác nhau ở 4 phân nhóm u lympho. CD5+ CD10- CD23+ CD43+: biểu hiện ở lơ xê mi kinh dòng lympho/ u lympho tế bào nhỏ; CD5+ CD10-/+ CD23- CD43+: U lympho tâm bào (u lympho áo nang); CD5- CD10+/- CD23-/+ CD43-: U lympho tâm bào/ nguyên tâm bào; CD5- CD10- CD23-/+ CD43-/+: U lympho vùng rìa ngoài hạch/ tại hạch.

Tế bào u khi được xác định thuộc về dòng tế bào T khi dương tính với các dấu ấn chung tế bào T: CD3, CD5, CD43, CD45RO và không đồng bộc lộ dấu ấn chung tế bào B. Các phân type u lympho T được phân nhỏ theo hình thái tế bào và cấu trúc mô bệnh học. Kết quả nghiên cứu của Picker và CS[11] cho thấy, tỷ lệ mất bộc lộ một dấu ấn chung tế bào T là 33%, tỷ lệ mất bộc lộ 2 dấu ấn chung là 24% và mất bộc lộ 3 dấu ấn là 17%. Tỷ lệ u lympho tế bào T mất từ 1 dấu ấn chung trở lên là 76%. Các U lympho nguyên bào lympho có tỷ lệ mất bộc lộ dấu ấn chung tế bào T là 26%.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 156 trường hợp U lympho không Hodgkin tại hạch tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Vị trí tổn thương tại hạch hay gặp nhất là hạch cổ (80,8%).

- Theo xếp loại WF, dạng tổn thương hay gặp nhất WF7 (chiếm 54,0%).

- Theo xếp loại WHO 2008, trong nhóm u lympho tế bào B thì u lympho tế bào B lớn lan tỏa chiếm tỷ lệ cao nhất (80,2%). Trong nhóm tế bào T, u lympho tế bào T ngoại vi chiếm tỉ lệ cao nhất 40,0%, u lympho tế bào lớn kém biệt hóa (33,4%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Bá Đức, Đỗ Trung Phấn (2005),** Ứng dụng các tiến bộ khoa học kỹ thuật nâng cao chất lượng chẩn đoán, phân loại và điều trị bệnh Lơ-xê-mi cấp dòng lympho và bệnh u lympho Hodgkin, Báo cáo kết quả nghiên cứu cấp nhà nước, Trường đại học Y Hà Nội, Tr 82-100.

2. **Vũ Quang Toản (2006),** Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị bệnh u lympho ác tính không Hodgkin nguyên phát ngoài hạch vùng đầu cổ tại bệnh viện K từ 2000-2005, Luận văn thạc sỹ y học, trường đại học Y Hà Nội.
3. **Bạch Quốc Khánh, Mai Lan, Nguyễn Hà Thanh, Trần Thị Minh Hương, Võ Thanh Bình, Nguyễn Anh Trí (2008),** Nhận xét về kết quả chẩn đoán và điều trị u lympho ác tính không Hodgkin, Tạp chí y học thực hành, Số 2-3/2008.
4. **Nguyễn Tuyết Mai,** Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố tiên lượng bệnh u lympho ác tính không Hodgkin tại viện K, 2007-2011.
5. **Lê Đình Roanh, Nguyễn Phi Hùng và CS (2003):** U lympho ác tính không Hodgkin; Kiểu hình miễn dịch và áp dụng phân loại mô học của WHO 2001. Tạp chí Y học; 489:291295.
6. **Trần Thanh Tùng, Phan Bích Liên, Trần Bồi Duy, và cộng sự (2008),** Chẩn đoán và điều trị bệnh Lymphoma không Hodgkin tại bệnh viện Chợ Rẫy từ 1/2006 – 12/2007, Tạp chí Y học Việt Nam, số 2, tr. 107-111.
7. **Grace Shalmon, The 10th Asia Pacific IAP Congress (Bali – Indonesia 2017),** Follicular Lymphoma in the department of anatomical pathology faculty of medica universitas Indonesia 2012-2014: Histology and Immunoprofile.
8. **Sietse M.Aukema (2011),** Double hit B-cell Lymphomas. Blood, 2/2011, Volume 117, number 8.
9. **Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connor JM. (2004).** Characterization of peripheral Tcell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification…
10. **Zukerberg LR, Medeiros LJ, Ferry JK, Harris NL (1993),** Diffuse low-grade B-cell lymphomas. Four clinically distinct subtype defined by a combination of morphologic and immunophenotypic features…
11. **Picker L.J, Weiss L.M, Medeiros L.J, Wood G.S, Warke R.a (1987),** Immunophenotypic Criteria for the diagnostic of non-Hodgkin lymphoma. America Jounal of Pathology, Vol.128, No.1: 180-202.

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ GẠN BẠCH CẦU Ở BỆNH NHÂN LƠ-XÊ-MI CÓ SỐ LƯỢNG BẠCH CẦU CAO

Hoàng Văn Phóng*, Nguyễn Ngọc Anh*, Nguyễn Thị Thu Trang*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Số lượng bạch cầu (SLBC) cao thường gặp trong bệnh lơ-xê-mi (LXM), có thể gây biến chứng tắc mạch. **Mục tiêu:** Nghiên cứu hiệu quả phương pháp gạn bạch cầu thông qua sự thay đổi SLBC, một số chỉ số tế bào sinh hóa máu trên bệnh nhân LXM. **Đối tượng và phương pháp:** 112 bệnh nhân AML, ALL và CML có SLBC cao điều trị bằng gạn bạch cầu tại khoa điều trị Bệnh máu, Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng Hải Phòng từ 7/2017 – 3/2019. Nghiên cứu mô tả, can thiệp lâm sàng. **Kết quả:** (1) Tỷ lệ gặp các dấu hiệu ứ trệ bạch cầu ở mức độ bạch cầu tăng cao trên 300G/l: đau đầu/chóng mặt/tê bì chân tay: 38,0%; giảm thị lực/thính lực: 2,0%; đau lách/nhồi máu lách: 12,0%; tắc tĩnh mạch dương vật: 2,0%; ứ trệ bạch cầu tại phổi: 2,0%; tai biến mạch máu não: 2,0%; (2) Hiệu quả gạn bạch cầu: (a) SLBC giảm đáng kể ngay sau gạn, với trị số tương ứng trước, ngay sau gạn và sau 24 giờ là: CML: 304, 219 và 198 G/l; AML: 295, 206 và 194 G/l; ALL 342, 207 và 185 G/l (với p<0,01); (b) Hiệu suất làm giảm bạch cầu của CML, AML, ALL sau 24 giờ lần lượt là: 34,7%; 34,2% và 45,9%. (3) Sự thay đổi nồng độ acid uric và LDH máu sau gạn bạch cầu: (a) Nồng độ acid uric giảm đáng kể sau gạn với p< 0,01, đối với bệnh nhân nam và nữ; (b) Nồng độ LDH giảm đáng kể sau gạn, với trị số tương ứng trước và sau gạn là: CML: 3.129 và 1.892 U/l; AML: 2.589 và 1.491 U/l; ALL: 2.992 và 1.712 U/l (p<0,01). **Kết luận:** Gạn bạch cầu giúp làm giảm đáng kể SLBC, nồng độ acid uric và LDH máu ở bệnh nhân CML, AML và ALL có SLBC cao.

Từ khóa: LXM cấp dòng tủy (AML), LXM cấp dòng lympho (ALL), LXM kinh dòng bạch cầu hạt (CML), gạn bạch cầu, hội chứng tăng bạch cầu, ứ trệ bạch cầu.

SUMMARY

LEUKAPHERESIS THERAPYOF HYPERLEUKOCYTIC LEUKEMIAS

Background: Thrombosis is a common complication of hyperleukocyticleukemias. **Purpose:** To access features of leukostasis, effectiveness of leukopheresis in term of reduction of WBC, and biochemistry indicators in hyperleukocyticleukemias. **Patients and methods:** An intervention study was carried out in 112 CML patients treated with leukopheresis in Hai Phong Vietnames – Czech friendship from 7/2017 to 3/2019. **Results:** (1) Clinical symptoms of leukostatsis: (a) Percentage of symptoms: headache/dizziness: 38.0%; visual impairment/hearing loss: 2.0%; splenic pain/infarct: 12.0%; priapism: 2.0%; leukostasis related pulmonary distress syndrome: 2.0%; CNS hemorrhage: 2.0%. (2) Effectiveness of leukopheresis in term of reduction of WBC, and biochemistry indicators in hyperleukocyticleukemias: (a) WBC reduced significantly after leukopheresis and after 24 hours: CML: 304, 219 and 198 G/l; AML: 295, 206 và 194 G/l; ALL: 342, 207 and 185 G/l, respectively (with p<0.01); (b) Cytoredution effectiveness after leukopheresis in CML, AML and ALL after 24 hours are: 34.7%; 34.2% và

**Trung tâm Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Văn Phóng
Email: phongkhaduy@yahoo.com
Ngày nhận bài: 07/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 04/10/2020

45.9% respectively. (3) Change of blood uric acid and LDH concentrations after leukopheresis: (a) Uric acid concentration reduced significantly for males and females after leukopheresis; (b) LDH concentration reduced significantly (CML: 3,129 và 1,892 U/l; AML: 2,589 và 1,491 U/l; ALL: 2,992 and 1,712 U/l (p<0.01) before and after leukopheresis, respectively (with p<0.01). **Conclusion:** Leukopheresis is an effective supportive treatment for hyperleukocytic leukamias.

Key word: Acute myeloid leukemia (AML), Acute lympho leukemia (ALL), chronic myeloid leukemia (CML), leukopheresis, hyperleukocytic symptoms**,** Clinical symptoms of leukostatsis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Số lượng bạch cầu tăng cao (trên 100G/L) ở máu ngoại vi là một biểu hiện thường gặp trong các bệnh lơ-xê-mi (LXM). Đối với LXM kinh dòng bạch cầu hạt (LXMKDH), tỷ lệ bệnh nhân có số lượng bạch cầu cao chiếm tới 70-90%. Đối với LXM cấp tỷ lệ này vào khoảng 10-21%. Tình trạng số lượng bạch cầu tăng cao dẫn đến hiện tượng ứ trệ bạch cầu, gây biến chứng tắc mạch, xuất huyết và nguy cơ hội chứng tiêu khối u. [1],[4]

Gạn bạch cầu điều trị trong các bệnh LXM có số lượng bạch cầu cao là một phương pháp điều trị hỗ trợ hiệu quả nhằm phòng ngừa và điều trị nhanh chóng các biến chứng trên. [1],[2],[6]

Trung tâm Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng đã sử dụng thường quy máy tách tế bào tự động để điều trị cho bệnh nhân LXM có số lượng bạch cầu cao bằng phương pháp gạn bạch cầu. Để góp phần đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu "Nghiên cứu hiệu quả điều trị gạn bạch cầu ở bệnh nhân LXM có số lượng bạch cầu cao" với 2 mục tiêu:

1. Tìm hiểu đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân LXM có số lượng bạch cầu cao.

2. Nghiên cứu sự thay đổi số lượng bạch cầu và một số chỉ số sinh hóa máu có liên quan sau điều trị bằng phương pháp gạn bạch cầu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu gồm 112 bệnh nhân trong đó có 84 bệnh nhân LXM kinh dòng bạch cầu hạt, 16 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy, 12 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho có số lượng bạch cầu cao được điều trị bằng gạn bạch cầu.

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 7/2017 đến tháng 3/2019.

- Địa điểm nghiên cứu: Tại khoa điều trị bệnh máu, Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Mô tả cắt ngang, tiến cứu, can thiệp lâm sàng (gạn bạch cầu).

2.2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Lựa chọn mẫu thuận tiện.

- Bệnh nhân được chẩn đoán LXM cấp, LXM kinh dòng bạch cầu hạt, có số lượng bạch cầu trên 100 G/L được phân chia theo mức độ: Mức 1: 100 - <200 G/l; Mức 2: 200 - 300 G/l; Mức 3: >300G/l

- Chỉ định gạn bạch cầu: số lượng bạch cầu trên 100 G/L, số lượng tiểu cầu của bệnh nhân tối thiểu phải trên 30 G/l. Thực hiện 1 lần thủ thuật gạn bạch cầu bằng máy tách tế bào máu tự động Optia Spectra theo quy

trình chuẩn của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Sau đó bệnh nhân được điều trị tiếp theo bằng hóa chất (hydroxyurea hoặc đa hóa trị liệu tùy theo chẩn đoán thể bệnh).

2.2.3. Các chỉ số nghiên cứu

- Thăm khám lâm sàng phát hiện các triệu chứng của hội chứng tăng bạch cầu và ứ trệ tuần hoàn: đau đầu, chóng mặt, giảm hoặc mất thị lực hoặc thính lực, khó thở, dấu hiệu thần kinh khu trú, tình trạng liệt hoặc hôn mê.
- Số lượng bạch cầu (SLBC) máu ngoại vi: thực hiện tại các thời điểm: ngay trước khi gạn, ngay sau khi gạn, sau 12 giờ, sau 24 giờ.
- Các chỉ số sinh hóa máu: nồng độ acid uric, LDH: thực hiện tại các thời điểm: ngay trước khi gạn, 24 giờ sau khi gạn.

2.2.4. Xử lý thống kê

Số liệu nghiên cứu được xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng chương trình SPSS 15.0.

2.2.5. Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy tắc đạo đức trong nghiên cứu y sinh học. Kết quả nghiên cứu được sử dụng theo nguyên tắc chỉ phục vụ lợi ích nghiên cứu khoa học và lợi ích của người bệnh, dữ liệu nghiên cứu được bảo mật để bảo đảm tính riêng tư cho người bệnh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. *Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu*

Bệnh / Nhóm tuổi	LXM cấp				LXMKDH			
	Nam		Nữ		Nam		Nữ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<20	1	6,7	0	0	0	0	0	0
20-29	4	26,6	3	23,0	6	11,5	2	6,3
30-39	5	33,3	2	15,4	15	28,8	12	37,5
40-49	2	13,3	4	30,8	20	38,5	14	43,7
50-59	1	6,7	1	7,7	8	15,4	3	9,4
60-69	1	6,7	2	15,4	2	3,8	1	3,1
≥70	1	6,7	1	7,7	1	1,9	0	0
Tổng	**15**	**100,0**	**13**	**100,0**	**52**	**100,0**	**32**	**100,0**

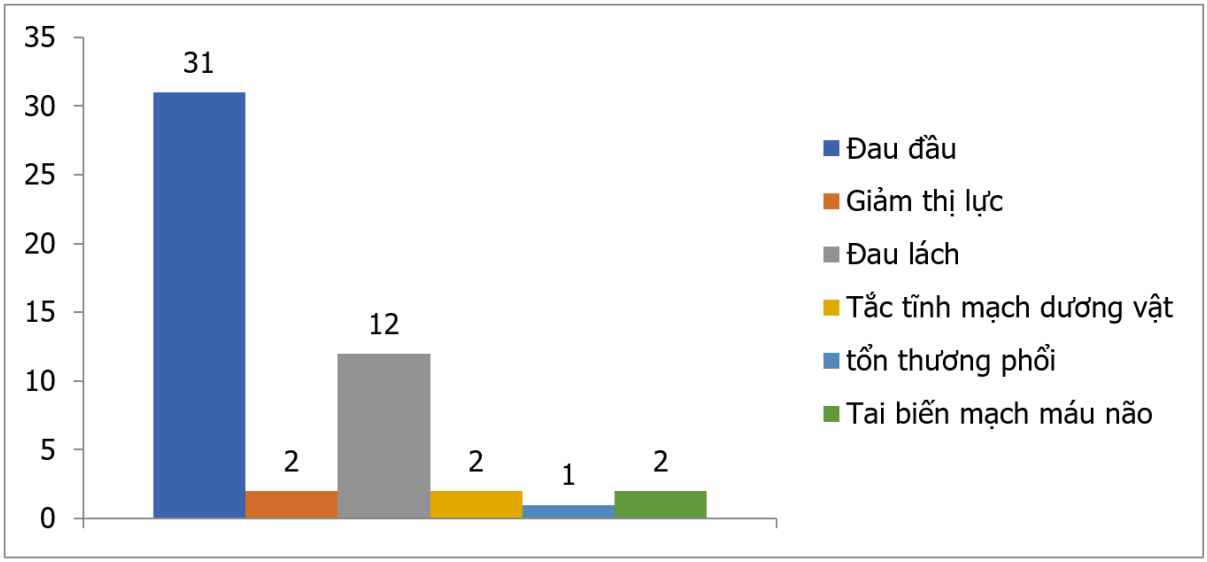
Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 38 ± 21. Độ tuổi cao nhất là 61, thấp nhất là 19. Tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 59,8% và bệnh nhân nữ chiếm 40,2%. Số bệnh nhân LXMKDBCH là 84 chiếm 75%. Số bệnh nhân LXM cấp dòng tủy là 16 chiếm 14,3%. Số bệnh nhân LXM cấp dòng lympho là 12 chiếm 10,7%.

3.2 Biểu hiện lâm sàng của tình trạng tăng bạch cầu và ứ trệ tuần hoàn

Bảng 1. Tỷ lệ biểu hiện ứ trệ bạch cầu trên bệnh nhân LXM có số lượng bạch cầu cao

Dấu hiệu lâm sàng (n và tỷ lệ %) / Số lượng bạch cầu		Đau đầu chóng mặt/ tê bì chân tay	Giảm thị lực/ thính lực	Đau lách	Tắc tĩnh mạch dương vật	Ứ trệ bạch cầu tại phổi	Tai biến mạch máu não
Mức 1: 100-200G/l (n=15)	(1)	2(13,3%)	0 (0%)	1(6,7%)	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)
Mức 2: 200-300G/l (n=47)	(2)	10(21,3%)	1(2,1%)	5(10,6%)	1(2,1%)	0(0%)	1(2,1%)
Mức 3: > 300G/l (n=50)	(3)	19(38,0%)	1 (2,0%)	6(12,0%)	1(2,0%)	1(2,0%)	1(2,0%)
p_{1-2}		**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**	>0,05	>0,05	>0,05
p_{2-3}		**<0,05**	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p_{1-3}		**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**	>0,05	>0,05	**<0,05**

Nhận xét: Tính trên tổng số 112 bệnh nhân của cả 3 nhóm, tỷ lệ các biểu hiện ứ trệ bạch cầu như sau: đau đầu gặp 31%, sau đến đau lách 12% và thấp nhất tổn thương phổi là 1%.



Biểu đồ 1. Biểu hiện lâm sàng của tình trạng ứ trệ bạch cầu (tỷ lệ %)

Nhận xét: Qua biểu đồ 1 thấy triệu chứng đau đầu gặp phổ biến 31%, sau đến đau lách 12% và thấp nhất tổn thương phổi là 1%.

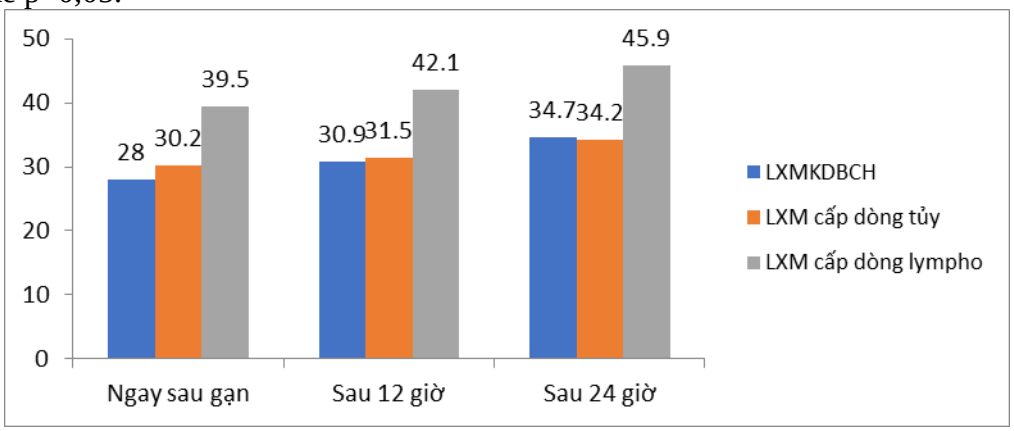
3.3. Sự thay đổi của số lượng bạch cầu và một số chỉ số sinh hóa máu sau gạn

3.3.1. Diễn biến số lượng bạch cầu máu ngoại vi

Bảng 2. Diễn biến số lượng bạch cầu máu ngoại vi sau khi gạn theo loại bệnh

SLBC (G/l) (X±SD) / Nhóm bệnh	Trước gạn (1)	Ngay sau gạn (2)	Sau 12 giờ (3)	Sau 24 giờ (4)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{3-4}	p_{1-4}
LXMKDBCH (n=84)	304 ± 156	219 ± 147	210 ± 136	198 ± 122	**<0,01**	>0,05	**<0,01**	**<0,01**
LXM cấp dòng tủy (n=16)	295 ± 131	206 ± 135	202 ± 109	194 ± 135	**<0,01**	>0,05	**<0,01**	**<0,01**
LXM cấp dòng lympho (n=12)	342 ± 126	207 ± 114	198 ± 116	185 ± 122	**<0,01**	>0,05	**<0,01**	**<0,01**

Nhận xét: Tính theo hiệu suất làm giảm bạch cầu, mức độ giảm SLBC của 3 nhóm bệnh nhân LXMKDH, LXM cấp dòng tủy và LXM cấp dòng lympho sau 24 giờ giảm có ý nghĩa thống kê p<0,05.



Biểu đồ 2. Hiệu suất giảm bạch cầu (%) của từng nhóm bệnh sau khi gạn

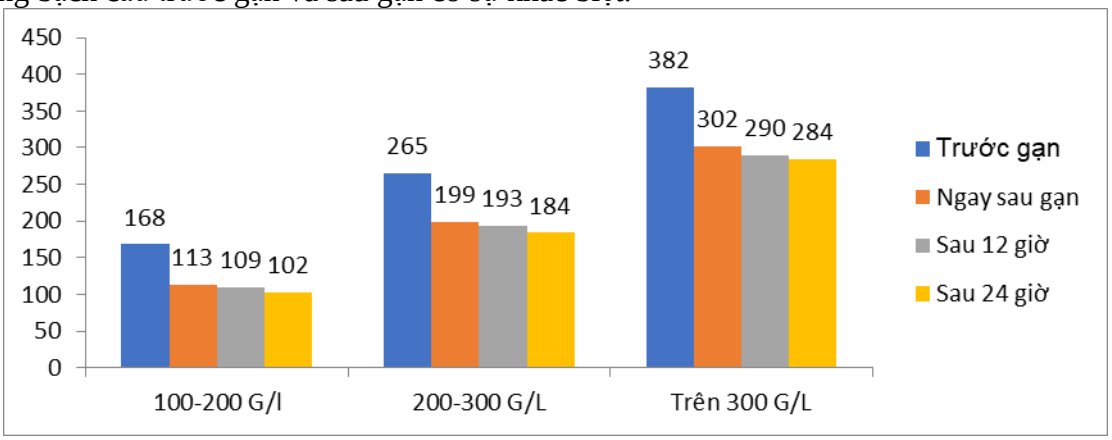
Nhận xét: Hiệu xuất giảm bạch cầu theo các nhóm bệnh: LXMKDH ngay sau gạn là 28%, sau 12h là 30,9% và sau 24h là 34,7%; LXM cấp dòng tủy: sau gạn là 30,2%, sau 12h là 31,5% và sau 24h là 34,2%%; LXM cấp dòng lympho sau gạn là 39,5%, sau 12h là 42,1% và sau 24 h là: 45,9%.

Bảng 3. Diễn biến số lượng bạch cầu máu ngoại vi sau khi gạn theo mức độ bạch cầu

SLBC (G/l) (X±SD) / Mức độ bạch cầu	Trước gạn (1)	Ngay sau gạn (2)	Sau 12 giờ (3)	Sau 24 giờ (4)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{3-4}	p_{1-4}
Mức 1: 100-200 G/l (n=15)	168± 101	113± 96	109± 95	102± 93	**<0,01**	>0,05	**<0,01**	**<0,01**
Mức 2: 200-300 G/l (n=47)	265 ± 123	199± 112	193± 99	184 ± 95	**<0,01**	>0,05	**<0,01**	**<0,01**

Mức 3: > 300 G/l (n=50)	382 ± 135	302± 126	290± 121	284± 109	**<0,01**	>0,05	**<0,01**	**<0,01**

Nhận xét: Tính theo hiệu suất làm giảm bạch cầu, mức độ giảm SLBC của 3 mức độ số lượng bạch cầu trước gạn và sau gạn có sự khác biệt.



Biểu đồ 3. *Diễn biến SLBC sau gạn của từng mức bạch cầu*

Nhận xét: Tính theo hiệu suất làm giảm bạch cầu tại các thời điểm (trước gạn, ngay sau gạn, sau gạn 12h và sau gạn 24 h), ở 3 mức độ là mức 1: 168G/l, 113 G/l, 109G/l và 102 G/l; mức 2: là 265G/l, 199G/l, 193 G/l, 184G/l; mức 3: 382G/l, 302G/l, 290G/l và 284 G/l.

3.3.2. Sự thay đổi của một số chỉ số sinh hóa máu có liên quan sau quá trình gạn

Các bảng và biểu đồ dưới đây mô tả sự thay đổi nồng độ acid uric và LDH máu ở thời điểm trước và sau 24 giờ sau khi gạn

Bảng 4. *Nồng độ acid uric máu trước và sau khi gạn bạch cầu*

Acid uric (µmon/l) (X ± SD) / **Mức bạch cầu**	**Nam**			**Nữ**		
	Trước gạn	**Sau gạn 24 giờ**	**p**	**Trước gạn**	**Sau gạn 24 giờ**	**p**
LXMCDBCH (n=84)	396±245	325±187	<0,01	279±198	221±132	<0,01
LXM cấp dòng tủy (n=16)	382±221	316±165	<0,01	293±125	243±126	<0,01
LXM cấp dòng lympho (n=12)	389±178	309±154	<0,01	289±98	217 ± 103	<0,01

Nhận xét: Nồng độ axit uric giảm có ý nghĩa thống kê so với trước gạn

Bảng 5. *Nồng độ LDH máu trước và sau khi gạn bạch cầu*

LDH (U/l) (X±SD) / **Nhóm bệnh**	**Trước gạn**	**Sau gạn 24 giờ**	**p**
LXMKDBCH (n=84)	3.129 ± 2.612	1.892 ± 1.232	<0,01
LXM cấp dòng tủy (n=16)	2.589 ± 1.925	1.491 ± 1.357	<0,01
LXM cấp dòng lympho	2.992 ± 1.556	1.712 ± 1.121	<0,01

(n=12)			

Nhận xét: Nồng độ LDH giảm có ý nghĩa thống kê với trước gạn

IV. BÀN LUẬN

4.1. Biểu hiện lâm sàng của tình trạng tăng bạch cầu ứ trệ tuần hoàn

Trong nghiên cứu này, biểu hiện ứ trệ bạch cầu mức độ nhẹ như đau đầu/chóng mặt/tê bì chân tay gặp nhiều nhất. Mặc dù một vài biểu hiện có thể phần nào liên quan đến tình trạng thiếu máu, tuy nhiên việc tỷ lệ các dấu hiệu này tăng có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$) tùy theo mức độ tăng bạch cầu (mức 1: SLBC 100-200G/l, mức 2: SLBC trên 200-300G/l hoặc mức 3: SLBC trên 300 G/l) cho thấy cơ chế chủ yếu là tình trạng ứ trệ bạch cầu, do hậu quả của hội chứng tăng bạch cầu.

Đối với các biến chứng nặng hơn do ứ trệ bạch cầu như giảm thị lực/thính lực và đau lách/nhồi máu lách, số lượng bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng tương đối ít. Tuy nhiên chúng tôi vẫn nhận thấy có sự liên quan giữa biểu hiện lâm sàng và mức độ tăng bạch cầu, cụ thể là có sự khác biệt đáng kể ($p<0,05$) giữa tăng SLBC mức 1 và mức 3 đối với các biểu hiện ứ trệ bạch cầu nặng hơn như giảm thị lực/thính lực và đau lách/nhồi máu lách.

Đặc biệt, các biểu hiện nặng của tình trạng ứ trệ bạch cầu như dấu hiệu tổn thương phổi và tai biến mạch máu não, tuy gặp trên một tỷ lệ rất ít bệnh nhân nhưng đều thuộc nhóm có SLBC tăng rất cao: SLBC mức 2 gặp 1 bệnh nhân, đặc biệt là SLBC mức 3 (khi SLBC tăng rất cao trên 300 G/l) gặp 1 bệnh nhân.

4.2. Sự thay đổi của số lượng bạch cầu và một số chỉ số sinh hóa máu sau gạn

4.2.1 Diễn biến số lượng bạch cầu máu ngoại vi

Kết quả nghiên cứu cho thấy SLBC giảm đáng kể ngay sau khi gạn ở cả 3 nhóm bệnh nhân LXMKDBCH, LXM cấp dòng tủy và LXM cấp dòng lympho với $p<0,01$. SLBC tiếp tục giảm trong vòng 24 giờ và xuống tới: 198 ± 122; 194 ± 135 và 185 ± 122 G/l tương ứng với mỗi nhóm ($p<0,01$). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác như De Santis, Porcu và Novotny [2,3,4]

Tính theo hiệu suất làm giảm bạch cầu, mức độ giảm SLBC của 3 nhóm bệnh nhân LXMKDBCH, LXM cấp dòng tủy và LXM cấp dòng lympho sau 24 giờ lần lượt là: 34,7%; 34,2% và 45,9%. Mức độ giảm bạch cầu này phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài [2],[6]. Hiệu suất giảm bạch cầu trong nghiên cứu này có xu hướng vượt kỳ vọng mong đợi là đạt được mức giảm bạch cầu hiệu quả (effective cytoreduction – giảm tới 30% SLBC) ngay sau lần gạn đầu tiên [4].

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy SLBC giảm đáng kể ngay sau khi gạn và đặc biệt là 24 giờ sau khi gạn ở cả 3 mức bạch cầu 100-200, trên 200-300 và trên 300 G/L, với trị số trước khi gạn và giảm xuống sau gạn 24 giờ tương ứng là 168 ± 101G/l giảm xuống 102± 93 G/l; 265 ± 123 G/l giảm xuống 184 ± 95 G/l; và 382 ± 135 G/l giảm xuống 284 ± 109 G/l (với $p<0,01$).

Tuy vậy, SLBC thay đổi không nhiều ($p>0,05$) tại thời điểm trung gian (sau gạn 12

giờ) so với thời điểm ngay sau gạn và sau gạn 24 giờ. Sở dĩ chúng tôi thực hiện xét nghiệm đếm chỉ số tế bào máu ngoại vi ở nhiều thời điểm nhằm chọn ra thời điểm phù hợp, cho phép đo được mức độ giảm bạch cầu chính xác, phản ánh hiệu suất gạn bạch cầu. Như vậy, có thể thấy rằng 2 thời điểm phù hợp để đánh giá mức độ giảm bạch cầu là ngay sau khi kết thúc thủ thuật gạn và sau 24 giờ. Thời điểm sau 12 giờ không phản ánh sự thay đổi có ý nghĩa của SLBC sau gạn so với 2 thời điểm nêu trên.

4.2.2. Sự thay đổi của một số chỉ số sinh hóa máu có liên quan sau quá trình gạn

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ acid uric giảm đáng kể sau khi gạn ở cả 3 nhóm bệnh LXMKDBCH, LXM cấp dòng tủy và LXM cấp dòng lympho với P<0,01, đối với cả bệnh nhân nam và nữ. Đây là một điểm quan trọng nói lên hiệu quả của phương pháp gạn bạch cầu điều trị, giúp làm giảm nguy cơ hội chứng tiêu khối u [5,6].

Trước khi gạn bạch cầu, trị số trung bình của nồng độ LDH tăng cao cả 3 nhóm bệnh nhân LXMKDBCH, LXM cấp dòng tủy và LXM cấp dòng lympho. Kết quả là 3.129 ± 2.612; 2.589 ± 1.925; 2.992 ± 1.556: sau gạn 24h cho thấy nồng độ LDH giảm đáng kể sau khi gạn ở cả 3 nhóm bệnh nhân là 1.892 ± 1.232; 1.491 ± 1.357 và 1.712 ± 1.121 với p<0,01. LDH tăng cao là dấu hiệu về nguy cơ xảy ra hội chứng tiêu khối u [5]. Như vậy, gạn bạch cầu không chỉ hiệu quả trên phương diện làm giảm SLBC và độ quánh máu, ngăn ngừa nguy cơ tắc mạch mà còn giúp làm giảm đáng kể nguy cơ hội chứng tiêu khối u, tạo điều kiện thuận lợi cho điều trị hóa chất.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 112 bệnh nhân LXM cấp và LXM kinh dòng bạch cầu hạt có SLBC cao (trên 100G/L) điều trị bằng phương pháp gạn bạch cầu, chúng tôi rút ra những kết luận sau đây:

5.1. Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu

- Nghiên cứu 112 bệnh nhân bạch cầu cao, có tuổi trung bình 38 ± 21; tỷ lệ bệnh nhân nam (chiếm 59,8%) cao hơn nữ và chủ yếu là LXMKDBCH, chiếm 75%.

- Tỷ lệ gặp các dấu hiệu của hội chứng tăng bạch cầu dẫn tới ứ trệ bạch cầu là: biểu hiện đau dầu/chóng mặt/tê bì chân tay: 31,0%. Giảm thị lực/thính lực: 2,0%. Đau lách/nhồi máu lách; 12%. Tắc tĩnh mạch dương vật: 2%. Dấu hiệu ứ trệ bạch cầu tại phổi: 1,0%. Biểu hiện tai biến mạch máu não: 2%.

5.2. Sự thay đổi SLBC và một số chỉ số sinh hóa máu liên quan tới quá trình gạn

- SLBC giảm đáng kể ngay sau khi gạn ở cả 3 nhóm bệnh nhân, với chỉ số tương ứng trước và sau 24 giờ là: LXMKDBCH: 304, 219 và 198 G/l; LXM cấp dòng tủy: 295, 206 và 194 G/l; LXM cấp dòng lympho: 342, 207 và 185 G/l.

- Hiệu suất làm giảm bạch cầu của 3 nhóm bệnh nhân LXMKDBCH, LXM cấp dòng tủy và LXM cấp dòng lympho sau 24 giờ lần lượt là: 34,7%, 34,2% và 45,9%.

- Nồng độ acid uric giảm đáng kể ở cả 3 nhóm bệnh LXMKDBCH, LXM cấp dòng

tủy và LXM cấp dòng lympho, đối với cả bệnh nhân nam và nữ.

- Nồng độ LDH giảm đáng kể trong vòng 24 giờ sau khi gạn ở cả 3 nhóm bệnh nhân, với trị số tương ứng trước và sau gạn là: LXMKDBCH: 3129 và 1.892 U/l; LXM cấp dòng tủy: 2589 và 1491 U/l; LXM cấp dòng lympho: 2.992 và 1712 U/l.

VI. KIẾN NGHỊ

Gạn bạch cầu là một phương pháp điều trị hỗ trợ hiệu quả và an toàn. Khuyến cáo chỉ định điều trị bằng gạn bạch cầu sử dụng máy tách tế bào tự động cho bệnh nhân LXM cấp và LXM dòng bạch cầu hạt có số lượng bạch cầu cao (trên 100G/l).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Committee of the American Society for Apheresis** (2007), "Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence – based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis", Journal of Clinical Apheresis 22, pp. 131.
2. **De Santis GC, et al.** (2011), "Therapeutic leukapheresis in patients with leukostasis secondary to acute myelogenous leukemia", Journal of Clinical Apheresis 26, pp. 181-185.
3. **Novotny JR, Kribben A** (2005), "Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome", Ẻuopean Journal of Heamatoliogy74, pp. 501-510.
4. **Porcu P, Crippe LD, NG EW, et al.** (2000), "Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation, and management". Leukemia lymphoma 39, pp. 1-18.
5. **Stucki A, River A** (2001), "Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular of mechanisms leukostasis and leukemic cell dissemination", Blood 97(7), pp. 2121-2129.
6. **Thiébaut A, Thomas X, Belhabri A, Anglaret B, Archimbaud E** (2000), "Impact of pre-induction therapy leukaphereis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis" Annual Hematology, 79, pp.501-506.

THIẾT LẬP KHOẢNG GIÁ TRỊ THAM CHIẾU CHO CÁC XÉT NGHIỆM ĐÔNG MÁU CƠ BẢN Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH TRÊN HỆ THỐNG MÁY ACL TOP TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thị Ngọc Quyên[*], Đào Thị Thiết[*], Vũ Đức Quang[*], Nguyễn Thị Thanh Hương[*], Nguyễn Thị Thu Hà[*], Đinh Thị Kim Liên[*], Trần Thị Kiều My[**].

TÓM TẮT

Khoảng tham chiếu là chỉ số quan trọng giúp ích bác sĩ lâm sàng trong chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh. Mỗi khoảng tham chiếu có ý nghĩa đại diện cho từng khu vực, từng nhóm người trong phạm vi nghiên cứu của khoảng tham chiếu đó.

Trên thế giới có rất nhiều khoảng tham chiếu cho xét nghiệm đông máu cơ bản gây ra khó khăn cho việc lựa chọn áp dụng cho phòng xét nghiệm. Theo hướng dẫn của CLSI – EP28-A3C "Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory" [1] thì mỗi phòng xét nghiệm nên tự thiết lập giá trị tham chiếu chuẩn cho từng xét nghiệm trên từng hệ thống máy và phải được cập nhật thường xuyên.

Mục tiêu: Thiết lập khoảng giá trị tham chiếu cho các xét nghiệm đông máu cơ bản ở người trưởng thành được phân tích trên hệ thống máy Đông máu tự động ACL TOP (700/750 LAS - Intrusmentation Laboratory, Mỹ) tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 330 mẫu máu toàn phần của người tham gia hiến máu tình nguyện tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019-2020.

Kết quả: Khoảng tham chiếu các xét nghiệm đông máu cơ bản được thiết lập: Xét nghiệm PT: 9,9-12,2 s; Xét nghiệm APTT: 27,1-40,4 s; Xét nghiệm định lượng Fibrinogen: 2,1-3,9 g/L (Nữ: 2,3-3,9 g/L; Nam: 1,9-3,9 g/L); Xét nghiệm TT: 12,9-16,5 s.

Kết luận: Khoảng tham chiếu xét nghiệm định lượng Fibrinogen có sự khác biệt giữa giới tính nữ và nam có ý nghĩa thống kê. Khoảng tham chiếu đã xây dựng có sự khác biệt với khoảng tham chiếu do hãng (Instrument Laboratory) công bố.

Từ khóa: Xét nghiệm thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT), Thời gian Prothrombin (PT), Thời gian Thrombin (TT), Định lượng Fibrinogen (Fibrinogen), Khoảng tham chiếu.

SUMMARY

ESTABLISHED THE REFERENCE RANGE FOR BASIC COAGULATION TESTS IN ADULTS ON ACL TOP SYSTEM AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Reference range is an important indicator to help clinicians in making exact diagnoses disease. Each reference interval has a meaning to represent each area, each race of people in the research scope of that reference interval.

In the world, there are many reference ranges for basic coagulation testing, making it difficult

**Viện Huyết học Truyền máu TW,*
***Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc Quyên
Email: ngocquyenhh83@gmail.com
Ngày nhận bài: 06/10/2020
Ngày phản biện khoa học: 07/10/2020
Ngày duyệt bài: 15/10/2020

to choose for a laboratory. According to CLSI-EP28-A3C "Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory" [1] guidelines, each laboratory should set its own reference value for each test on each machine system and must be updated regularly.

Objectives: Established the reference range for basic adult coagulation tests analyzed on the ACL TOP automatic coagulation system (700/750 LAS - Intrusmentation Laboratory, USA) at the National Institute of Hematology - Blood Transfusion.

Subjects and Methods: Cross-sectional descriptive study of 330 blood donners who were volunteer to participate in research at the National Institute of Hematology - Blood Transfusion.

Results: The reference range of basic coagulation tests: PT test: 9.9-12.2s; APTT test: 27,1-40,4 s; Fibrinogen assay: 2.1-3.9 g/L (Female: 2.3-3.9 g/L; Male: 1.9-3.9 g/L); TT test: 12.9-16.5 s.

Conlusion: The quantitative Fibrinogen assay reference range has a statistically significant difference between female and male. The built reference range is different from that announced by the equipment company. Mean values of basic coagulation tests in our study differ from those provided by IL (Instrument Laboratory).

***Key words*:** Activate Partial Thromboplastin Time (APTT), Prothrombin Time (PT), Thrombin Time (TT), Fibrinogen, Reference range.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới có rất nhiều khoảng tham chiếu cho xét nghiệm đông máu cơ bản gây ra khó khăn cho việc lựa chọn áp dụng cho phòng xét nghiệm. Theo hướng dẫn của CLSI – EP28-A3C "Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory" [1] thì mỗi phòng xét nghiệm nên tự thiết lập giá trị tham chiếu chuẩn cho từng xét nghiệm trên từng hệ thống máy và phải được cập nhật thường xuyên. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *"Thiết lập khoảng giá trị tham chiếu cho các xét nghiệm đông máu cơ bản ở người trưởng thành được phân tích trên hệ thống máy Đông máu tự động ACL TOP (700/750 LAS - Intrusmentation Laboratory, Mỹ) tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương"*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 330 mẫu từ người trưởng thành, khỏe mạnh hiến máu nhắc lại tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương tình nguyện tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

Nội dung nghiên cứu:

Thu thập mẫu bệnh phẩm và các thông tin như tuổi, giới, tình trạng sức khỏe từ người hiến máu tình nguyện tham gia nghiên cứu.

Thực hiện các xét nghiệm đông máu cơ bản (Fibrinogen, PT, APTT, TT) trong vòng 2 giờ sau khi thu thập bởi các máy phân tích Đông máu tự động ACL TOP (700/750 LAS - Intrusmentation Laboratory, Mỹ).

Phân tích và xử lý số liệu:

Giá trị trung bình và trung vị của từng xét nghiệm đông máu cơ bản ở người trưởng thành.

Đặc điểm xét nghiệm đông máu cơ bản theo giới tính.

Khoảng tham chiếu cụ thể cho các xét nghiệm đông máu cơ bản ở người trưởng thành.

Xử lý số liệu nghiên cứu: sử dụng phần mềm MedCalc 19.5.2 và Excel 2013.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Kết quả	
Cỡ mẫu		330	
Tuổi		29,3 (19-58)	
Giới tính	Nam	159	48.2 %
	Nữ	171	51.8 %

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu 29.3 (tuổi nhỏ nhất là 19, tuổi lớn nhất là 58), tỷ lệ nữ/nam là 1,07.

Đặc điểm chung của xét nghiệm đông máu cơ bản

Bảng 2: Đặc điểm chung xét nghiệm đông máu cơ bản (n=330)

Thống kê	PT (s)	APTT (s)	Fibrinogen (g/L)	TT (s)
Trung bình ±SD	10,96 ±0,60	33,75 ±3,38	3,00±0,46	14,77±0,90
Trung vị	10,90	33,7	2,99	14,75

Nhận xét: Giá trị trung bình và trung vị của từng xét nghiệm là tương đương nhau

Đặc điểm xét nghiệm đông máu cơ bản theo giới tính

Bảng 3: Đặc điểm xét nghiệm đông máu cơ bản theo giới tính

Giới	PT (s)	APTT (s)	Fibrinogen (g/L)	TT (s)
Nữ	11,01	34,00	3,10	14,81
Nam	10,91	33,48	2,90	14,7
p	**>0,05**	**>0,05**	**<0,05**	**>0,05**

Nhận xét: Giá trị trung bình xét nghiệm Fibrinogen của nam thấp hơn so với nữ, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p<0.05$). Sự khác biệt giá trị trung bình của các xét nghiệm đông máu PT, APTT, TT ở 2 giới không có ý nghĩa thống kê ($p>0.05$) .

Khoảng tham chiếu các xét nghiệm đông máu cơ bản:

Bảng 4: Khoảng tham chiếu các xét nghiệm đông máu cơ bản (n=330)

Tham chiếu		PT (s)	APTT (s)	Fibrinogen (g/L)	TT (s)
Chung		9,90-12,20	27,12-40,38	2,10-3,91	12,91-16,50
Giới tính	Nữ			2,30-3,91	
	Nam			1,93-3,88	

Nhận xét: Khoảng tham chiếu cụ thể cho các xét nghiệm đông máu cơ bản ở người trưởng thành theo nghiên cứu này là:

- Xét nghiệm PT (s): 9,9-12,2
- Xét nghiệm APTT (s): 27,1-40,4
- Xét nghiệm Fibrinogen (g/L): 2,1-3,9 (Nữ: 2,3-3,9; Nam: 1,9-3,9)
- Xét nghiệm TT (s): 12,9-16,5

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn đối tượng nghiên cứu là những người hiến máu tình nguyện nhắc lại, đạt tiêu chuẩn hiến máu, tự nguyện tham gia vào nghiên cứu và

phân bố tương đối đều ở cả 2 giới.

Các xét nghiệm của chúng tôi thực hiện dựa trên nguyên lý đo quang trên hệ thống máy ACL TOP. Với mỗi xét nghiệm, khi đưa ra khoảng tham chiếu cần phân tích dựa trên nhiều khía cạnh như độ tuổi, giới tính. Trong nghiên cứu, chúng tôi mới chỉ phân tích sự khác biệt kết quả xét nghiệm giữa các giới (Bảng 3) và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với kết quả xét nghiệm định lượng Fibrinogen với p <0,05 với khoảng của nữ (2,3-3,9 g/L) cao hơn khoảng của nam (1,9-3,9 g/L). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả Vorster và cộng sự khi phân tích trên 352 đối tượng nam giới và 477 nữ giới trong độ tuổi từ 15-64 [2]. Sự khác biệt này được giải thích có thể liên quan đến nồng độ estrogen. Theo nghiên cứu Hugh (1981) có mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ Fibrinogen và estrogen trong máu (r=0,762) [3]. Chúng tôi chưa phân tích được sự khác biệt giữa kết quả xét nghiệm ở các nhóm tuổi do lấy mẫu theo phương thức thuận tiện nên hầu hết đối tượng nghiên cứu ở độ tuổi dưới 30 (tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu 29,3).

Từ dữ liệu thu được, chúng tôi đã xây dựng được khoảng tham chiếu các xét nghiệm đông máu cơ bản cho hệ thống máy ACL TOP như sau: PT: 9,9-12,2 s; APTT: 27,1-40,4 s; Fibrinogen: 2,1-3,9 g/L (Nữ: 2,3-3,9 g/L; Nam: 1,9-3,9 g/L); TT: 12,9-16,5 s. Khoảng tham chiếu này có sự khác biệt so với khoảng tham chiếu của hãng IL công bố với cỡ mẫu là 120 (PT: 9,4-12,5s; APTT: 25,4-36,9s; Fibrinogen: 2,38-4,98g/L; TT: 10,3-16,6s) [4].

Chính vì sự khác biệt này mà mỗi phòng xét nghiệm nên tự thiết lập khoảng tham chiếu phù hợp.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 330 mẫu từ người trưởng thành, khỏe mạnh hiến máu nhắc lại tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Khoảng tham chiếu các xét nghiệm được phân tích trên từng hệ thống máy ACL TOP như sau:
  - ✓ Xét nghiệm PT (s): 9,9-12,2
  - ✓ Xét nghiệm APTT (s): 27,1-40,4
  - ✓ Xét nghiệm Fibrinogen (g/L): 2,1-3,9 (Nữ: 2,3-3,9; Nam: 1,9-3,9)
  - ✓ Xét nghiệm TT (s): 12,9-16,5
- Cần thực hiện nghiên cứu thêm sự khác biệt về tuổi của xét nghiệm thực hiện trên hệ thống máy ACL TOP.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI (2010),** Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, Approved Guideline, Third Edition
2. **Vorster, et al (1998),** Plasma fibrinogen of black South Africans: The BRISK study, Public Health Nutrition , p:169-176.
3. **Hugh C, et al (1981),** Response of blood coagulation parameters to elevated endogenous 17ß-estradiol levels induced by human menopausal gonadotropins, American Journal of Obstetrics and Gynecology, p 807-810.
4. **Instrumentation** Laboratory Company, Packing insert.

ỨNG DỤNG PHƯƠNG PHÁP SIX SIGMA ĐỂ ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG MỘT SỐ XÉT NGHIỆM ĐÔNG MÁU TRÊN MÁY PHÂN TÍCH ĐÔNG MÁU TỰ ĐỘNG ACLTOP 700 TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Văn Chính*, Phạm Quang Vinh*, Nguyễn Tuấn Tùng*, Đỗ Tiến Dũng*, Hoàng Thị Thu Thủy*, Bùi Diệu Thúy*, Kiều Thị Thủy*, Vũ Việt Anh*.

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Six Sigma là một trong những công cụ quản lý chất lượng phổ biến nhất được dùng để cải tiến quá trình. Ứng dụng phương pháp six sigma vào kiểm tra chất lượng để đánh giá chất lượng của quy trình xét nghiệm từ đó đưa ra giải pháp cải tiến kịp thời.

Mục tiêu: Phân tích chỉ số Six sigma để đánh giá chất lượng của các xét nghiệm PT, APTT, Fibrinogen trên máy phân tích đông máu tự động ACLTOP 700 từ tháng 8/1017 đến tháng 7/2019 tại phòng Đông máu, Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch mai.

Đối tượng và phương pháp: Tiến hành phân tích trên máy ACLTOP 700 với 354 mẫu chuẩn IL (Instrumentation Laboratory), 24 mẫu ngoại kiểm (Randox) từ tháng 8/2017 đến tháng 7/2019. Dữ liệu thu được là phần trăm hệ số biến thiên (%CV - IQC) và phần trăm độ lệch (%Bias - EQA) của 3 xét nghiệm đông máu PT(s), APTT(s), Fibrinogen.

Kết quả: Tại mức bình thường (normal): điểm sigma trung bình của xét nghiệm PT(s) là 7,66; APTT(s) là 5,38; Fibrinogen là 3,89 . Tại mức thấp (low): điểm sigma trung bình của xét nghiệm PT(s) là 4,19; APTT(s) là 6,33; Fibrinogen là 3,03.

Kết luận: 100% điểm sigma trung bình của các xét nghiệm PT(s), APTT(s), Fibrinogen đều đạt yêu cầu (σ>3). Trong đó điểm sigma trung bình của xét nghiệm PT(s) và APTT(s) đạt ở mức tốt trở lên (σ>4), xét nghiệm Fibrinogen đạt ở mức trung bình (3< σ <4).

Từ khóa: Six sigma, quản lí chất lượng, hệ số biến thiên, độ lệch.

**Bệnh viện Bạch mai.*
Chịu trách nhiệm chính:Nguyễn Văn Chính
Email: nguyenvanchinh.lab@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 14/10/2020

SUMMARY

APPLICATION OF SIX-SIGMA METHOD TO QUALITY ASSESSMENT SOME COAGULATION TESTS OF THE AUTOMATED COAGULATION ANALYZER ACLTOP 700 AT BACH MAI HOSPITAL

Introduction: Six Sigma is one of the most popular quality management system tools employed for process improvement. Application of six-sigma method to assess the quality performance of methods.

Objective: Analytical Sigma metrics of tests PT, APTT, Fibrinogen on the automated coagulation analyzer ACLTOP 700.

Subjects and methods: Analysis 354 quality control sample of IL(Instrumentation Laboratory), 24 results from analysis of Randox sample from August/2017 to July/2019. The data obtained for the study are IQC - coefficient of variation percentage - CV% and External Quality Assurance Scheme (EQAS) - Bias% for 3 coagulation parameters PT(s), APTT(s), Fibrinogen.

Results: For the level normal: The average sigma score of tests PT(s) is 7,66; APTT(s) is 5,38; Fibrinogen is 3,89.

For the level low: The average sigma score of tests PT(s) is 4,19; APTT(s) is 6,33; Fibrinogen is 3,03.

Conclusion: 100% average sigma score of tests PT(s), APTT (s), Fibrinogen are satisfactory (σ> 3). In which the average sigma score of tests PT(s) and APTT (s) reached at a good level (σ> 4), test Fibrinogen achieved inadequate (3 <σ <4).

Keywords: Six-sigma, quality management, coefficient of variation, bias.

Note: *: Blood transfusion and Hematology Center, Bach Mai Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm qua với sự tiến bộ không ngừng của y học thì xét nghiệm y học là lĩnh vực không thể thiếu và đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán, theo dõi và điều trị bệnh. Do đó đảm bảo chất lượng xét nghiệm cũng đồng nghĩa với việc làm giảm các nguy cơ sai sót về chuyên môn giúp người bệnh giảm được nguy cơ ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe do phải sử dụng các can thiệp, các thuốc không cần thiết. Kiểm tra chất lượng là biện pháp quan trọng trong quá trình đảm bảo chất lượng xét nghiệm. Công việc này có thể do chính các phòng xét nghiệm tự tiến hành (nội kiểm tra) hoặc tham gia đánh giá với các phòng xét nghiệm khác (ngoại kiểm tra) [1], [2], [3]. Six Sigma (6 Sigma, hay 6σ) là một hệ phương pháp đánh giá chất lượng của quy trình từ đó đưa ra giải pháp cải tiến nhằm làm tăng độ chính xác của quy trình.

Tại Labo xét nghiệm đông máu, Trung tâm Huyết học – Truyền máu bệnh viện Bạch Mai đã và đang thực hiện các công tác kiểm tra chất lượng xét nghiệm. Để đánh giá kết quả của công việc này cũng như đánh giá chất lượng của các phương pháp xét nghiệm chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: "Phân tích chỉ số Six sigma để đánh giá chất lượng của các xét nghiệm PT, APTT, Fibrinogen trên máy phân tích đông máu tự động ACLTOP 700 từ tháng 8/1017 đến tháng 7/2019 tại phòng Đông máu, Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch mai".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành trên máy phân tích đông máu tự động ACLTOP 700 của hãng IL (Instrumentation Laboratory - Mỹ) với các loại mẫu:

+ 354 mẫu chuẩn (Quality Control Sample) của hãng IL ở hai mức bình thường (Normal) và mức thấp (Low) được phân tích 1 lần/ ngày/ mức/ xét nghiệm. 4242 kết quả được vẽ trên biểu đồ Levey-jennings và tuân theo các quy tắc của Westgard.

+ 24 mẫu ngoại kiểm (theo chương trình của Trung tâm Kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học, Trường Đại học Y Hà Nội từ tháng 8/2017 đến tháng 7/2019) được phân tích 1 mẫu/ tháng.

- Các xét nghiệm Đông máu được nghiên cứu: PT(s), APTT(s), Fibrinogen.

- Dữ liệu thu được cho nghiên cứu là phần trăm hệ số biến thiên (%CV - IQC) và phần trăm độ lệch (%Bias - EQA) .

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. **Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

2.2.2. **Xét nghiệm nghiên cứu:**

- Hệ số biến thiên (CV - Coefficient of variation) [4].

$$\%\mathbf{CV} = \frac{\text{Độ lệch chuẩn}}{\text{Giá trị trung bình}} \text{X } 100\%$$

Bảng 2.1: Giới hạn %CV cho phép của nhà sản xuất cho các xét nghiệm Đông máu.

Xét nghiệm / %CV	Mức bình thường			Mức thấp		
	PT(s)	**APTT(s)**	**Fibrinogen**	**PT(s)**	**APTT(s)**	**Fibrinogen**
Giới hạn của NSX	≤ 3%	≤ 3,5%	≤ 8%	≤ 4%	≤ 5%	≤ 8%

- ***Bias [4].***

$$\%\mathbf{Bias} = \frac{\text{Giá trị phòng xét nghiệm} - \text{Giá trị tham khảo}}{\text{Giá trị tham khảo}} \text{x } 100\%$$

Bảng 2.2: Giới hạn %Bias cho phép cho các xét nghiệm Đông máu (theo RIQAS).

Xét nghiệm / %Bias	**PT(s)**	**APTT(s)**	**Fibrinogen**
Giới hạn chấp nhận theo RIQAS	≤ 12,4%	≤ 15,4%	≤ 18,1%

- Tổng sai số (TE - Total error), tổng sai số cho phép (TEa - Total allowable error)[6].

%TE = $|\%\text{Bias}|$ + %CV x 1,5

Bảng 2.3: Tổng sai số cho phép (TEa) cho các xét nghiệm Đông máu (CLIA) [7].

Xét nghiệm	**PT(s)**	**APTT(s)**	**Fibrinogen**
Tổng sai số cho phép (%TEa)	15%	15%	20%

- Điểm sigma và cách đánh giá.

$$\mathbf{Sigma}\ (\boldsymbol{\sigma}) = \frac{\%\text{TEa} - |\%\text{BiasTB}|}{\%\text{CV}} \quad [4]$$

Bảng 2.4: Điểm sigma và cách đánh giá [5].

Điểm sigma	**Lỗi phần triệu (DPM)**	**Hiệu suất**	**Đánh giá**
1	690,000	31,0000%	Không chấp nhận được
2	308,000	69,2000%	Không tốt
3	**66,800**	**93,3200%**	**Chấp nhận được**
4	6,210	99,3790%	Tốt
5	230	99,9770%	Rất tốt
6	3,4	99,9997%	Xuất sắc

***2.2.3.* Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

Phòng Đông máu, Trung tâm Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2017 đến tháng 7/2019.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Hệ số biến thiên (%CV)

Bảng 3.1: % CV trung bình (IQC) của 3 xét nghiệm Đông máu ở mức bình thường và mức thấp.

Xét nghiệm	n	Mức bình thường			Mức thấp		
		PT(s)	APTT(s)	Fib	PT(s)	APTT(s)	Fib
%CV Trung bình	24	1,75	2,23	3,88	3,18	1,97	5,05
%CV giới hạn NSX		≤ 3	≤ 3,5	≤ 8	≤ 4	≤ 5	≤ 8

Nhận xét: % CV trung bình của cả 3 xét nghiệm Đông máu ở cả 2 mức bình thường (normal) và mức thấp (low) đều đạt trong giới hạn nhà sản xuất công bố.

3.2 Độ lệch (%Bias)

Bảng 3.2: % Bias trung bình (EQA) của 3 xét nghiệm Đông máu.

Xét nghiệm	n	PT(s)	APTT(s)	Fibrinogen
%Bias Trung bình	24	2,08	3,43	5,31
Giới hạn %Bias (RIQAS)		≤ 12,4	≤ 15,4	≤ 18,1

Nhận xét: % Bias trung bình của cả 3 xét nghiệm Đông máu đều đạt trong giới hạn cho phép. Trong đó %Bias trung bình của xét nghiệm PT(s) là tốt nhất, sau đó đến xét nghiệm APTT(s), sau cùng là xét nghiệm Fibrinogen.

3.3 Tổng sai số (%TE)

Bảng 3.3: %TE (tính toán) và %TEa (CLIA) của các xét nghiệm Đông máu.

Tên XN	%TE (tính toán)		%TEa (CLIA)
	Mức bình thường	Mức thấp	
PT	4,70 %	6,85 %	15 %
APTT	6,78 %	6,38 %	15 %
FIB	11,13 %	12,88 %	20 %

Nhận xét. Tổng sai số (TE) của 3 xét nghiệm đông máu đều đạt trong giới hạn cho phép (%TE < %TEa).

3.4 Số liệu sigma

Bảng 3.4: Số liệu sigma của 3 xét nghiệm Đông máu ở mức bình thường và mức thấp.

Xét nghiệm	n	Mức bình thường			Mức thấp		
		PT(s)	APTT(s)	Fibrinogen	PT(s)	APTT(s)	Fibrinogen
Điểm sigma	24	7,66	5,38	3,89	4,19	6,33	3,03

Nhận xét:

- Tất cả điểm sigma trung bình của 3 xét nghiệm đông máu đều >3 (chấp nhận được)
- Đối với xét nghiệm PT(s) ở mức bình thường và APTT(s) ở mức thấp cho chất lượng ở mức xuất sắc (Sigma >6).

IV. BÀN LUẬN

4.1 Giá trị %CV, %Bias, %TE của 3 xét nghiệm Đông máu.

- Hệ số biến thiên (%CV - IQC) là chỉ số thống kê mô tả sự phân tán của một dãy số liệu [8].
- Độ chệch (%Bias – EQA) thể hiện mức độ sai khác giữa kết quả ngoại kiểm tra của phòng xét nghiệm với trị số ấn định [9]
- Tổng sai số (TE) đại diện cho tổng lỗi có thể xảy ra trong một kết quả xét nghiệm do cả không chính xác (sai số ngẫu nhiên) và không xác thực (sai số hệ thống) của thủ tục đo lường [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận: 100% các giá trị %CV TB, %Bias TB và tổng sai số (TE) của 3 xét nghiệm PT(s), APTT(s), Fibrinogen đều đạt trong giới hạn cho phép. Như vậy các kết quả xét nghiệm trả ra sẽ có độ tin cậy cao.

4.2 Giá trị Sigma của 3 xét nghiệm Đông máu

Kết quả nghiên cứu thu được 100% điểm sigma trung bình của 3 xét nghiệm đông máu đều đạt từ ngưỡng cho phép trở lên (sigma >3). Trong đó điểm sigma trung bình của xét nghiệm PT(s) đạt từ 4,19 – 7,66 ; xét nghiệm APTT(s) đạt từ 5,38 – 6,33 và với xét nghiệm Fibrinogen đạt từ 3,03 – 3,89 . Theo James O. Westgard and Sten A. Westgard [10] chỉ ra điểm sigma đối với xét nghiệm PT(s) là 5,35 và 3,24 đối với xét nghiệm Fibrinogen. Còn theo T. Geens và cộng sự [11] điểm sigma của xét nghiệm APTT(s) tính được là 5.9; Các kết quả nghiên cứu trên khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi đều cho thấy điểm sigma trung bình của 2 xét nghiệm PT(s), APTT(s) có xu hướng tốt hơn của xét nghiệm Fibrinogen. Có thể giải thích nguyên nhân là do bản chất xét nghiệm Fibrinogen sử dụng huyết tương pha loãng (tỉ lệ 1 huyết tương và 9 buffer) còn xét nghiệm PT(s), APTT(s) sử dụng huyết tương không pha loãng nên độ chính xác ($\%CV_{TB}$) và độ xác thực ($\%Bias_{TB}$) của xét nghiệm Fibrinogen ($\%CV_{TB}$ = 3,88-5,05 ; $\%Bias_{TB}$ = 5,31) kém hơn các xét nghiệm PTs ($\%CV_{TB}$ = 1,75-3,18 ; $\%Bias_{TB}$ = 2,08) và xét nghiệm APTTs ($\%CV_{TB}$ = 1,97-2,23 ; $\%Bias_{TB}$ = 3,43).

Như vậy, từ các kết quả của nghiên cứu có thể đánh giá chất lượng của các xét nghiệm PT, APTT, Fibrinogen thực hiện trên máy phân tích đông máu tự động ACLTOP 700 là đạt yêu cầu. Tuy nhiên đối với xét nghiệm Fibrinogen điểm sigma trung bình vẫn còn khá thấp do đó phòng xét nghiệm vẫn nên có những giải pháp cải tiến để cải thiện mức chất lượng của xét nghiệm được tốt hơn.

V. KẾT LUẬN

Qua phân tích số liệu Six sigma để đánh giá chất lượng của các xét nghiệm PT, APTT, Fibrinogen trên máy phân tích đông máu tự động ACLTOP 700 chúng tôi đưa ra một số nhận xét sau:

- 100% điểm sigma trung bình của 3 xét nghiệm PT(s), APTT(s), Fibrinogen đều đạt trong giới hạn cho phép.
- Điểm sigma trung bình của xét nghiệm PT(s) và APTT(s) đạt ở mức tốt trở lên trong đó: tại mức bình thường, điểm sigma trung bình của xét nghiệm PT(s) là 7,66 ; APTT(s) là 5,38. Tại mức thấp điểm sigma trung bình của xét nghiệm PT(s) là 4,19 ; APTT(s) là 6,33.

– Điểm sigma trung bình của xét nghiệm Fibrinogen đạt ở mức trung bình trong đó mức bình thường là 3,89 và mức thấp là 3,03.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Hữu Tâm** (2012). "Những vấn đề cơ bản trong đảm bảo chất lượng xét nghiệm y khoa", NXB Y học, 12 – 24.
2. **Phạm Quang Vinh** (2013). Đảm bảo chất lượng xét nghiệm huyết học và truyền máu. Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trong lâm sàng, 343-350.
3. **Đỗ Đình Hồ, Phạm Thị Mai** (2006). Bảo đảm và kiểm tra chất lượng xét nghiệm hóa sinh lâm sàng. Nhà xuất bản y học.
4. **Westgard J.O, PhD** (2016). Basic QC Practices 4th EDITION, 148-168.
5. **Westgard J.O., Burnett R.W.** (1990). Precision requirements for cost-effective operation of analytical processes. Clin Chem, 36, 1629-1632.
6. **Westgard JO, Carey RN, Wold, S.** Clin Chem (1974) Criteria for judging precision and accuracy in method development and evaluation.; 20:825-833.
7. **James O. Westgard, PhD and Sten Westgard, (2019).** New CLIA Proposed Rules for Acceptance Limits for Proficiency Testing.
8. **Trần Hữu Tâm** (2012). "Nội kiểm tra chất lượng xét nghiệm", NXB Y học, 12 – 71.
9. **Trần Hữu Tâm** (2012). "Ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm", NXB Y học, 42-43.
10. **Westgard JO, Westgard SA** (2006). The quality of laboratory testing today: an assessment of metrics for analytic quality using performance data from proficiency testing surveys and the clia criteria for acceptable performance. Am J Clin Pathol; 125:343–354.
11. **T.Geens, F.Vertessen, R.Malfait, K.Deiteren and M.B. Maes** (2015), Validation of the Sysmex CS5100 coagulation analyzer and comparison to the Stago STA-R analyzer for routine coagulation parameters, International journal of laboratory hematology 37.

BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ KHÁNG THỂ KHÁNG PHOSPHOLIPID TRONG NHÓM NGƯỜI BÌNH THƯỜNG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Trần Thị Kiều My, Đào Thị Thiết*, Hà Hữu Nguyện*, Nguyễn Thị Thanh Hương*, Nguyễn Thị Thu Phương*, Vũ Đức Quang*, Vũ Tuấn Anh***

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bước đầu khảo sát nồng độ kháng thể kháng phospholipid ở nhóm người khỏe mạnh tại viện Huyết học Truyền máu TW

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 329 người hiến máu thường xuyên tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019 - 2020

Kết quả: Trong 329 người hiến máu có 7 trường hợp (2,1%) có kháng thể kháng phospholipid dương tính. Nồng độ Anti β2 glycoprotein I IgG/IgM/IgA, Anti β2 glycoprotein I IgG domain I lần lượt là 7,6 ± 15,7 U/ml, 1,85 ± 3,1U/ml, 4,07 ± 0,9 CU, 3,8 ± 1,79 CU và nồng độ trung bình Anti Cardiolipin IgG/IgM/IgA lần lượt là 3,8 ± 4,3, 3,0 ± 4,4, 1,6 ± 1,14. Không có sự khác biệt về nồng độ kháng thể giữa các nhóm tuổi, giới tính và nhóm máu.

Từ khóa: kháng thể kháng phospholipid, người hiến máu

SUMMARY

EVALUTATION OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES LEVEL IN HEALTHY GROUP IN NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANFUSION

Objective: To evaluate antiphospholipid antibodies level in healthy group in NIHBT

Method: This prospective study included 329 blood donors in NIHBT

Results: positive antiphospholipid antibodies (APA) were observed in 7 healthy blood donors (2,1%). Anti β2 glycoprotein I IgG/IgM/IgA, Anti β2 glycoprotein I IgG domain I concentration were 7,6 ± 15,7 U/ml, 1,85 ± 3,1U/ml, 4,07 ± 0,9 CU, 3,8 ± 1,79 CU, respectively and anti Cardiolipin IgG/IgM/IgA concentration were 3,8 ± 4,3U/ml, 3,0 ± 4,4U/ml, 1,6 ± 1,14CU, respectively. There were no significant difference in APA between age groups, sex and ABO blood groups.

Key words: antiphospholipid antibodies, blood donor

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kháng thể kháng phospholipid (Antiphospholipid antibodies: APA) là kháng thể tự miễn, đặc hiệu với phospholid hoặc protein gắn phospholid. Kháng thể này gặp trong hội chứng antiphospholid, với biểu hiện lâm sàng chủ yếu là huyết khối hoặc sảy thai liên tiếp. Ngoài APA có thể tăng trong bệnh lupus, nhiễm trùng, ung thư. Bên cạnh đó, kháng thể kháng phospholid có thể gặp ở người khỏe mạnh với một tỷ lệ nhất định [1],[2].

Hiện nay ở nước ta, xét nghiệm định

**Viện Huyết học Truyền máu TW*
*** Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Thiết
Email: daothiet.nihbt@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 24/9/2020
Ngày duyệt bài: 15/10/2020

lượng kháng thể kháng phospholipid được sử dụng chủ yếu trong chẩn đoán hội chứng antiphospholipid với các xét nghiệm như anti Anti β2 glycoprotein I IgG/IgM, anti cardiolipin IgG/IgM và LA test. Các xét nghiệm mới như Anti β2 glycoprotein I Domain I, Anti β2 glycoprotein I IgA, anti cardiolipin IgA mặc dù chưa đưa vào trong tiêu chuẩn chẩn đoán nhưng đã được chứng minh có mối liên quan nhất định đến mức độ biểu hiện lâm sàng của hội chứng APS[2],[3].

Xét nghiệm APA được thực hiện khá phổ biến ở nước ta, tuy nhiên hiện chưa có nghiên cứu khảo sát về về APA trong nhóm người khỏe mạnh tại Việt Nam. Đây cũng chính là cơ sở để đưa ra cut-off (bách phân vị $99^{th)}$ cho chẩn đoán APS.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: 329 người hiến máu nhắc lại tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Đối tượng nghiên cứu là người hiến máu tình nguyện nhắc lại, đạt các tiêu chuẩn hiến máu và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu;

Các bước tiến hành nghiên cứu

Thu thập các thông tin người hiến máu như tuổi, giới, nhóm máu, tình trạng sức khỏe.

Mẫu xét nghiệm là máu toàn phần được chống đông bằng natri citrate 3,2% sau đó ly tâm với tốc độ 1500g trong 20 phút. Định lượng kháng thể kháng phospholipid bao gồm Anti- β2 glycoprotein I IgG/IgM/IgA (β2GPI), anti β2glycoprotein IgG Domain I (β2GPI domain I), Anti cardiolipin IgG/IgM/IgA (ACL) bằng nguyên lý miễn dịch hóa phát quang trên hệ thống máy HemosIL-Acustar với giá trị cut – off là 20[8].

Đạo đức nghiên cứu: Người hiến máu được giải thích, tự nguyện tham gia nghiên cứu. Người hiến máu được tư vấn về kết quả xét nghiệm, kiểm tra lại khi có kết quả bất thường.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	
Cỡ mẫu	329
Tuổi	29,2 ± 7,8 (19 – 58)
Giới	Nam/Nữ: 159 (48,3%)/170 (59,7%)
Nhóm máu	
A	83 (25,2%)
B	81 (24,6%)
O	89 (27,1%)
AB	76 (23,1%)

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu 29,2 ± 7,8, tỷ lệ nữ/nam là 1,06; Tỷ lệ nhóm máu trong nhóm nghiên cứu tương tự nhau.

2. Đặc điểm xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid

Bảng 2: Nồng độ kháng thể trung bình của nhóm nghiên cứu (n = 329)

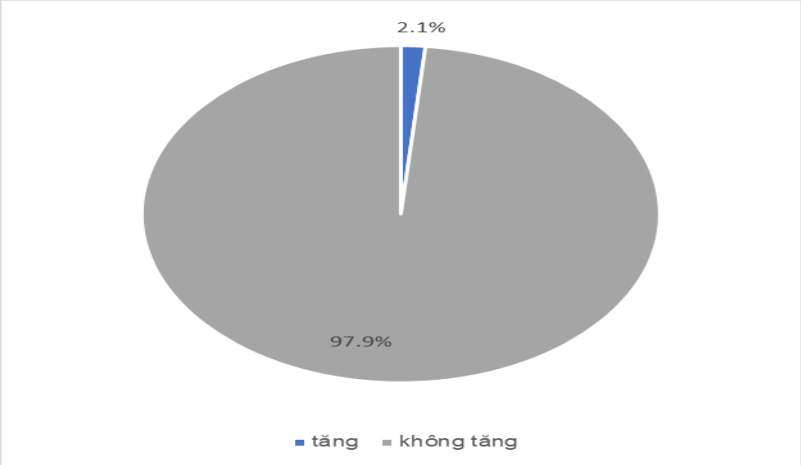
Kháng thể	Trung bình ± SD	Min - Max	Giá trị so sánh	p
Anti β2GP I IgG (U/ml)	7,6 ± 15,7	3,2 - 286	20	<0,05
Anti β2GP I IgM (U/ml)	1,85 ± 3,1	1,1 - 42,7	20	<0,05
Anti β2GP I IgA (CU)	4,07 ± 0,9	4 - 21,3	20	<0,05
Anti β2GP I Domain I (CU)	3,8 ± 1,79	3,6 - 32	20	<0,05
Anti Cardiolipin IgG (U/ml)	3,8 ± 4,3	2,6 – 59,3	20	<0,05
Anti Cardiolipin IgM (U/ml)	3,0 ± 4,4	1 – 69,1	20	<0,05
Anti Cardiolipin IgA (CU)	1,6 ± 1,14	1,4 – 18,9	20	<0,05

Nhận xét: Nồng độ kháng thể kháng phospholipid trung bình của nhóm nghiên cứu thấp so với giá trị ngưỡng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3: Tỷ lệ kháng thể kháng phospholipid trong nhóm nghiên cứu (n = 329)

Kháng thể	Tăng (n, %)	Không tăng (n, %)	Σ
Anti β2GP I IgG (U/ml)	3 (0,9%)	326 (99,1)	329 (100%)
Anti β2GP I IgM (U/ml)	2 (0,6%)	327 (99,4)	329 (100%)
Anti β2GP I IgA (CU)	1 (0,3%)	328 (99,7)	329 (100%)
Anti β2GP I Domain I (CU)	1 (0,3%)	328 (99,7)	329 (100%)
Anti Cardiolipin IgG (U/ml)	3 (0,9%)	326 (99,1)	329 (100%)
Anti Cardiolipin IgM (U/ml)	2 (0,6%)	327 (99,4)	329 (100%)
Anti Cardiolipin IgA (CU)	0 (0%)	329 (100)	329 (100%)

Nhận xét: Trong các kết quả nồng độ kháng thể thu được, tỷ lệ dương tính cho mỗi loại kháng thể thấp dưới 1%.



Biểu đồ 1: Tỷ lệ người hiến máu có kháng thể dương tính

Nhận xét: Tỷ lệ người hiến máu có kháng thể kháng phospholipid dương tính là 2,1%.

Bảng 4: Nồng độ kháng thể theo giới tính (n=329)

Kháng thể	Nam (n=170) Trung bình ± SD	Nữ (n=159) Trung bình ± SD	p
Anti β2GP I IgG (U/ml)	6,3 ± 1,24	8,57±21,7	>0,05
Anti β2GP I IgM (U/ml)	1,35 ± 0,8	2,3 ± 4,2	>0,05
Anti β2GP I IgA (CU)	4,1 ±1,4	4,01±0,99	>0,05
Anti β2GP I Domain I (CU)	3,89 ± 2,4	3,75 ± 0,86	>0,05
Anti Cardiolipin IgG (U/ml)	3,38 ± 2,4	4,1 ± 5,4	>0,05
Anti Cardiolipin IgM (U/ml)	2,75±2,8	3,2 ± 5,5	>0,05
Anti Cardiolipin IgA (CU)	1,64 ± 1,53	1,57 ± 0,57	>0,05

Nhận xét: Sự khác biệt giữa nồng độ kháng thể theo giới tính không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5: Nồng độ kháng thể theo độ tuổi (n=329)

Kháng thể	Dưới 30 (n=209) Trung bình ± SD	Trên 30 (n=120) Trung bình ± SD	p
Anti β2GP I IgG (U/ml)	8,23 ± 19,6	6,45 ± 0,64	>0,05
Anti β2GP I IgM (U/ml)	2,2 ± 3,76	1,55 ± 1,58	>0,05
Anti β2GP I IgA (CU)	4,09 ± 1,19	4,05 ± 0,41	>0,05
Anti β2GP I Domain I (CU)	3,7 ± 0,96	3,9 ± 2,6	>0,05
Anti Cardiolipin IgG (U/ml)	3,7 ± 4,5	3,8 ± 3,8	>0,05
Anti Cardiolipin IgM (U/ml)	3,1 ± 5,2	2,7 ± 2,3	>0,05
Anti Cardiolipin IgA (CU)	1,6 ± 1,33	1,6 ± 0,69	>0,05

Nhận xét: Sự khác biệt giữa nồng độ kháng thể theo giới tính không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 6: Nồng độ kháng thể theo nhóm máu (n = 329)

Kháng thể	Nhóm A (n=83) Trung bình ± SD	Nhóm B (n=81) Trung bình ± SD	Nhóm O (n=89) Trung bình ± SD	Nhóm AB (n=76) Trung bình ± SD	p
Anti β2GPI IgG	6,6 ± 1,47	6,5 ± 1,37	6,7 ± 1,8	10,7 ± 32,5	>0,05
Anti β2GPI I IgM	1,49 ± 1,1	2,0 ± 3,5	1,9 ± 4,4	1,93 ± 2,3	>0,05
Anti β2GPI I IgA	4,2 ± 1,9	4,0 ± 0,5	4,0 ± 0,27	4,05 ± 0,42	>0,05
Anti β2GPI Domain I	3,6 ± 0,17	3,8 ± 1,79	4,1 ± 3,2	3,6 ± 0,4	>0,05
Anti Cardiolipin IgG	3,5 ± 2,3	3,4 ± 2,0	4,1 ± 4,4	4 ± 6,7	>0,05
Anti Cardiolipin IgM	2,29 ± 1,3	4,1 ± 8,1	2,8 ± 1,9	2,8 ± 2,7	>0,05
Anti Cardiolipin IgA	1,8 ± 2,05	1,46 ± 0,17	1,6 ± 0,8	1,5 ± 0,4	>0,05

Nhận xét: Sự khác biệt giữa nồng độ kháng thể theo nhóm máu ABO không có ý nghĩa thống kê**.**

Bảng 7: Ngưỡng bách phân vị 99th của kháng thể kháng phospholipid

Xét nghiệm	99th percentile cut - off
Anti β2glycoprotein I IgG (U/ml)	20,44 U/ml
Anti β2glycoprotein I IgM (U/ml)	15,5 U/ml
Anti Cardiolipin IgG (U/ml)	20,01 U/ml
Anti Cardiolipin IgM (U/ml)	16,0 U/ml
Anti β2GPI Domain I (CU)	10 CU
Anti β2glycoprotein I IgA (CU)	6 CU
Anti Cardiolipin IgA (CU)	6,4 CU

Nhận xét: Bách phân vị 99th của các xét nghiệm dùng trong chẩn đoán APS: Anti β2glycoprotein I IgG/IgM lần lượt là 20,44 U/ml và 15,5 U/ml; Anti cardiolipin IgG/IgM lần lượt là 20,01 U/ml và 16,0 U/ml. Anti β2glycoprotein I IgA 6,4 CU, Anti β2GPI Domain I 10 CU, Anti Cardiolipin IgA là 6,4 CU.

IV. BÀN LUẬN

Kháng thể kháng phospholipid là các tự kháng thể kháng trực tiếp phospholipid hoặc phức hợp protein-phospholipid. Cho đến nay đã có nhiều loại kháng thể được xác định bằng các phương pháp miễn dịch hoặc phát hiện sự có mặt của các kháng thể này thông qua sự kéo dài thời gian đông của các xét nghiệm đông máu phụ thuộc phospholipid. Các kháng thể này có thể xuất hiện ở nhiều bệnh lý khác nhau, đặc biệt trong hội chứng kháng phospholipid (APS), một hội chứng bệnh lý với biểu hiện lâm sàng chủ yếu là tắc mạch và sảy thai nhiều lần cùng với sự có mặt của các kháng thể kháng phospholipid. Ngoài ra, kháng thể kháng phospholid có thể gặp ở người khỏe mạnh với một tỷ lệ nhất định [1].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn đối tượng nghiên cứu là những người hiến máu nhắc lại đủ điều kiện tham gia hiến máu và đối tượng nghiên cứu của chúng tôi phân bố tương đối đều ở cả hai giới cũng như nhóm máu.

Các xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid trong nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện dựa trên nguyên lý miễn dịch hóa phát quang với ngưỡng cut off là 20 theo công bố của nhà sản xuất. Nồng độ trung bình của các kháng thể trong nhóm nghiên cứu thấp hơn so với giá trị ngưỡng, nồng độ này có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 7 trường hợp người hiến máu có kháng thể kháng phospholipid dương tính chiếm tỷ lệ 2,1% (Hình 1) và đối với mỗi loại kháng thể, tỷ lệ bệnh nhân có kết quả dương tính rất thấp, dưới 1% (Bảng 3). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới với tỷ lệ người khỏe mạnh có kháng thể dương tính từ 1 – 5% [1] [4]. Theo nghiên cứu của Giordano Egiziano trên 33456 người khỏe mạnh, 17% trường hợp có dương tính ít nhất với 1 loại kháng thể, sau 12 tuần, tỷ lệ này giảm xuống 11%[5]. Như vậy, kháng thể kháng phospholipid có thể xuất hiện ở những người

hoàn toàn khỏe mạnh. Những trường hợp này cần được theo dõi và khẳng định lại sau 12 tuần.

Với mỗi xét nghiệm, khi đưa ra khoảng tham chiếu cần phân tích dựa trên nhiều khía cạnh như độ tuổi, giới. Trong nghiên cứu, chúng tôi phân tích sự khác biệt của nồng độ kháng thể giữa các nhóm tuổi, giới tính và nhóm máu (Bảng 4, 5, 6) và sự khác biệt về nồng độ các kháng thể kháng phospholipid giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê. Đây là cơ sở để áp dụng 1 khoảng tham chiếu chung cho các đối tượng bệnh nhân.

Trong chẩn đoán hội chứng antiphospholipid, xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid là công cụ không thể thiếu được. Theo tiêu chuẩn chẩn đoán APS Sydney, nồng độ kháng thể kháng phosphlipid cần cao hơn bách phân vị thứ 99 của nhóm chứng hoặc 40U/ml[6]. Xác định ngưỡng cut-off của APL là một trong những yếu tố để chẩn đoán bệnh nhân có hội chứng APS hay không. Kết quả kháng thể aCL và β2glycoprotein được khẳng định là dương tính khi cao hơn giá trị cut-off được xác định là giá trị bách phân vị thứ 99^{th}. Theo nghiên cứu của Laura Vanoverschelde khi tổng kết về ngưỡng cut-off của anticardiolipin và β2glycoprotein trong chẩn đoán APS, có sự khác biệt giữa các phương pháp xét nghiệm, thiết bị và nhóm chứng. Tác giả cũng chỉ ra rằng, giá trị bách phân vị thứ 99^{th} nên được tính toán dựa trên tối thiểu 300 người khỏe mạnh[8]. Theo nghiên cứu của tác giả Ruffatti (2008) khi so sánh độ nhạy khi áp dụng tiêu chuẩn nồng độ kháng thể kháng phospholipid >40 U/ml hoặc giá trị bách phân vị thứ 99 trong chẩn đoán APS, tác giả nhận thấy độ nhạy của giá trị bách phân vị thứ 99 cao hơn ($p<0,0001$)[9].

Dựa trên số liệu thu được, chúng tôi xác định ngưỡng bách phân vị thứ 99 của nhóm chứng. Bảng 7 cho thấy, giá trị 99^{th} của Anti β2glycoprotein I IgG và Anti Cardiolipin IgG lần lượt là 20,44 và 20,01 U/ml. Giá trị này tương tự như ngưỡng cut –off là 20U/ml chúng tôi đang áp dụng do nhà sản xuất công bố giá trị 99^{th} của Anti β2glycoprotein I IgM và Anti Cardiolipin IgM lần lượt là 15,5 và 16U/ml. Chúng tôi cũng xác định ngưỡng bách phân vị thứ 99 của các xét nghiệm chưa được đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán APS bao gồm: Anti β2glycoprotein I IgA 6,4 CU, Anti β2GPI Domain I 10 CU, Anti Cardiolipin IgA là 6,4 CU. Khi so sánh với công bố trong nghiên cứu của tác giả Zuo (2018), giá trị 99^{th} của xét nghiệm anticardiolipin IgG/IgM thu được khi phân tích 110 người khỏe mạnh là 40 U/ml[7]. Như vậy, khi áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán APS, cần xác định giá trị ngưỡng đối với mỗi quần thể, phương pháp xét nghiệm để có thể chẩn đoán chính xác.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 329 người hiến máu tại viện Huyết học Truyền máu Trung ương, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ người hiến máu có kháng thể kháng phospholipid dương tính là 2,1%
- Không có sự khác biệt về nồng độ kháng thể giữa các nhóm tuổi, giới tính và nhóm máu.
- Ngưỡng giá trị 99^{th} của Anti β2glycoprotein I IgG và Anti Cardiolipin IgG lần lượt là 20,44 và 20,01 U/ml. Ngưỡng giá trị 99^{th} của Anti β2glycoprotein I IgM và

Anti Cardiolipin IgM lần lượt là 15,5 và 16 U/ml.

- Ngưỡng giá trị 99th: Anti β2glycoprotein I IgA 6,4 CU, Anti β2GPI Domain I 10 CU, Anti Cardiolipin IgA là 6,4 CU.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Anh Trí (2011)** Hội chứng anti-phospholipid, Nhà xuất bản Y học
2. **Sciascia S et al. (2017)** Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'Extra-criteria' manifestations and technical advances. Nat Rev Rheumatol.;13(9):548-60.
3. **de Laat HB et al. (2009),** The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: An international multicenter study. J Thromb Haemost.;7(11):1767-73.
4. **Angela Tincani (2009)** Update on antiphospholipid antibodies: clinical significance, Int. J. Clin. Rheumatol. 4(5), 551–560
5. **Giordano Egiziano (2020)** Antiphospholipid Antibody Testing in a General Population Sample from the USA: An Administrative Database Study, Scientific Reports 10:3102
6. **Miyakis S et al (2006).** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost.;4(2):295-306.
7. **Yu Zuo (2018)** Identifying Additional Risk Factors for Thrombosis and Pregnancy Morbidities Among Antiphospholipid Antibodies Carriers, Clin Appl Thromb Hemost. Sep; 24(6): 980–985
8. **Laura Vanoverschelde (2019),** Influence of anticardiolipin and anti-β2 glycoprotein I antibody cutoff values on antiphospholipid syndrome classification, Res Pract Thromb Haemost; 3(3): 515–527.
9. **A. RUFFATTI,* S. OLIVIERI, (2008)** Influence of different IgG anticardiolipin antibody cut-off values on antiphospholipid syndrome classification, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 6: 1693–1696.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM NHIỄM KHUẨN Ở BỆNH NHÂN BỆNH MÁU ĐƯỢC PHÁT HIỆN VI KHUẨN QUA NUÔI CẤY VI SINH TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI GIAI ĐOẠN 2016 – 2018

Nguyễn Tuấn Tùng*, Nguyễn Văn Hưng*, Nguyễn Trọng Tuệ**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm nhiễm khuẩn ở bệnh nhân (BN) bệnh máu được phát hiện vi khuẩn qua nuôi cấy vi sinh tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai và tìm hiểu mối liên quan giữa căn nguyên gây nhiễm khuẩn với một số đặc điểm ở người bệnh bị bệnh máu ác tính. **Đối tượng:** 213 BN bệnh máu tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu bệnh viện Bạch Mai phát hiện được vi khuẩn qua nuôi cấy vi sinh từ tháng 01/2016 đến tháng 12/2018. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu. **Kết quả và bàn luận:** Nhiễm khuẩn chủ yếu ở bệnh máu ác tính (81,7%) trong đó bệnh có nhiều bệnh nhân nhất là đa u tủy xương (ĐUTX) (31,5%). Mức độ nặng của nhiễm khuẩn: nhiễm khuẩn nặng chiếm 26,3% và shock nhiễm khuẩn chiếm 12,2%. Vị trí nhiễm khuẩn: hay gặp nhất là nhiễm khuẩn huyết (42,7%), nhiễm khuẩn tiết niệu (26,3%) và nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới (15,1%). Căn nguyên gây nhiễm khuẩn: chủ yếu là gram âm (73,7%) trong đó E.coli chiếm 26%; K.pneumoniae (13,9%); Enterococcus (11,6%); S.aureus (9,9%); P.aeruginosa (9,5%), A.baumannii (7,2%). Mối liên quan giữa căn nguyên nhiễm khuẩn và đặc điểm ở người bệnh bị bệnh máu ác tính: Shock nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn nặng chủ yếu ở lơ xê mi (LXM) cấp dòng tủy. Nhiễm khuẩn huyết chủ yếu ở BN LXM; nhiễm khuẩn hô hấp dưới và nhiễm khuẩn tiết niệu chủ yếu gặp ở BN ĐUTX.

Từ khóa: Nuôi cấy vi sinh, A.baumannii,

SUMMARY

RESEARCH CHARACTERISTICS OF DISEASES IN BLOOD PATIENTS DISCOVERED BACTERIA THROUGH MICROBIOLOGICAL CULTURE AT BACH MAI HOSPITAL IN 2016 – 2018

Objectives: Describe the characteristics of bacteria infection in Haematological diseases patients determined by culture at the Center for Hematology – Blood Transfusion of Bach Mai Hospital and the relationship between the cause of infection and features of patients with hematological malignancies **Subjects:** 213 patients with hematologic disorders had culture – confirm bacterial infection hospitalized at the Center for Hematology – Blood Transfusion of Bach Mai Hospital **from** 2016 to 2018. **Methods:** A retrospective cross-sectional study**. Results and conclusion:** The findings show that the The majority of patients were malignancies (81.7%) and the multiple myeloma have highest percentage (31.5%). Severity of infection: severe infection (26.3%) and Septic shock (12.2%). Origins of infections: the most common site are bloodstream (42.7%), urinary tract (26.3%) and lower respiratory tract infections (15.1%). Causal pathogenic bacteria: Overall, the predominant organisms were Gram- negative organisms predominantly (73.7%) Among the Gram-

**Bệnh viện Bạch Mai*
***Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Tuấn Tùng
Email: tunghhbm@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 30/9/2020

negative bacteria E.coli represented the most frequent species (26%; K.pneumoniae (13.9%); followed by Enterococcus (11.6%); S.aureus (9.9%); P.aeruginosa (9.5%), and A.baumannii (7.2%). Relationship between infectious etiology and characteristics of patients with hematological malignancies: septic shock and severe infection mainly occurred in acute myeloid leukemia patients. In the group of bloodstream infection predominantly are patients with myeloid leukemia while patients with Multiple myeloma account for large proportion in lower respiratory tract and urinary tract infection groups.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn là biến chứng không mong muốn và thường gặp trong khám chữa bệnh. Nhiễm khuẩn làm tăng > 2 lần tỷ lệ tử vong, thời gian nằm viện và chi phí điều trị [1]. Mỗi loại vi sinh vật khác nhau gây nhiễm khuẩn ở những vị trí khác nhau với biểu hiện lâm sàng theo vị trí tổn thương và tùy thuộc vào bệnh nền của từng bệnh

Trung tâm Huyết học – Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai chuyên điều trị các bệnh về máu, tại đây có những BN bệnh máu ác tính cần được điều trị hóa chất nên tình trạng suy giảm khả năng miễn dịch ở những BN này là khá phổ biến, cũng vì vậy nguy cơ nhiễm khuẩn sẽ cao hơn**.** Để có những hiểu biết về tình trạng nhiễm khuẩn tại trung tâm, góp phần giúp bác sỹ lâm sàng có định hướng về loại vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phục vụ cho chẩn đoán sớm, sử dụng kháng sinh hợp lý, an toàn và hiệu quả, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với hai mục tiêu:

1. Mô tả một số đặc điểm nhiễm khuẩn ở BN bệnh máu được phát hiện vi khuẩn qua nuôi cấy vi sinh tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2016 đến tháng 12/2018.

2. Tìm hiểu mối liên quan giữa căn nguyên gây nhiễm khuẩn và một số đặc điểm ở người bệnh bị bệnh máu ác tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

213 BN bệnh máu tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2016 đến tháng 12/2018 phát hiện được vi khuẩn qua nuôi cấy vi sinh

Tiêu chuẩn lựa chọn BN:

- BN bệnh máu điều trị nội trú tại Trung tâm Huyết học và Truyền máu bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2016 đến hết tháng 12/2018.
- Tìm được vi khuẩn qua nuôi cấy: Kết quả cấy máu, cấy mủ, cấy đờm, cấy nước tiểu, cấy phân, cấy dịch: Dương tính.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu.
- **Cỡ mẫu nghiên cứu:** 213 BN đủ tiêu chuẩn tham gia vào nghiên cứu.

2.3. Nội dung nghiên cứu và các biến số nghiên cứu:

- Đặc điểm chung: tuổi, giới, bệnh huyết học, kết quả điều trị.
- Đặc điểm nhiễm khuẩn: mức độ nặng của nhiễm khuẩn, vị trí nhiễm khuẩn, tác nhân vi khuẩn, số lượng bạch cầu trung tính.

2.4. Một số tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu

- Tiêu chuẩn mức độ nặng của nhiễm khuẩn.
- Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn ở các vị trí theo Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh nhiễm Hoa Kỳ (CDC) khi nuôi cấy vi sinh dương tính.

2.5. Phương pháp xử lý số liệu

- Số liệu được nhập và xử lý với phần mềm SPSS 16.0. Các thuật toán thống kê sử

dụng: kiểm định khi bình phương ($\chi 2$), kiểm định Fisher. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các thông tin chung

- Tỷ lệ giữa BN nam và BN nữ là gần như nhau (nam/nữ = 1,05/1).
- Nhóm tuổi hay gặp nhiều nhất là ≥60 tuổi (97 BN, chiếm 45,5%), sau đó là 50-59 tuổi (48 BN, chiếm 22,5%). Nhiễm khuẩn ít gặp ở nhóm BN < 30 tuổi (8,5%)
- Phân bố BN theo nhóm bệnh:

Bảng 3.1. Phân bố BN theo nhóm bệnh

Bệnh	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Bệnh máu ác tính	**174**	**81,7**
ĐUTX	67	31,5
LXM cấp dòng tủy	43	20,2
LXM cấp dòng lympho	24	11,3
LXM kinh dòng BC hạt	7	2,8
LXM kinh dòng lympho	3	1,4
Rối loạn sinh tủy	16	7,5
U lympho	9	4,2
Tăng tiểu cầu tiên phát	5	2,3
Waldenstrom	1	0,5
Bệnh máu không ác tính	**39**	**18,3**
Tổng	**213**	**100**

Trong 213 BN nghiên cứu, gặp nhiều nhất là ở nhóm bệnh máu ác tính chiếm 81,7% trong đó bệnh chiếm tỷ lệ nhiễm khuẩn nhiều nhất là ĐUTX (31,5%), LXM cấp dòng tủy (20,2%), LXM cấp dòng lympho (11,3%), rối loạn sinh tủy (7,5%).

3.2. Đặc điểm nhiễm khuẩn ở BN bệnh máu được phát hiện vi khuẩn qua nuôi cấy vi sinh

- **Mức độ nặng của nhiễm khuẩn**:

Bảng 3.2. Mức độ nặng của nhiễm khuẩn

Mức độ nhiễm khuẩn	Bệnh máu ác tính		Bệnh máu không ác tính		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Nhiễm khuẩn	98	56,3	33	84,6	131	61,5
Nhiễm khuẩn nặng	52	29,9	4	10,3	56	26,3
Shock nhiễm khuẩn	24	13,8	2	5,1	26	12,2
Tổng	**174**	**100**	**39**	**100**	**213**	**100**

Nhận xét: Trong 213 BN chúng tôi nghiên cứu có 131 trường hợp nhiễm khuẩn chiếm 61,5%; 56 trường hợp NK nặng chiếm 26,3% và 26 trường hợp shock NK (chiếm12,2%).Tỷ lệ shock NK và NK nặng trong nhóm bệnh ác tính cao hơn nhóm bệnh không ác tính; trong

khi tỷ lệ NK thông thường thấp hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p= 0,005).

- Vị trí nhiễm khuẩn:

Bảng 3.3 Vị trí nhiễm khuẩn

Vị trí nhiễm khuẩn	Bệnh máu ác tính		Bệnh máu không ác tính		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
NK huyết	78	44,9	13	33,3	**91**	**42,7**
NK tiết niệu	39	22,4	17	43,7	**56**	**26,3**
NK hô hấp dưới	32	18,4	0	0	**32**	**15,1**
NK da, mô mềm	12	6,9	5	12,7	**17**	**8,0**
NK họng miệng	4	2,3	0	0	**4**	**1,8**
NK tiêu hóa	2	1,1	0	0	**2**	**0,9**
Phối hợp nhiều vị trí	7	4,0	4	10,3	**11**	**5,2**
Tổng	**174**	**100**	**39**	**100**	**213**	**100**

Nhận xét: Vị trí nhiễm khuẩn hay gặp nhất là nhiễm khuẩn huyết gặp 91 trường hợp chiếm 42,7%. NK tiết niệu gặp 56 trường hợp chiếm 26,3%, NK hô hấp dưới có 32 trường hợp (15,1%). Tỷ lệ NK huyết trong nhóm bệnh máu ác tính là 44,9% cao hơn ở nhóm bệnh không ác tính (33,3%) trong khi tỷ lệ NK tiết niệu trong nhóm bệnh không ác tính lại cao hơn (43,7% so với 22,4%).

- Căn nguyên nhiễm khuẩn:

Phân lập tác nhân gây NK từ 213 BN nghiên cứu cho kết quả E.coli có tỷ lệ cao nhất (26%), tiếp theo là K. pneumoniae (13,9%), Enterococcus (11,6%), S.aureus (9,9%), P.aeruginosa (9,5%) và A.baumannii (7,2%). Chủ yếu là các vi khuẩn (VK) Gram âm, chiếm 73,7% . VK Gram dương chiếm 26,3%.

+ VK Gram âm chủ yếu là các VK đường ruột chiếm 62,6%. Trong số các VK Gram âm thì tỷ lệ cao theo thứ thứ tự là E.coli (35,3%), K. pneumoniae (18,8%), P. aeruginosa chiếm (12,7%) và A.baumannii (9,7%). Haemophilus influenzae và Stenotrophomonas maltophilia ít gặp hơn, có tỷ lệ lần lượt là 3% và 3,6%.

+ Trong số các vi khuẩn gram dương gây nhiễm khuẩn thì tỷ lệ cao nhất là Enterococcus chiếm 44,1%, tiếp theo là tụ cầu vàng chiếm 37,2%; phế cầu chiếm 6,8%. Trong 213 BN nghiên cứu gặp 1 trường hợp NK do liên cầu lợn.

- Số lượng bạch cầu trung tính ở các bệnh nhân có nhiễm khuẩn theo nhóm bệnh:

Bảng 3.4: Số lượng bạch cầu trung tính

Số lượng BCTT	Bệnh máu ác tính		Bệnh máu không ác tính		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
< 0,5 G/l	108	62,1	6	15,4	**114**	**53,5**
0,5 – 1 G/l	39	22,4	7	17,9	**46**	**21,6**

>1 G/l	27	15,5	26	66,7	**53**	**24,9**
Tổng	**174**	**100**	**39**	**100**	**213**	**100**

Nhận xét: Trong số các BN có nhiễm khuẩn thì gặp nhiều nhất ở nhóm BN có số lượng BCTT dưới 0,5G/l (chiếm tỷ lệ 53,5%). Nhóm BN có số lượng BCTT từ 0,5 – 1G/l và trên 1G/l có tỷ lệ gần như nhau (21,6% và 24,9%)

3.3. Mối liên quan giữa căn nguyên gây nhiễm khuẩn với một số đặc điểm ở người bệnh bị bệnh máu ác tính

- Liên quan giữa mức độ nặng của nhiễm khuẩn với loại bệnh lý

Bảng 3.5. Liên quan giữa mức độ nặng của NK với loại bệnh lý

Mức độ nặng	AML		ALL		ĐUTX		RLST		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
NK	12	27,9	16	66,7	47	70,1	10	62,5	**85**	**56,7**
NK nặng	18	41,9	6	25,0	14	20,9	4	25,0	**42**	**28,0**
Shock NK	13	30,2	2	8,3	6	9,0	2	12,5	**23**	**15,7**
Tổng	**43**	**100**	**24**	**100**	**67**	**100**	**16**	**100**	**150**	**100**

Nhận xét: Tỷ lệ NK nặng là 28% và shock NK là 15,7%, trong đó chủ yếu gặp ở BN LXM cấp dòng tủy, ít gặp hơn ở các bệnh ác tính khác. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p < 0,01).

- Liên quan giữa vị trí nhiễm khuẩn với loại bệnh lý: Nhiễm khuẩn xảy ra ở hầu hết các vị trí, chủ yếu là NK huyết (67%), NK tiết niệu (36%) và NK hô hấp dưới (26%). NK huyết chủ yếu ở BN LXM cấp dòng tủy và ĐUTX, ít gặp hơn ở các bệnh khác, khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,01.) NK hô hấp dưới và NK tiết niệu phần lớn gặp ở BN ĐUTX, ít gặp ở các bệnh khác, khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

- Liên quan giữa căn nguyên vi khuẩn và mức độ nặng của nhiễm khuẩn

+ Shock nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn nặng ở BN LXM cấp dòng tủy chủ yếu do E.coli, K. pneumonia, P. aeruginosa và Streptococcus. Các vi khuẩn khác chủ yếu gây nhiễm khuẩn.

+ Shock nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn nặng ở BN LXM cấp dòng lympho chủ yếu do E.coli, các căn nguyên gây nhiễm khuẩn ở nhiều mức độ nặng khác nhau.

+ Shock nhiễm khuẩn ở BN ĐUTX chủ yếu do Acinetobacter baumannii (33,2%), NK nặng chủ yếu do E.coli (35,7%) và liên cầu (28,7%).

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm nhiễm khuẩn ở BN bệnh máu được phát hiện vi khuẩn qua nuôi cấy vi sinh

Nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi hay gặp nhất là ≥ 60 tuổi (97 BN, 45,5%), ít gặp ở nhóm trẻ tuổi. Tuổi cao là một yếu tố nguy cơ gây NK, các BN tuổi cao có sức đề kháng giảm thường có bệnh kèm theo, nên dễ mắc nhiễm khuẩn. Nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cũng có kết quả tuổi trung bình ở BN mặc NKBV từ 50–70 tuổi [2], [3]. Phân bố theo nhóm bệnh: có 174 BN mắc bệnh máu ác tính (chiếm 81,7%) và 39 BN không mắc bệnh máu ác tính (chiếm 18,3%). Bệnh máu ác tính chiếm phần lớn số BN nghiên cứu, kết quả này phù hợp với các nghiên cứu

của Wang JJ và cộng sự [4]. Bệnh máu ác tính làm suy giảm hệ miễn dịch và sau hóa trị liệu làm tổn thương da, niêm mạc miệng, tổn thương đường tiêu hóa giảm bạch cầu hạt tạo điều kiện cho vi khuẩn xâm nhập. Trong nhóm nhóm bệnh máu ác tính phát hiện được vi khuẩn qua nuôi cấy vi sinh, bệnh có nhiều BN nhất là ĐUTX (31,5%), tiếp theo là LXM cấp dòng tủy (20,2%), LXM cấp dòng lympho (11,3%), rối loạn sinh tủy (7,5%). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Lại Thị Kim Hòa khi tỷ lệ nhiễm khuẩn cao gặp ở các bệnh LXM cấp [5]. Điểm khác biệt là trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh ĐUTX hay gặp nhất trong các bệnh nhân nhiễm khuẩn, do đối tượng nghiên cứu được chọn khi kết quả vi sinh nuôi cây dương tính.

Các BN chúng tôi nghiên cứu đều tìm được căn nguyên vi khuẩn tại vị trí nhiễm khuẩn nên đều ở mức độ "nhiễm khuẩn" hoặc nặng hơn. Tỷ lệ shock NK và NK nặng trong nhóm bệnh ác tính cao hơn nhóm bệnh không ác tính; trong khi tỷ lệ NK thông thường thấp hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p= 0,005). Nguyên nhân là do trong bệnh máu ác tính có sự giảm sức đề kháng của cơ thể nên giảm khả năng chống đỡ trước vi khuẩn, đồng thời tình trạng giảm BCTT và điều trị hóa chất cũng là nguyên nhân làm tăng mức độ nặng của NK so với bệnh máu không ác tính.

Nghiên cứu cho thấy nhiễm khuẩn huyết là hay gặp nhất với tỷ lệ 42,7%; tiếp đến là nhiễm khuẩn tiết niệu (26,3%); nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới (15,1%) và nhiễm khuẩn da, mô mềm (8,0%). Vị trí nhiễm khuẩn ít gặp nhất là nhiễm khuẩn tiêu hóa, (chiếm 0,9%). Hầu hết các tác giả như Nghiên cứu của Nguyễn Việt Hùng và cộng sự [6], Nghiên cứu của Đặng Ngọc Thủy năm 2019 [7] đều thấy nhiễm khuẩn hô hấp dưới chiếm tỷ lệ cao, sau đó là nhiễm khuẩn hô hấp trên và nhiễm khuẩn huyết. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những BN bệnh máu có xét nghiệm nuôi cấy vi sinh dương tính do đó nhiễm khuẩn huyết trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Phạm Thị Hằng (2016) tại khoa Huyết học – Truyền máu bệnh viện Bạch Mai ở các BN bệnh máu ác tính cho thấy bệnh phẩm cấy máu chiếm tới 91%; cấy đờm, dịch ngoáy họng chỉ chiếm 5,4%; cấy nước tiểu chiếm 1,8% [8]. Về vị trí NK giữa 2 nhóm bệnh máu ác tính và không ác tính, tỷ lệ NK huyết ở bệnh máu ác tính cao hơn bệnh máu không ác tính nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Về căn nguyên gây nhiễm khuẩn, trong nghiên cứu chủ yếu là các vi khuẩn gram âm, chiếm 73,7%. Vi khuẩn gram dương chiếm 26,3%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan và cộng sự (2010) ở các BN bệnh máu tại bệnh viện Bạch Mai [9]. Những vi khuẩn tỷ lệ cao nhất theo thứ tự là E.coli (26%); Klebsiella pneumoniae (13,9%); Enterococcus (11,6%); S.aureus (9,9%); Pseudomonas aeruginosa (9,5%), Acinetobacter baumannii (7,2%); chủ yếu vẫn là các trực khuẩn gram âm. Ahmadzedeh (2013) nghiên cứu tổng hợp nhiễm khuẩn ở BN LXM tại 4 trung tâm điều trị bệnh máu tại Ấn Độ cho thấy rằng tác nhân gây bệnh chủ yếu là các vi khuẩn gram âm (85,4%) [10]. Nghiên cứu của Mahon (2010) cho thấy gần đây Enterococcus nổi lên trở thành tác nhân gây bệnh đáng quan tâm, chúng phát triển thành chủng kháng glycopeptid như vancomycin là loại kháng sinh thường dùng để điều trị nhiễm khuẩn.

Mối liên quan chặt chẽ giữa số lượng và chức năng của bạch cầu nói chung và BCTT nói riêng với tình trạng nhiễm khuẩn đã được

đề cập bởi nhiều tác giả trong và ngoài nước. Bảng 3.4 cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN có số lượng BCTT giảm dưới 0,5G/l là 53,5% cao hơn với nhóm BN có số lượng BCTT 0,5 – 1G/l (21,6%) và nhóm BN có số lượng BCTT trên 1G/l (24,9%). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Shannon Cason (1995), Bodey (1976), Lại Thị Kim Hòa (2010) [5], [11], [12].

4.2 Liên quan giữa căn nguyên gây nhiễm khuẩn và một số đặc điểm ở người bệnh bị bệnh máu ác tính

Nghiên cứu chúng tôi chỉ ra rằng LXM cấp dòng tủy có tỷ lệ bị shock NK và NK nặng cao nhất (30,2% và 41,9%). Các bệnh LXM cấp dòng lympho, RLST, ĐUTX có tỷ lệ NK nặng và shock NK thấp hơn. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê độ tin cậy 99%. Nguyên nhân có thể do các BN LXM cấp dòng tủy có các biểu hiện lâm sàng nặng, đặc biệt phác độ điều trị thường dùng hóa chất liều cao gây giảm bạch cầu trung tính nặng, vi khuẩn dễ xâm nhập vào máu, gây nhiễm khuẩn nặng và shock nhiễm khuẩn [12].

Về mối liên quan giữa tác nhân vi khuẩn và bệnh lý, trong nghiên cứu nguyên hàng đầu gây nhiễm khuẩn ở BN LXM cấp dòng tủy và dòng lympho là các trực khuẩn Gram âm như E.coli, Klebsiella pneumoniae và Pseudomonas aeruginosa. Căn nguyên gây NK ở các bệnh ĐUTX và RLST khá đồng đều về tỷ lệ, chủ yếu vẫn là các vi khuẩn Gram âm. Tỷ lệ các loại vi khuẩn gây nhiễm khuẩn ở BN LXM cấp dòng tủy và LXM cấp dòng lympho tương tự nhau. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Hà Thanh và cộng sự (2008), nghiên cứu của Lại Thị Kim Hòa (2010) nghiên cứu của Ahmandzedeh (Ấn Độ 2013), nghiên cứu của Phạm Thị Hằng (2016).

Về mức độ nhiễm khuẩn, Ở LXM cấp dòng tủy và dòng lympho, E.coli là tác nhân chủ yếu gây shock nhiễm khuẩn (46,1%) và nhiễm khuẩn nặng (50%,), tiếp theo là K. pneumonia, P. aeruginosa và Streptococcus. Các vi khuẩn khác gây nhiễm khuẩn ở mức độ thông thường là chủ yếu. Nguyên nhân có thể do 4 loại vi khuẩn E.coli, K.pneumonia, P. aeruginosa và Streptococcus là các vi khuẩn gây NKBV nên tỷ lệ kháng kháng sinh cao, do đó thường gây NK ở mức độ nặng hơn.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 213 BN được phát hiện vi khuẩn qua nuôi cấy vi sinh tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 2016 đến 2018, chúng tôi rút ra 1 số kết luận sau:

Đặc điểm nhiễm khuẩn ở BN bệnh máu được phát hiện vi khuẩn qua nuôi cấy:

- Nhiễm khuẩn chủ yếu ở bệnh máu ác tính (81,7%) trong đó bệnh có nhiều bệnh nhân nhất là ĐUTX (31,5%), LXM cấp dòng tủy (20,2%).
- Mức độ nặng của nhiễm khuẩn: nhiễm khuẩn nặng chiếm 26,3% và shock nhiễm khuẩn chiếm 12,2%.
- Vị trí nhiễm khuẩn: hay gặp nhất là nhiễm khuẩn huyết (42,7%), nhiễm khuẩn tiết niệu (26,3%) và nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới (15,1%).
- Căn nguyên gây nhiễm khuẩn: chủ yếu là gram âm (73,7%) trong đó E.coli chiếm 26%; K.pneumoniae (13,9%); Enterococcus (11,6%); S.aureus (9,9%); P.aeruginosa (9,5%), A.baumannii (7,2%).

Liên quan giữa căn nguyên vi khuẩn và một số đặc điểm ở BN bệnh máu ác tính

- Mức độ nặng với loại bệnh ác tính: Shock NK và NK nặng chủ yếu ở BN LXM

cấp dòng tủy, các NK khác chủ yếu ở BN ĐUTX

- Vị trí NK: chủ yếu là NK huyết, NK hô hấp dưới và NK tiết niệu. NK huyết chủ yếu là LXM cấp; NK HH dưới và NK tiết niệu chủ yếu là ĐUTX.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trương Anh Thư, Nguyễn Quốc Anh, và Nguyễn Gia Bình (2012)**. Tỷ lệ mắc và hậu quả nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tại khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai 2008 - 2009. Tạp Chí Học Lâm Sàng, 66, 67.
2. **Kim E.S., Kim H.B., Song K.-H. el al.. (2012)**. Prospective nationwide surveillance of surgical site infections after gastric surgery and risk factor analysis in the Korean Nosocomial Infections Surveillance System (KONIS). Infect Control Hosp Epidemiol, 33(6), 572–580.
3. **Malacarne P., Boccalatte D., Acquarolo A. el al. (2010)**. Epidemiology of nosocomial infection in 125 Italian intensive care units. Minerva Anestesiol, 76(1), 13–23
4. **Wang J.-J., Hu K., Wang Z.-H. el al.. (2010).** Changes of pathogens for nosocomial infection of patients with hematological diseases. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 18(4), 1031–1035.
5. **Lại Thị Kim Hòa (2010)**, Nghiên cứu đặc điểm nhiễm khuẩn ở bệnh nhân mắc một số bệnh máu ác tính tại viện Huyết học - Truyền máu TW, Luận văn thạc sỹ y học
6. **Nguyễn Việt Hùng và Trương Anh Thư el al. (2012)**. Tỷ lệ, phân bố, các yếu tố liên quan và tác nhân gây nhiễm khuẩn bệnh viện tại bệnh viện Bạch Mai năm 2012. Tạp Chí Học Thực Hành, 869.
7. **Đặng Ngọc Thủy và Phí Quyết Tiến (2019),** Nghiên cứu thực trạng nhiễm khuẩn bệnh viện tại bệnh viện đa khoa khu vực Phúc Yên, Tỉnh Vĩnh Phúc.
8. **Phạm Thị Hằng (2016),** Nghiên cứu đặc điểm nhiễm trùng ở BN LXM cấp được điều trị hóa chất tại khoa Huyết học - Truyền máu bệnh viện bạch mai năm 2014 - 2016, Đại học Y Hà Nội
9. **Nguyễn Thị Lan, Phạm Quang Vinh, và Kiều Thị Vân Oanh và cộng sự. (2010).** Đánh giá tình trạng nhiễm khuẩn ở BN bệnh máu tại khoa Huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai. Tạp Chí Học Lâm Sàng, 57, 21–27
10. **Ahmadzadeh A., Varnasseri M., Jalili M.H. el al.. (2013).** Infection Pattern of Neutropenic Patients in Post-chemotherapy Phase of Acute Leukemia Treatment. Hematol Rep, 5(4), e15
11. **Ereifeld A.G. (1997)**. Infections in the cancer patient. 2659–2704
12. **Shannon Carson (1992).** Side Effects of chemotherapy and Immunosuppression. Princ Crit Care Comopanition Handb, 329–348

CHẨN ĐOÁN, PHÂN LOẠI VÀ TIÊN LƯỢNG LOẠN SINH TỦY THEO WHO 2016 TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Đắc Quỳnh Anh*, Tiêu Ngọc Kim Ngân*, Lê Phương Thảo*, Nguyễn Hữu Nhân*, Tô Hoài Văn*, Huỳnh Thị Bích Huyền*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Chẩn đoán, phân loại và tiên lượng loạn sinh tuỷ theo WHO 2016 tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Đối tượng và phương pháp: 144 mẫu của bệnh nhân được chẩn đoán loạn sinh tủy tại bệnh viện Truyền máu Huyết học thành phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ tháng 3 năm 2017 đến tháng 3 năm 2018 thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào phân tích nghiên cứu.

Kết quả: Qua phân tích đánh giá đặc điểm loạn sinh tuỷ theo phân loại của WHO 2016 ở 144 người bệnh, chúng tôi nhận thấy: độ tuổi trung bình là 52.38 tuổi (2 – 86 tuổi); tỉ lệ nam/nữ là 0.92/1; 97.22% người bệnh có giảm ít nhất 1 dòng tế bào máu tại thời điểm chẩn đoán, trong đó thiếu máu gần như biểu hiện ở tất cả người bệnh. Đặc điểm loạn sinh theo phân loại WHO 2016, phân nhóm loạn sinh tuỷ đa dòng (MDS-MLD, n=74) với tỷ lệ 51.39%. Tiếp theo đó là nhóm loạn sinh tuỷ có tăng tế bào non 1 (MDS-EB-1, n=30), loạn sinh tuỷ có tăng tế bào non 2 (MDS-EB-2, n=18) và loạn sinh đơn dòng (MDS-SLD, n=13), với tỉ lệ lần lượt là 20.83%, 12.5% và 9.03%, ba nhóm này chiếm hơn 40% dân số nghiên cứu. Tỷ lệ thấp nhất là loạn sinh đa dòng có tăng nguyên bào sắt vòng (MDS-RS-MLD, n=02) chiếm chưa đến 1.4%. Đặc điểm tiên lượng MDS trong nghiên cứu của chúng tôi theo IPSS-R gần 50% là ở nhóm nguy cơ trung bình với nhóm loạn sinh tủy đa dòng chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo đó là nhóm nguy cơ cao và rất cao chiếm tỉ lệ lần lượt là 24.31% và 14.58% chủ yếu là ở nhóm loạn sinh tủy tăng tế bào non.

Kết luận: Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại loạn sinh tuỷ của WHO 2016, với những thuật ngữ mới (MDS SLD, MDS MLD, và MDS EB), giúp rõ ràng hơn trong chẩn đoán và phân loại nhóm bệnh này, từ đó giúp các bác sĩ lâm sàng đưa ra quyết định điều trị và tiên lượng tốt hơn cho người bệnh.

Từ khóa: MDS, Myelodysplastic syndromes, WHO Classification-Based Prognostic Scoring Syste.

SUMMARY

DIAGNOSIS, CLASSIFICATION AND PROGNOSIS OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME ACCORDING TO WHO 2016 AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: Diagnosis, classification and prognosis of myelodysplastic syndrome according to WHO 2016 at Blood Transfusion Hematology Hospital.

Subjects and Methods: 144 samples of patients were diagnosed with MDS at Blood Transfusion Hematology Hospital from March 2017 to March 2018 met the sampling criteria included in the research analysis.

Results: By analyzing and assessing the characteristics of MDS according to WHO 2016 classification, we found that the average age was 52.38 years (2 - 86 years); The male / female ratio is 0.92 / 1; 97.22% of patients had at least 1 decrease in blood cell line at the time of

**Bệnh viện Truyền máu - Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đắc Quỳnh Anh
Email: dacquynh6588@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 08/9/2020

diagnosis, of which anemia was almost manifested in all patients. We validated the new proposals for the classification of the MDS by the WHO working group: 74 MDS-MLD (51.39%); 30 MDS-EB-1(20.83%); 18 MDS-EB-2 (12.5%); 13 MDS-SLD (9.03%) and 2 MDS-RS-MLD (1.4%). The Revised International Prognostic Scoring System (IPSS—R) score values for myelodysplastic syndromes: intermediate risk group is near 50%; high risk is 24.31% and very high risk group is 14.58% .

Conclusion: WHO 2016 criteria for diagnosis and classification of MDS, with new terms (MDS SLD, MDS MLD, and MDS EB), make it clearer to diagnose and classify this group of diseases, thereby helping physicians make better treatment decisions and prognosis.

Key words: MDS, Myelodysplastic syndromes, WHO Classification-Based Prognostic Scoring Syste.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng loạn sinh tuỷ (Myelodysplastic syndromes – MDS) là một nhóm tân sinh dòng tế bào tạo máu dị hợp đặc trưng bởi sự biệt hoá bất thường, rối loạn hình thái tế bào, giảm một hoặc nhiều dòng tế bào máu và tăng nguy cơ tiến triển thành bạch cầu cấp dòng tuỷ (AML) [4]. Đây là một bệnh lý hiếm gặp trong cộng đồng, nhưng thường gặp trong chuyên khoa huyết học. Ở Mỹ, thống kê năm 2003 – 2008 tần suất mắc MDS từ 4.1 đến 4.6 ca trên 100000 người [6]. So với tần suất mắc các bệnh lý huyết học ác tính thì MDS xếp hàng thứ 7 ở Anh giai đoạn 2004 - 2011 [1]. Trong thực hành lâm sàng, chẩn đoán MDS chủ yếu dựa vào khảo sát phân tích tế bào máu ngoại biên, tế bào học tuỷ xương và di truyền tế bào, hiện tại được sử dụng rộng rải là tiêu chuẩn đoán và phân loại loạn sinh tuỷ theo WHO, phiên bản mới nhất cập nhật năm 2016. Vấn đề hiện tại là chúng tôi muốn biết đặc điểm nhóm bệnh MDS tại BVTMHH theo WHO 2016, nên chúng tôi thực hiện nghiên cứu "Chẩn đoán, phân loại và tiên lượng hội chứng loạn sinh tuỷ theo WHO 2016 tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán loạn sinh tủy thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học Thành Phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ tháng 3/2017 đến tháng 03/2018.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hàng loạt ca.

Phương pháp tiến hành

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu liên tục, không xác suất trong thời gian từ tháng 3/2017 đến tháng 3/2018.

Tiêu chí chọn bệnh: Tất cả bệnh nhân giảm 1 trong 3 dòng tế bào máu ngoại vi (hemoglobin <13 g/dL (nam) hay <12 g/dL (nữ), ANC < 1.8×10^9/L,số lượng tiểu cầu <150×10^9/L) và có kết quả tủy đồ hướng loạn sinh tủy hoặc kết quả di truyền tế bào có đột biến đặc trưng cho MDS và có đầy đủ xét nghiệm để có thể phân loại MDS theo WHO 2016.

Tiêu chí loại trừ: Bệnh nhân có giảm tế bào máu ngoại vi và/hoặc hình ảnh tế bào học tủy xương có loạn sinh đã xác định nguyên nhân (bệnh lí huyết học ác tính khác MDS; sau hóa trị liệu hoặc ghép tế bào gốc; bệnh lí tự miễn; thalassemia; thiếu nguyên liệu như sắt, acid folid, vitamin b12; những rối loạn di truyền).

Cỡ mẫu: Sử dụng công thức tính cỡ mẫu cho thiết kế mô tả cắt ngang, với tỉ lệ MDS ước đoán lấy p= 0.1% để có cỡ mẫu tối đa.

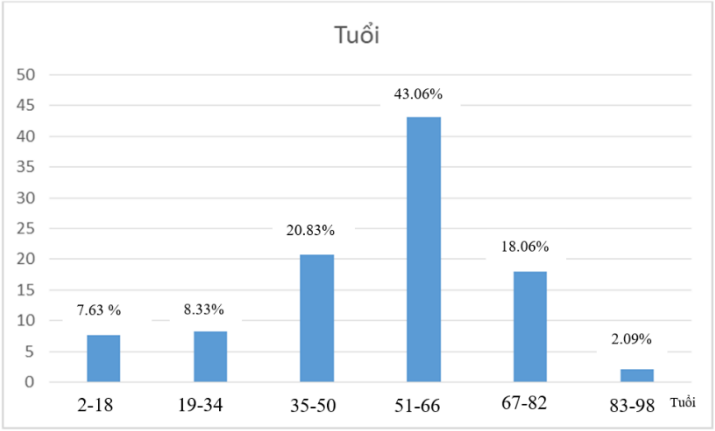
Phương pháp thu thập số liệu: hồi cứu, thu thập dữ liệu bằng mẫu đã soạn.

Phân tích và xử lý số liệu bằng Microsoft Excel 2010.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

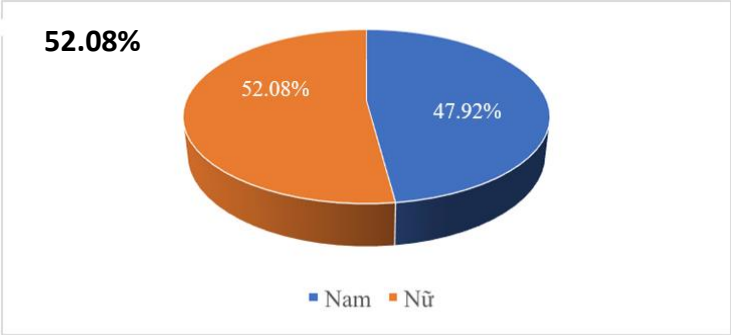
Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Từ 3/2017 đến 3/2018, chúng tôi có 144 người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.



Biểu đồ 1. Phân bố độ tuổi người bệnh trong nghiên cứu

Nhận xét: Tuổi trung bình là 52.38 tuổi (2 – 86 tuổi). Hầu hết người bệnh thuộc nhóm trung niên và người già, nhiều nhất là từ 51-66 tuổi. Số người bệnh trẻ hiếm gặp cũng như nhóm sau 82 tuổi.



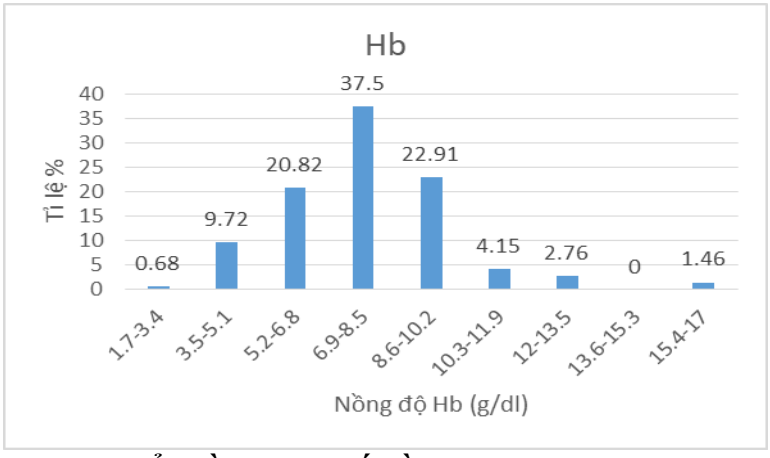
Biểu đồ 2. Đặc điểm giới tính của mẫu nghiên cứu

Nhận xét: Có 69 nam và 75 nữ trong nghiên cứu với tỉ lệ nam/nữ là 0.92/1.

Đặc điểm sinh học

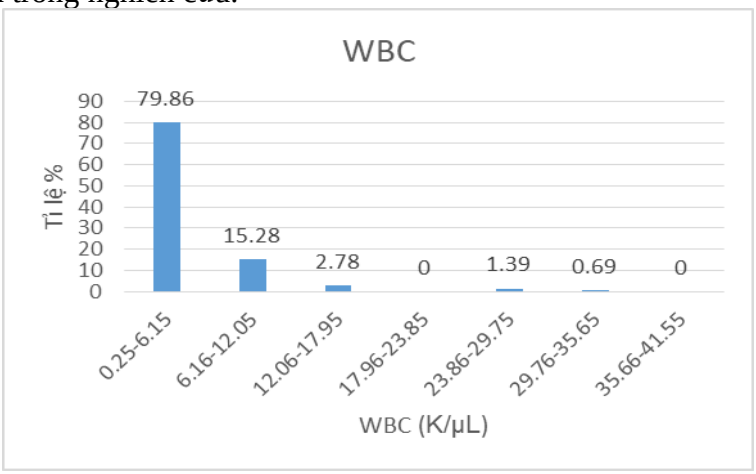
Bảng 1. Công thức máu người bệnh lúc chẩn đoán

	Trung vị	Giá trị lớn nhất	Giá trị nhỏ nhất
Nồng độ Hb (g/dL)	7.6	15.7	1.7
Tiểu cầu (K/µL)	86.5	488	4
Bạch cầu (K/µL)	3.62	52.15	0.25
Neutrophil (K/µL)	1.38	36.19	0.08



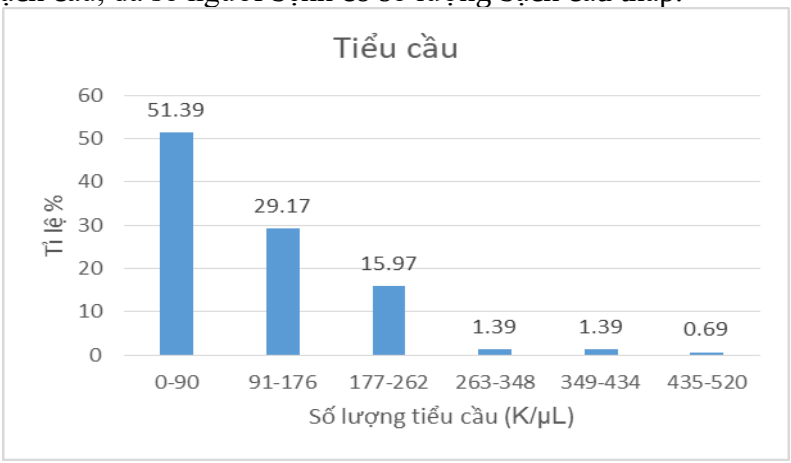
Biểu đồ 3. Phân bố nồng độ Hemoglobin

Nhận xét: Nồng độ Hemoglobin trung bình là 7.47±1.91 g/dl. Thiếu máu chiếm gần 100% người bệnh trong nghiên cứu.



Biểu đồ 4. Phân bố số lượng bạch cầu

Nhận xét: Bạch cầu trung bình lúc chẩn đoán là 7.87±29.1 K/µL. Trừ một số trường hợp rải rác có tăng bạch cầu, đa số người bệnh có số lượng bạch cầu thấp.



Biểu đồ 5. Phân bố số lượng tiểu cầu

Nhận xét: Số lượng tiểu cầu trung bình là 108.74±89.1 K/µL. Tương tự bạch cầu và hemoglobin, phần lớn người bệnh có giảm tiểu cầu lúc nhập viện.

Bảng 2. Giảm các dòng tế bào máu theo WHO 2016 trong chẩn đoán MDS

Giảm các dòng tế bào máu	Số lượng (N=144)	Tỉ lệ (%)
Giảm 1 dòng tế bào máu	30	20.83
Giảm 2 dòng tế bào máu	51	35.42
Giảm 3 dòng tế bào máu	58	40.28
Không giảm	5	3.47

Nhận xét: Theo tiêu chuẩn giảm tế bào máu của WHO 2016 trong chẩn đoán MDS thì hầu như tất cả người bệnh trong nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán đều giảm ít nhất 1 dòng tế bào máu.

Bảng 3. Tỉ lệ bất thường nhiễm sắc thể theo CCSS

Nhóm nguy cơ	Số lượng (n=144)	Tỉ lệ (%)
Rất tốt -Y, del(11q)	0	0
Tốt	**96**	**66.67**
bình thường	88	61.11
del(5q)	5	3.47
có hai bất thường trong đó có del(5q)	2	1.39
del(12p)	0	0
del(20q)	1	0.69
Trung bình	**32**	**22.22**
del(7q)	2	1.39
+8	6	4.17
+19	0	0
i(17q)	2	1.39
bất kỳ dòng độc lập đơn lẻ hay hiện diện 2 bất thường	22	15.28
Xấu	**13**	**9.02**
-7	7	4.86
inv(3)/t(3q)/del(3q)	2	1.39
có hai bất thường trong đó có -7/del(7q)	0	0
có 3 bất thường	4	2.78
Rất xấu có >3 bất thường	**3**	**0.02**

Nhận xét: Trên mẫu nghiên cứu, ghi nhận MDS có bất thường NST ở nhóm nguy cơ tốt và trung bình theo CCSS chiếm tỉ lệ cao nhất lần lượt là 66.67% và 22.22%, trong đó MDS có nhiễm sắc thể đồ bình thường thường gặp nhất với 61.11%, ngoài ra không phát hiện trường hợp nào có bất thường nhiễm sắc thể ở nhóm tiên lượng rất tốt.

Đặc điểm loạn sinh tuỷ theo phân loại của WHO 2016

Bảng 4. Đặc điểm loạn sinh tuỷ theo phân loại WHO 2016

Phân loại	Số lượng (N=144)	Tỷ lệ (%)
MDS-SLD	13	9.03
MDS-MLD	74	51.39
MDS-RS-SLD	0	0.00
MDS-RS-MLD	2	1.39
MDS với del(5q) đơn độc	7	4.86
MDS-EB-1	30	20.83
MDS-EB-2	18	12.50
MDS-U	0	0.00
Tổng	144	100.00

Nhận xét: Chiếm số lượng nhiều nhất là loại loạn sinh tuỷ đa dòng (MDS-MLD) với tỷ lệ 51.4%. Tiếp đến là MDS-EB-1 và MDS- EB-2 chiếm tỉ lệ lần lượt là 20.83% và 12.5%. MDS-RS-SLD, MDS-RS-MLD và MDS với del(5q) đơn độc chiếm tỷ lệ thấp.

Bảng 5. Tỉ lệ bất thường nhiễm sắc thể theo phân nhóm MDS (WHO 2016)

Phân nhóm n (%)	Rất tốt	Tốt	Trung bình	Xấu	Rất xấu	Tổng
MDS-SLD	0 (0)	11 (7.63)	2 (1.39)	0 (0)	0 (0)	13 (9.03)
MDS-MLD	0 (0)	59 (40.97)	8 (5.56)	7 (4.86)	0 (0)	74 (51.39)
MDS-RS-MLD	0 (0)	0 (0)	2 (1.39)	0	0	2 (1.39)
MDS với del(5q) đơn độc	0 (0)	7 (4.86)	0	0	0	7 (4.86)
MDS-EB-1	0 (0)	13 (9.03)	12 (8.33)	4 (2.78)	1 (0.69)	30 (20.83)
MDS-EB-2	0 (0)	6 (4.17)	8	2 (1.39)	2 (1.39)	18 (12.50)
Tổng	0	96 (66.67)	32 (22.22)	13 (9.02)	3 (0.02)	144 (100)

Nhận xét: Chiếm tỉ lệ cao nhất là MDS-MLD có bất thường nhiễm sắc thể tốt với 40.97%; 2 trường hợp MDS-RS-MLD có bất thường nhiễm sắc thể nhóm nguy cơ trung bình; 3 trường hợp bất thường nhiễm sắc thể rất xấu rơi vào nhóm MDS-EB.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Để đánh giá đặc điểm loạn sinh tuỷ trên đối tượng người bệnh Việt Nam theo phân loại mới năm 2016 của WHO, từ tháng 3/2017 đến 3/2018 chúng tôi thu nhận được 144 người bệnh vào nghiên cứu.

Về đặc điểm mẫu nghiên cứu, độ tuổi trung bình là 52.38 tuổi (2 – 86 tuổi), đối chiếu với nghiên cứu của tác giả Dai Chihara (2014) tại Nhật Bản [2], thì kết quả này xác nhận lại người bệnh loạn sinh tuỷ ở dân số

châu Á mắc bệnh trẻ hơn so với dân số châu Âu, nơi mà tuổi khởi phát trung bình khoảng 70 theo nghiên cứu của Germing và cộng sự năm 2013 [9]. Sự khác biệt về chủng tộc trong chẩn đoán có thể gợi ý vai trò của yếu tố di truyền trong bệnh sinh của hội chứng này. Chỉ có 1% người bệnh được chẩn đoán trước 20 tuổi, số liệu này phù hợp với đặc điểm của hội chứng loạn sinh tuỷ, là bệnh lý có sự liên quan rõ rệt với lão hoá.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai giới, tỷ lệ nam/nữ là 0.92/1. Mặc dù một số các nghiên cứu trước đây cho thấy có sự ưu thế nhẹ của giới nam như các nghiên cứu của Rollison DE (2008) [7], Shimizu H (1995) [8], tuy nhiên vẫn chưa thể kết luận về ảnh hưởng của giới tính lên bệnh lý này. Sự khác biệt trong đề tài của chúng tôi có thể giải thích bởi một số các yếu tố tác động (1) cỡ mẫu có thể không đạt được sự đại diện cao vì chỉ thực hiện tại bệnh viện Truyền máu – Huyết học, nơi chỉ có thể tiếp cận được một số chọn lọc các bệnh nhân ở khu vực thành phố Hồ Chí Minh và lân cận; (2) việc chẩn đoán loạn sinh tuỷ của Việt Nam có thể chưa phản ảnh đủ thực trạng bệnh lý này trong dân số vì sự hạn chế của phương tiện, nhân lực và kinh tế. Cần có những đánh giá xa hơn để xác nhận lại những nhận định ban đầu này.

Lượng hemoglobin, số lượng bạch cầu, và tiểu cầu lần lượt là 7.47±1.91g/dl, 7.87±29.1K/µL và 108.74±89.1K/µL, ghi nhận tình trạng giảm các dòng tế bào máu ngoại biên là đặc trưng của bệnh lý này. Theo tiêu chuẩn giảm các dòng tế bào máu ngoại vi của WHO 2016 trong chẩn đoán bệnh nhân MDS thì hầu như tất cả người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi đều bị giảm ít nhất 1 dòng tế bào máu tại thời điểm chẩn đoán (97.22%), trong đó thiếu máu gần như biểu hiện ở tất cả người bệnh, đây cũng thường là lý do chính đưa người bệnh đến khám tại bệnh viện. Trong nghiên cứu của chúng tôi đáng lưu ý có 5 (3.47%) người bệnh bị giảm các dòng tế bào máu nhẹ không thỏa tiêu chuẩn của WHO 2016, với số lượng bạch cầu giảm nhẹ, thiếu máu nhẹ, điều này có thể được lí giải là do những người bệnh này được chẩn đoán MDS giai đoạn sớm, vì hầu như diễn tiến tự nhiên của bệnh đều gây giảm các dòng tế bào máu với mức độ khác nhau.

Đặc điểm loạn sinh tuỷ theo phân loại WHO 2016

Phần lớn người bệnh trong nghiên cứu thuộc phân nhóm loạn sinh tuỷ đa dòng (MDS-MLD, n=74) với tỉ lệ 51.39%. Tiếp theo đó là nhóm loạn sinh tuỷ có tăng tế bào non 1 (MDS-EB-1, n=30), loạn sinh tuỷ có tăng tế bào non 2 (MDS-EB-2, n=18) và loạn sinh đơn dòng (MDS-SLD, n=13) với tỉ lệ lần lượt là 20.83%, 12.5% và 9.03%, ba nhóm này chiếm hơn 40% dân số nghiên cứu. Tỷ lệ thấp nhất là loạn sinh đa dòng có tăng nguyên bào sắt vòng (MDS-RS-MLD, n=2) chiếm chưa đến 1.4%. Không có ca nào trong mẫu được xếp loại loạn sinh tuỷ đơn dòng tăng nguyên bào sắt vòng nhẫn (MDS-RS-SLD) và loạn sinh tuỷ không phân loại (MDS-U). Ngoài ra ở nhóm MDS del (5q) đơn độc trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 7 trường hợp (4.86%), theo định nghĩa lại của WHO 2016, nhóm này gồm bất thường di truyền tế bào del (5q) xảy ra đơn độc hoặc kèm theo một bất thường di truyền

tế bào khác mà không phải monosomy 7 hay del (7q) sẽ được xếp chung một nhóm MDS del (5q). Vì đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam tiến hành xếp loại bệnh nhân loạn sinh tuỷ theo phân loại mới nhất của Tổ chức Y tế Thế giới 2016, vì vậy chưa có số liệu để so sánh ở trong nước.

Trên thế giới hiện nay cũng rất ít các nghiên cứu cập nhật theo phân loại mới đã công bố. So sánh với nghiên cứu của Van Spronsen và cộng sự (2017, n=415) [5] cho thấy kết quả khá tương đồng: 3 phân nhóm chiếm 2/3 quần thể nghiên cứu là MDS-EB-2 (29.7%), MDS-EB-1 (18.4%) và MDS-MLD (18.4%); đứng hạng cuối cùng lần lượt là MDS-U (8.2%) và MDS với del(5q) đơn độc (2.3%); trong nhóm có tăng nguyên bào sắt vòng, tỷ lệ loạn sinh đa dòng (14.5%) chiếm nhiều hơn đơn dòng (3.1%). Tuy nhiên, khi đi vào phân nhóm cụ thể, chúng tôi có khác biệt ở phân nhóm tăng tế bào non, trong đó MDS-EB-1 chiếm ưu thế so với MDS-EB-2, trong khi con số này ngược lại ở trong nghiên cứu Van Spronsen. Cần những nghiên cứu về sau trên dân số Việt Nam để xác nhận sự khác biệt này. Tuy vậy, theo nghiên cứu của tác giả Greenberg cách đây 5 năm về tiên lượng MDS theo IPSS-R [3] cho thấy tiên lượng không khác nhau ở nhóm người bệnh MDS với tỉ lệ phần trăm tế bào non trong tủy xương từ 10-13%. Cũng trong quần thể nghiên cứu này, những người bệnh được phân loại là MDS-EB-1 hoặc MDS-EB-2 cho thấy thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không chuyển cấp là như nhau. Do đó, hai phân loại nhóm MDS- EB-1 và MDS –EB- 2 có tiên lượng tương tự nhau.

Giá trị tiên lượng của IPSS-R đối với phân loại loạn sinh tủy theo WHO 2016 cho thấy có ý nghĩa thống kê cả về thời gian sống toàn bộ (P < .001) và thời gian chuyển cấp (P= 0.001) [5]. Tiên lượng MDS trong nghiên cứu của chúng tôi theo IPSS-R gần 50% là ở nhóm nguy cơ trung bình với phân nhóm MDS-MLD chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo đó là nhóm nguy cơ cao và rất cao chiếm tỉ lệ lần lượt là 24.31% và 14.58% chủ yếu là ở phân nhóm MDS-EB.

V. KẾT LUẬN

Qua phân tích đánh giá đặc điểm loạn sinh tuỷ theo phân loại của WHO 2016 ở 144 người bệnh tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 3/2017 đến 3/2019, chúng tôi nhận thấy:

Về đặc điểm mẫu nghiên cứu, độ tuổi trung bình là 52.38 tuổi (2 – 86 tuổi); tỉ lệ nam/nữ là 0.92/1; 97.22% người bệnh có giảm ít nhất 1 dòng tế bào máu tại thời điểm chẩn đoán, trong đó thiếu máu gần như biểu hiện ở tất cả người bệnh.

Về đặc điểm loạn sinh theo phân loại WHO 2016, phân nhóm loạn sinh tuỷ đa dòng (MDS-MLD, n=74) với tỷ lệ 51.39%. Tiếp theo đó là nhóm loạn sinh tuỷ có tăng tế bào non 1 (MDS-EB-1, n=30), loạn sinh tuỷ có tăng tế bào non 2 (MDS-EB-2, n=18) và loạn sinh đơn dòng (MDS-SLD, n=13), với tỉ lệ lần lượt là 20.83%, 12.5% và 9.03%, ba nhóm này chiếm hơn 40% dân số nghiên cứu. Tỷ lệ thấp nhất là loạn sinh đa dòng có tăng nguyên bào sắt vòng (MDS-RS-MLD, n=02) chiếm chưa đến 1.4%. Không có ca nào trong mẫu được xếp loại loạn sinh tuỷ đơn dòng tăng nguyên bào sắt vòng nhẫn

(MDS-RS-SLD) và loạn sinh tuỷ không phân loại (MDS-U).

Về đặc điểm tiên lượng MDS trong nghiên cứu của chúng tôi theo IPSS-R gần 50% là ở nhóm nguy cơ trung bình với nhóm loạn sinh tủy đa dòng chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo đó là nhóm nguy cơ cao và rất cao chiếm tỉ lệ lần lượt là 24.31% và 14.58% chủ yếu là ở nhóm loạn sinh tủy tăng tế bào non.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **A Smith, D Howell, R Patmore, A Jack and E Roman, 2011.** Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. British Journal of Cancer 105, 1684 – 1692 (22 Nov 2011).
2. **Chihara D, Ito H, Katanoda K, Shibata A, Matsuda T, Sobue T, Matsuo K.** Incidence of myelodysplastic syndrome in Japan. J Epidemiol. 2014;24(6):469-73. Epub 2014 Aug 2.
3. **Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al.** Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012;120(12):2454–2465.
4. **Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, et al,** 2016. Williams Hematology, 9th edition. Mc Graw Hill.
5. **Margot F. van Spronsen et al.** Validation of and proposals for refinements of the WHO 2016 classification for myelodysplastic syndromes. ASH. 25 July 2017.
6. **National Cancer Institute. Surveillance,** Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence—SEER 17 Registries Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, National Cancer Institute, Division of Cancer Control & Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2011.
7. **Rollison DE[1], Howlader N, Smith MT,** Strom SS, Merritt WD, Ries LA, Edwards BK, List AF. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs.
8. **Shimizu H[1], Matsushita Y, Aoki K, Nomura T, Yoshida Y, Mizoguchi H.** Prevalence of the myelodysplastic syndromes in Japan. Int J Hematol. 1995 Jan;61(1):17-22.
9. **Ulrich Germing, Prof. Dr. med.,** Guido Kobbe, Prof. Dr. med.,[1] Rainer Haas, Prof. Dr. med.,[1] and Norbert Gattermann, Prof. Dr. med. Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2013 Nov; 110(46): 783–790.

BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA CT - SCANNER NGỰC - BỤNG TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW NĂM 2019

Trương Vũ Trung, Nguyễn Xuân Hùng, Nguyễn Minh Phương, Hoàng Thúy Hằng, Nguyễn Tiến Sỹ, Bạch Quốc Khánh(*)

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm tổn thương của bệnh lý U lympho ác tính không Hodgkin trên kỹ thuật chụp CT-SCAN ngực-bụng 64 dãy có tiêm thuốc cản quang.

Đối tượng: Các bệnh nhân có chẩn đoán U lympho không Hodgkin chưa được điều trị về bệnh lý U lympho tại bất kỳ cơ sở y tế nào, có chỉ định điều trị hóa chất tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương từ tháng 8 năm 2018 đến tháng 10 năm 2020 (122 bệnh nhân).

Phương pháp: Cắt ngang mô tả, hồi cứu.

Kết quả và kết luận: {1}CT xác định tổn thương tại 13 vị trí, trong đó hay gặp nhất là hạch trung thất (44,3%), hạch cổ (39,3%), hạch ổ bụng (33,6%), hạch nách (24,5%), các vị trí còn lại có tỉ lệ gặp thấp hơn. {2}CT-SCAN phát hiện tổn thương thâm nhiễm màng phổi rất đặc hiệu, phát hiện 11/122 ca. {3} CT-SCAN bộc lộ rõ đặc điểm hoại tử hạch trung thất, chiếm 37% trong tổng số lượng hạch trung thất. Hạch trung thất được phát hiện nhiều nhất tại 2 vị trí trung thất trước (67,4%) và trung thất giữa (58,7%). {4} Trước khi chụp CT-SCAN: bệnh nhân ở giai đoạn I: 19,7%, giai đoạn II chiếm 42,6%, giai đoạn III là 22,9%, và giai đoạn IV: 14,8%. Sau khi chụp CT-SCAN: tăng tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn III lên 30,3% và giai đoạn IV lên 20,5 %, giảm số bệnh nhân giai đoạn I xuống còn 14,8% và giai đoạn II còn 34,4%. Kết quả CT-SCAN đã thay đổi giai đoạn bệnh ở 29 trong số 122 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 23,8%. CT- SCAN đặc biệt có giá trị trong chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị. Việc đánh giá chính xác giai đoạn bệnh giúp cho các bác sĩ điều trị lựa chọn phương thức điều trị phù hợp nhất và đem lại hiệu quả điều trị cao nhất cho bệnh nhân.

Từ khóa: U lympho; Hạch bạch huyết; Thâm nhiễm; CT- SCAN ngực-bụng.

SUMMARY

Objectives: Describe trait pathological in Lung-Abdomen's 64-MSCT of patients with Non-Hodgkin Lymphoma.

Subjects: (122)Non-Hodgkin Lymphoma's patients haven't been treated for lymphoma pathology in any medical facility, with chemical treatment indications at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from August, 2018 to May, 2020.

Methods: Cross-sectional description, retrospective.

Results and conclusions: CT-scanner identified lesions at 13 locations, the most common were mediastinal lymph nodes (44,3%), cervical lymph nodes (39,3%), abdominal lymph nodes (33,6%), axillary lymph nodes (24,5%), the remaining positions have lower encounter rates. CT-SCAN detected very specific lymphoma pleural pulmonary, detecting 11/122 cases. CT-SCAN clearly exhibits mediastinal gangrene, accounting for 37% of the total number of mediastinal lymph nodes. Mediastinal

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Trương Vũ Trung
Email: trung_cdha@yahoo.com
Ngày nhận bài: 11/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 13/8/2020
Ngày duyệt bài: 20/9/2020

lymph nodes were most detected in 2 positions: anterior (67.4%) and middle (58.7%). Before CT scanner: patients in stage I accounted for 19,7%, stage II was 42,6%, stage III: 22,9% and stage IV: 14,8%. After the CT-scanner: the proportion of patients in stage III to 30,3% and stage IV to 20,5%, the number of patients in stage I to 14,8% and phase II to 34,4%. Result of CT-scanner changed stage of disease in 29 of 122 patients, accounting for 23,8%. CT-scanner is especially valuable in diagnosing the stage of disease before treatment. The accurate assessment of disease's the stage helps doctors to choose the most appropriate treatment method and bring the highest treatment effect for patients.

Key words: Non-Hodgkin Lymphoma; Lymph Nodes; Lymphoma, Lung-Abdomen's 64-MSCT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh U lympho ác tính không Hodgkin (Non Hodgkin Lymophoma) là một trong hai nhóm bệnh ác tính của tế bào lympho (U lympho không Hodgkin chiếm khoảng 70% - 75% còn lại là u lympho Hodgkin). U lympho ác tính không Hodgkin có thể khởi phát ở bất kỳ vị trí nào trong cơ thể. Các triệu chứng hay gặp của bệnh là nổi hạch lớn không đau ở cổ, nách, bẹn. Nhìn chung bệnh u lympho ác tính không Hodgkin có biểu hiện lâm sàng rất đa dạng và khó đánh giá về tiên lượng.

Chẩn đoán u lympho ác tính không Hodgkin gồm thăm khám lâm sàng, các xét nghiệm cận lâm sàng như siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ, sinh thiết hạch chẩn đoán mô bệnh học. Chụp CT-SCAN ngực – bụng có tiêm thuốc cản quang nhằm mục đích đánh giá các đặc điểm của hạch như vị trí, kích thước và cấu trúc hạch, các tổn thương thứ phát tại phổi, trung thất và các tạng trong ổ bụng. Đánh giá chính xác đặc điểm tổn thương u lympho có ý nghĩa quyết định đến việc lựa chọn phương thức điều trị và kết quả điều trị. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: "Đánh giá đặc điểm hình ảnh CT-Scanner ngực-bụng trong chẩn đoán của bệnh u lympho ác tính không Hodgkin".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương năm 2018-2020.

2.2 Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu là nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu và hồi cứu.

2.3 Đối tượng nghiên cứu

122 bệnh nhân có chẩn đoán U lympho không Hodgkin chưa được điều trị tại bất kỳ cơ sở y tế nào về bệnh lý u lympho có chỉ định điều trị hóa chất tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương từ tháng 8 năm 2018 đến tháng 10 năm 2020.

2.3.1 Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân có chẩn đoán U lympho không Hodgkin chưa được điều trị tại bất kỳ cơ sở y tế nào về bệnh lý u lympho có chỉ định điều trị hóa chất tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương từ tháng 8 năm 2018 đến tháng 10 năm 2020. Bệnh nhân có chỉ định chụp CT- SCAN ngực – bụng 64 dãy. Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2.3.2 Tiêu chuẩn loại trừ

Các bệnh nhân có chống chỉ định sử dụng thuốc cản quang (Tiền sử dị ứng nặng, suy thận nặng,...). Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

2.3.3 Các đặc điểm xác định bệnh U lympho không Hodgkin.

* Chẩn đoán lâm sàng:

Triệu chứng lâm sàng điển hình của U lympho là sự xuất hiện của các khối u, hạch. Hạch to không kèm theo biểu hiện viêm, mật độ thường chắc. Hạch to một vị trí hoặc nhiều vị trí cùng một lúc.

Triệu chứng toàn thân được đề cập đến nhiều nhất là: sốt kéo dài, gầy sút >10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng không có nguyên nhân và ra mồ hôi trộm về đêm.

* Chẩn đoán cận lâm sàng:

Hạch đồ, sinh thiết hạch hoặc tổ chức lympho, hóa mô miễn dịch mảnh sinh thiết hạch/ tổ chức lympho, tủy đồ, sinh thiết tủy xương, flow cytometry mô hạch, dịch tủy xương, dịch não tủy, dịch màng phổi…, xét nghiệm di truyền - sinh học phân tử, xét nghiệm điện di

* Chẩn đoán giai đoạn theo tiêu chuẩn của Ann Arbor, năm 1971.

* Chẩn đoán hình ảnh:

- Xquang tim phổi: Phát hiện hạch lớn trung thất, hạch thuộc phổi, tổn thương thâm nhiễm phổi,…. qua các hình ảnh: Trung thất rộng, nhiều nốt mờ ngoại vi phổi (tổn thương lan theo đường bạch mạch).

- Siêu âm ổ bụng : Hạch ổ bụng, các tổn thương: gan to, lách to, các tổn thương thâm nhiễm các tạng đặc ổ bụng: gan, lách, tụy, thận, ... Tuy nhiên một số tổn thương thâm nhiễm do đồng âm với nhu mô tổ chức thông thường nên dễ bị bỏ qua, điển hình là thâm nhiễm thận. Tổn thương thâm nhiễm gan, lách, tụy thường có tính chất giảm âm. Hạch lympho qua siêu âm thường có đặc điểm đứng thành chùm hoặc chuỗi, mất cấu trúc rốn hạch, đôi khi còn có hình ảnh bờ hạch đa múi và phá vỡ cấu trúc vỏ hạch.

- Chụp CT-SCAN 64 dãy ngực – bụng trên hệ thống máy CT-SCAN 64 dãy GE Revolution có tiêm thuốc cản quang hàm lượng 300mg/L, phát hiện được các hạch nhỏ bất thường, thâm nhiễm các tạng đặc ổ bụng đặc hiệu.

+ Trên CT-SCAN tổn thương hạch quan sát được chính xác về kích thước và vị trí, cũng như đặc điểm hạch có hoại tử, phá vỡ cấu trúc hạch, xâm lấn lân cận hay không.

+ Tổn thương thâm nhiễm phổi không lan theo đường bạch mạch nên tạo thành những nốt, khối mờ tập trung chủ yếu ngoại vi phổi. Thâm nhiễm màng phổi quan sát rõ nét nhất trên CT- SCAN bằng hình ảnh dày không đều, tạo khối màng phổi, sau tiêm khối ngấm thuốc tốt.

+ Tổn thương gan, lách, thận: thường có vài hoặc nhiều nốt, khối rải rác khắp nhu mô, giảm tỷ trọng và sau tiêm rất ít ngấm thuốc. Với tổn thương thâm nhiễm thận thì trước tiêm khó nhận ra vì nốt, khối đồng tỷ trọng với nhu mô, sau tiêm cản quang ít ngấm thuốc nên bộc lộ tổn thương rõ nét hơn sau khi chụp tiêm thuốc, có trường hợp tăng rõ kích thước hai thận.

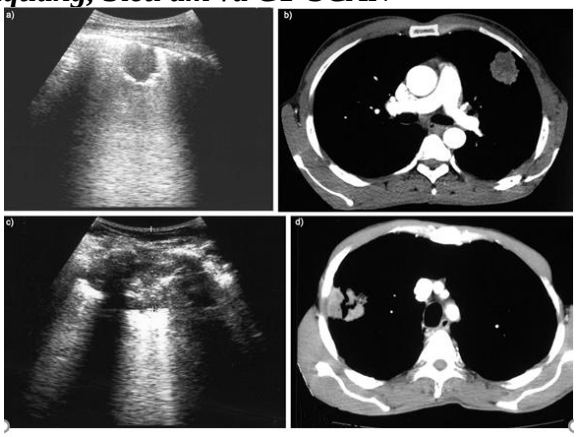
2.4 Chỉ số nghiên cứu

- Tuổi
- Giới
- Giai đoạn bệnh
- Thể bệnh của bệnh nhân
- Kết quả siêu âm, xquang và CT- SCAN các bộ phận ngực - bụng.

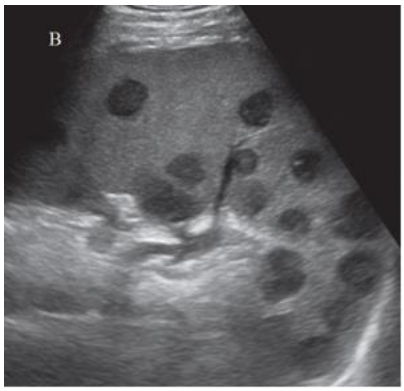
Một số hình ảnh tổn thương thâm nhiễm trên Xquang, Siêu âm và CT-SCAN



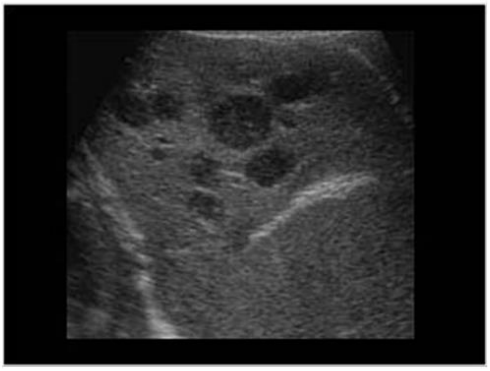
Thâm nhiễm thận trên siêu âm



Thâm nhiễm màng phổi trên Siêu âm và CT-SCAN



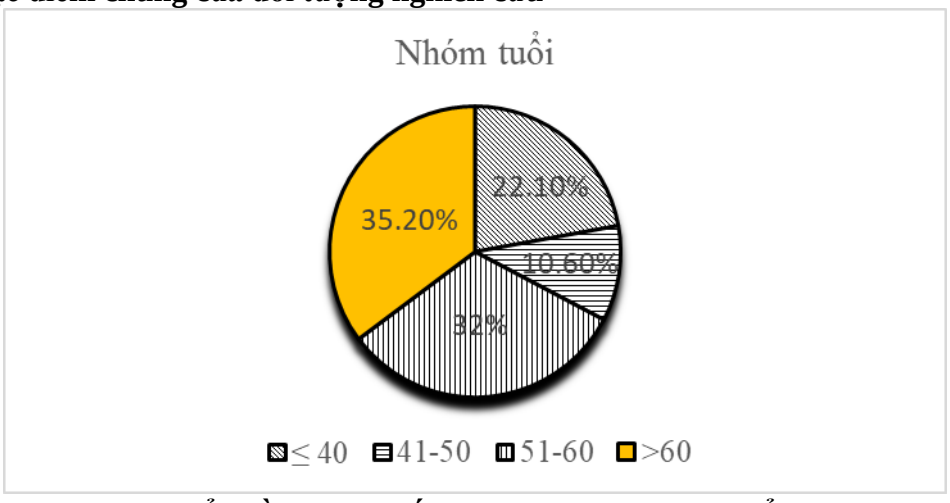
Thâm nhiễm lách trên Siêu âm



Thâm nhiễm gan trên Siêu âm

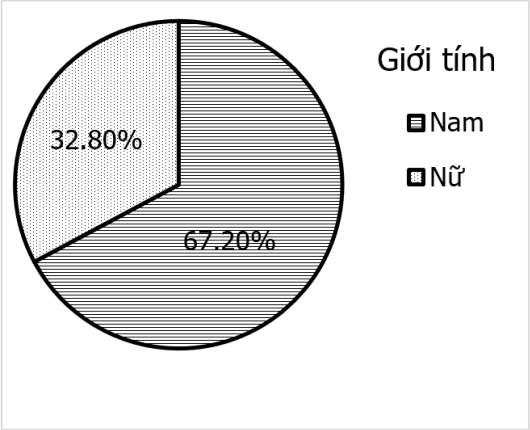
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

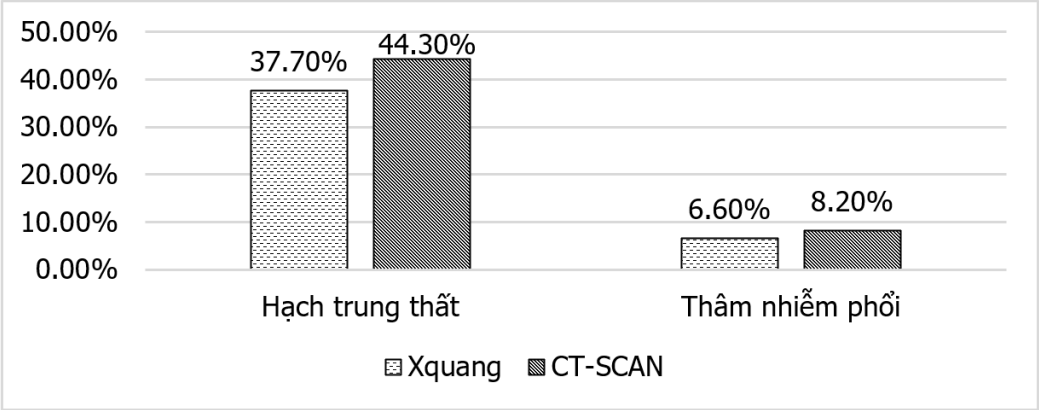
Nhận xét: Nhóm bệnh nhân ở nhóm tuổi >60 chiếm tỷ lệ cao nhất: 35,2%; Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 52,3.



Biểu đồ 2. Phân bố bệnh nhân theo giới

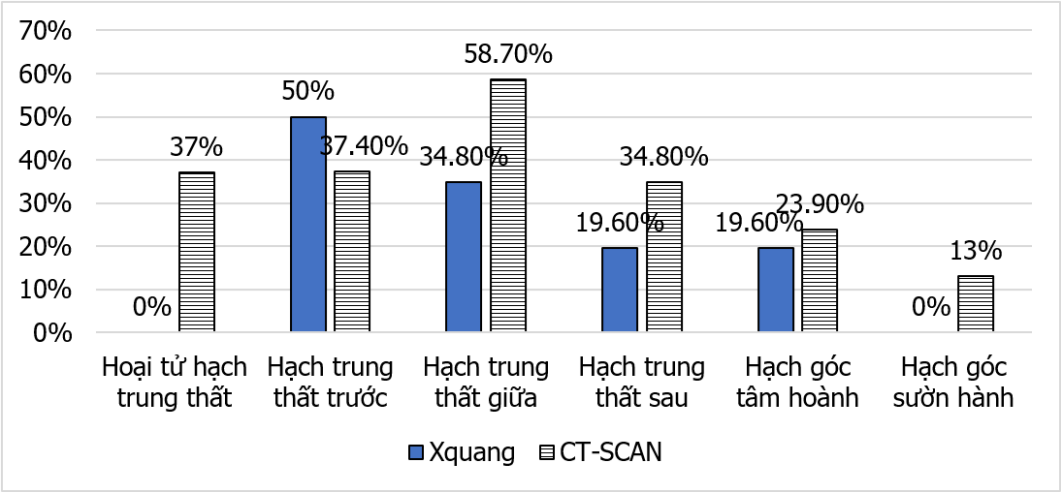
Nhận xét: Số lượng bệnh nhân nam gặp nhiều hơn bệnh nhân nữ, tỷ lệ 1:2,1.

2. Đặc điểm hình ảnh tổn thương của bệnh nhân trên phương pháp chẩn đoán hình ảnh.



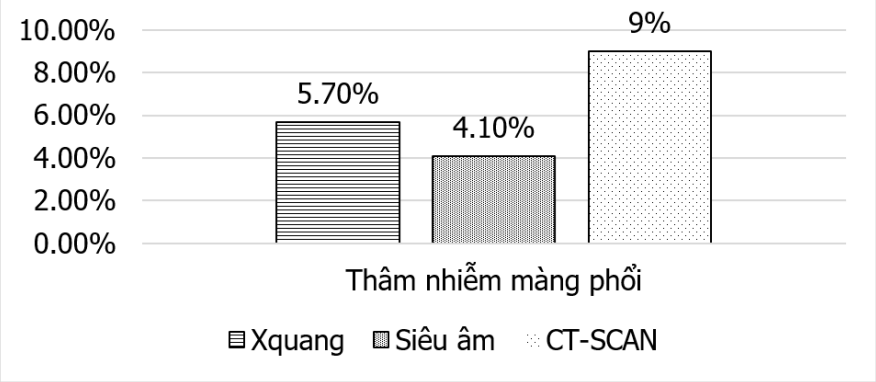
Biểu đồ 3. Đặc điểm hình ảnh Xquang và CT-SCAN lồng ngực của bệnh nhân.

Nhận xét: Trên phim chụp Xquang và CT- SCAN-Scanner đều xác định được tổn thương gặp nhiều là hạch trung thất, tiếp theo là thâm nhiễm phổi.



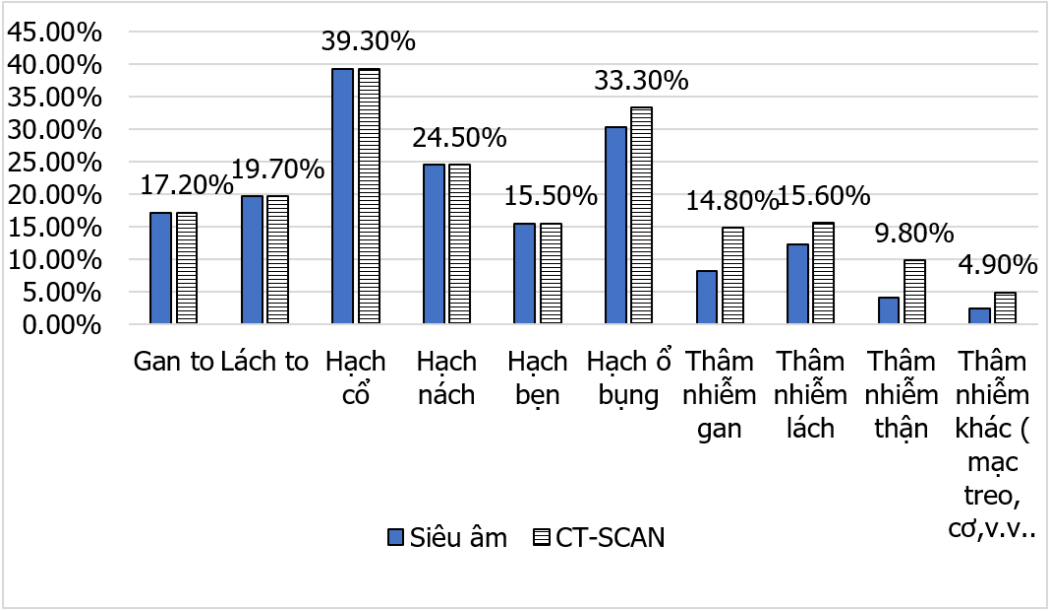
Biểu đồ 4. Đặc điểm hạch trung thất ở Xquang lồng ngực và CT- SCAN của bệnh nhân.

Nhận xét: Trên phim chụp Xquang lồng ngực không phát hiện được hoại tử hạch trung thất và hạch góc sườn hoành. Cả Xquang và CT-SCAN đều phát hiện được các vị trí hạch tại trung thất trước, giữa, sau và góc tâm hoành.



Biểu đồ 5. Hình ảnh thâm nhiễm màng phổi ở Xquang lồng ngực, Siêu âm màng phổi, CT-SCAN của bệnh nhân.

Nhận xét: Trên phim CT-SCAN xác định tổn thương thâm nhiễm màng phổi đặc hiệu hơn Xquang và Siêu âm màng phổi.



Biểu đồ 6. Đặc điểm hình ảnh tổn thương trên siêu âm và CT của bệnh nhân.

Nhận xét: Trên hình chụp siêu âm và CT- SCAN-Scanner xác định được tổn thương tại 10 vị trí, trong đó gặp nhiều nhất là hạch cổ (39,3%), hạch ổ bụng (30,3% trên Siêu âm và 33,6% trên CT-SCAN), hạch nách (24,5%), lách to (19,7%), các vị trí còn lại với tỉ lệ gặp thấp hơn.

3. Đánh giá giai đoạn bệnh dựa theo Xquang, Siêu âm so với CT- SCAN

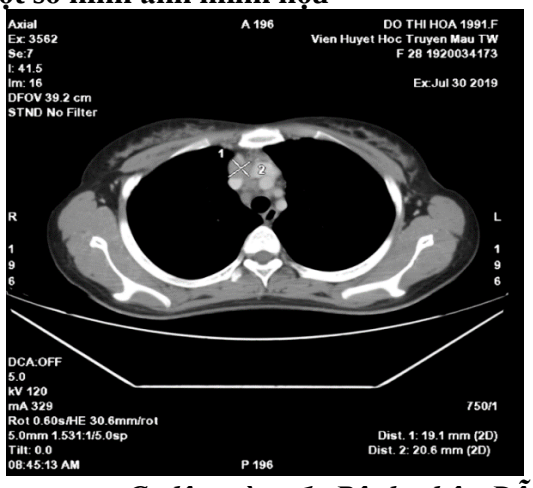
Bảng 1. Tỷ lệ bệnh nhân theo thể bệnh đánh giá bằng Xquang, Siêu âm và CT-SCAN.

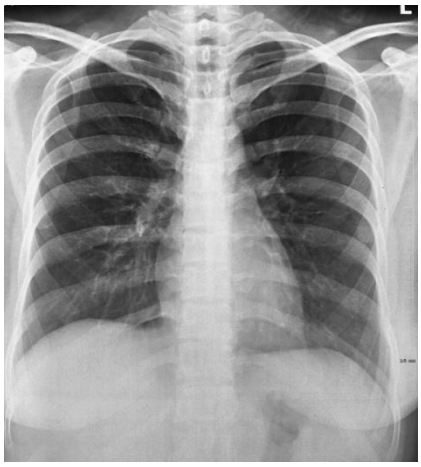
Giai đoạn bệnh	Xquang và Siêu âm		CT- SCAN-Scanner	
	SL	%	SL	%
Giai đoạn I	5	19,2	4	15,4

Giai đoạn II	11	42,3	9	34,6
Giai đoạn III	6	23,1	8	30,8
Giai đoạn IV	4	15,4	5	19,2
Tổng	26	100	26	100

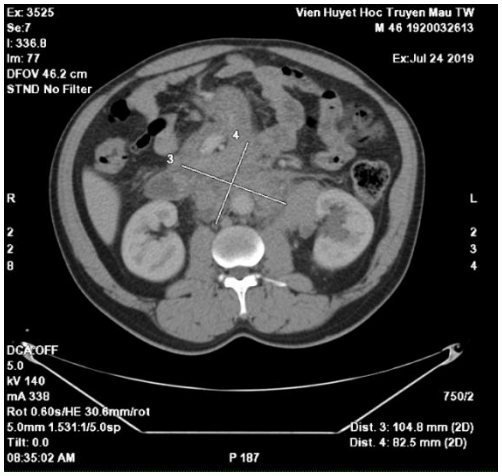
Nhận xét: Khi chụp Xquang và siêu âm có 24 bệnh nhân ở giai đoạn I (19,7%), 52 bệnh nhân (42,6%) ở giai đoạn II, 6 bệnh nhân (23,1%) ở giai đoạn III và 18 bệnh nhân ở giai đoạn IV (14,8%). Tỷ lệ đánh giá giai đoạn bệnh trên CT-SCAN cũng có thứ tự tương tự nhưng so với Xquang và siêu âm thì tỷ lệ từng giai đoạn có sự khác biệt.

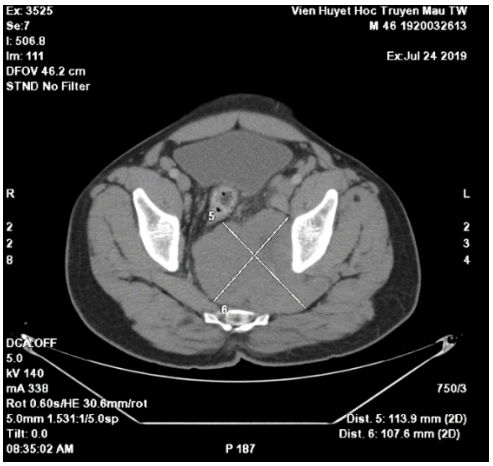
Một số hình ảnh minh họa





Ca lâm sàng 1: Bệnh nhân Đỗ.T.H 1991, chẩn đoán Non-Hodgkin.
Xquang tim phổi: không thấy dấu hiệu tổn thương.
CT- SCAN-Scanner ngực: Có hạch trung thất





Ca lâm sàng 2: Bệnh nhân Hoàng.Đ.C 1973 chẩn đoán Non-Hodgkin.
Siêu âm ổ bụng: Khối giảm âm khoang sau phúc mạc.

CT- SCAN-Scanner: Hạch ổ bụng thâm nhiễm mạc treo ruột non, khối hạch to bờ đa thùy kích thước 11x10cm ở đáy chậu cạnh bên trái trực tràng, lấn qua cơ nâng hậu môn ra vùng mông bên trái.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong số 122 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 52,2 trong đó nhóm tuổi lớn hơn 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao (35,2%) (Biểu đồ 1); tỷ lệ mắc bệnh ở nam/nữ là 1/2,1 (Biểu đồ 2). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước, bệnh u lymphoma ác có tỷ lệ mắc cao ở độ tuổi >50, nam gặp nhiều hơn nữ.

4.2 Đặc điểm tổn thương trên CT-SCAN ngực-bụng.

122 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi CT-SCAN đã phát hiện được tổn thương ở 13 vị trí (tính trên CT-SCAN). Vị trí gặp nhiều nhất là các tổn thương hạch: hạch trung thất (44,3%), hạch cổ (39,3%), hạch ổ bụng (33,6%), hạch nách (24,5%). Ngoài vị trí kể trên CT-SCAN còn phát hiện các vị trí tổn thương ở gan, lách, thận, mạc treo và phổi nhưng với tỷ lệ thấp hơn (Biểu đồ 3 và 4). Riêng với tổn thương thâm nhiễm màng phổi rất đặc hiệu trên CT-SCAN, trên Xquang và siêu âm màng phổi phát hiện 7 và 5 ca, riêng với CT-SCAN phát hiện 11/122 ca (Biểu đồ 3). Màng phổi với cấu trúc bao quanh phổi nên một số tổn thương tại vị trí như đỉnh phổi, màng phổi trung thất không thể phát hiện được trên siêu âm và xquang. Trong số 46 trường hợp hạch trung thất, Xquang không thể phát hiện được đặc điểm hoại tử của hạch, không có hạch góc sườn hoành, CT-SCAN lại rất đặc hiệu khi phát hiện đặc điểm và hạch tại vị trí này. Hạch trung thất được phát hiện nhiều nhất tại 2 vị trí trung thất trước và giữa, các vị trí còn lại ít hơn.

4.3 Chẩn đoán giai đoạn bệnh trước và sau khi chụp MSCT 64 dãy ngực-bụng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân trước chụp CT-SCAN được phân giai đoạn bệnh theo hệ thống Ann Arbor dựa trên kết quả siêu âm và X-quang. Kết quả cho thấy có 24/122 bệnh nhân ở giai đoạn I chiếm tỷ lệ 19,7%, 52/122 bệnh nhân ở giai đoạn II là 42,6%, bệnh nhân ở giai đoạn III là 22,9%, giai đoạn IV là 14,8%. Sau chụp CT-SCAN bệnh nhân được phân lại giai đoạn bệnh theo dựa vào số lượng và vị trí các tổn thương được xác định trên hình ảnh CT-SCAN. Kết quả sau chụp CT-SCAN cho thấy: có 6 bệnh nhân ở giai đoạn I phát hiện thêm hạch và tổn thương một cơ quan khác phía cơ hoành chuyển lên giai đoạn II; 16 bệnh nhân ở giai đoạn II phát hiện thêm tổn thương hạch, tổn thương một cơ quan khác phía cơ hoành chuyển thành giai đoạn III; 7 bệnh nhân giai đoạn III phát hiện thêm tổn thương thâm nhiễm một số cơ quan ngoài hạch chuyển lên giai đoạn IV. Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả CT-SCAN đã thay làm đổi giai đoạn bệnh ở 29 trong số 122 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 23,8%. Như vậy kết quả thu được của chúng tôi không có sự khác biệt so với kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài.

V. KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu trên 122 bệnh nhân U lympho ác tính chụp CT-SCAN tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh và Thăm dò chức năng, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Đặc điểm hình ảnh CT-SCAN của bệnh nhân U lympho ác tính không Hodgkin.

- CT-SCAN xác định tổn thương tại 13 vị trí, trong đó hay gặp nhất là hạch trung thất (44,3%), hạch cổ (39,3%), hạch ổ bụng (33,6%), hạch nách (24,5%), các vị trí còn lại có tỉ lệ gặp thấp hơn.

- CT-SCAN phát hiện tổn thương thâm nhiễm màng phổi rất đặc hiệu, phát hiện 11/122 ca.

- CT-SCAN bộc lộ rõ đặc điểm hoại tử hạch trung thất. Hạch trung thất được phát hiện nhiều nhất tại 2 vị trí trung thất trước và giữa, các vị trí còn lại ít hơn.

2. Giá trị của CT-SCAN trong xác định giai đoạn bệnh U lympho ác tính không Hodgkin.

- Trước khi chụp CT-SCAN: bệnh nhân ở giai đoạn I: 19,7%, giai đoạn II chiếm 42,6%, giai đoạn III là 22,9%, và giai đoạn IV: 14,8%.

- Sau khi chụp CT-SCAN: tăng tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn III lên 30,3% và giai đoạn IV lên 20,5 %, giảm số bệnh nhân giai đoạn I xuống còn 14,8% và giai đoạn II còn 34,4%.

- Kết quả CT-SCAN đã thay đổi giai đoạn bệnh ở 29 trong số 122 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 23,8%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1 **.Carlos Alberto** Buchpiguel Instituto de Radiologia, Hospital das Clínicas Av. Tiến sĩ Enéas de Carvalho Aguiar. Current status of PET/CT in the diagnosis and follow up of lymphomas. 2011; 33 (2): 140.

2. Bạch Quốc Khánh. Nhận xét và kết quả chẩn đoán và điều trị u lympho ác tính tại Viện huyết học- Tuyền máu Trung ương, 2008.

3. Đỗ Trung Phấn. Bệnh lý tế bào nguồn tạo máu, Nhà xuất bản Y học Hà Nội 2003, trang 360-365.

4. La Fougere C, Hundt W, Brockel N, et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(12):1417-1425

5. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Fishman EK, Wahl RL. Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. Radiology 2005; 237(3):1038-1045 51.

6. P. Raanani, Rabin Medical Center, Institute of Hematology, Campus Beilinson, Sackler School of Medicine. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era?. 2005.

PHẦN IV: MIỄN DỊCH – DI TRUYỀN – SINH HỌC PHÂN TỬ

MIỄN DỊCH TRONG COVID-19, CÁC GIẢI PHÁP PHÒNG/CHỮA BỆNH VÀ VAI TRÒ CỦA FLOW CYTOMETRY

Trần Thị Hồng Hà*

TÓM TẮT

Bài viết tổng hợp và cập nhật thông tin từ các nghiên cứu trên thế giới về các đáp ứng miễn dịch tự nhiên và thu được đối với SARS-CoV-2, lâm sàng và tiên lượng COVID-19, các chiến lược điều trị hiện tại, các thử nghiệm lâm sàng tiềm năng và cách tiếp cận vắc xin cũng như vai trò của flow cytometry trong lĩnh vực này.

SUMMARY

Synthesize and update information from studies around the world on the innate and acquired immune responses to SARS-CoV-2, clinical and prognosis of COVID-19, current treatment strategies, potential clinical trials and vaccine approaches as well as the role of flow cytometry in this field.

I. VÀI NÉT TỔNG QUAN

Trong tháng 12/2019 đã xuất hiện những bệnh nhân bị ốm nặng và viêm phổi chưa rõ nguyên nhân được mô tả tại Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc- Trung quốc.Một tháng sau các phòng xét nghiệm khác nhau, lúc đầu là ở Trung Quốc và sau đó là ở các nước khác đã chứng minh có một loại vi rút corona mới, được đặt tên ban đầu là vi rút Corona mới 2019 (2019-novel Coronavirus: 2019-nCoV) và sau đó là "SARS-CoV-2" (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2). SARS-CoV-2 có liên quan về mặt phân loại với phân chi vi rút Sarbeco cùng với SARS-CoV và vi rút Corona tương tự SARS có nguồn gốc từ dơi (bat SARS-like-CoV). Kết quả giải trình tự cho thấy SARS-CoV-2 có chuỗi gen gần giống với vi rút Betacorona được phát hiện ở dơi, nhưng khác biệt với SARS-CoV.

Vi rút có thể truyền từ người sang người và theo những số liệu mới nhất, biểu hiện lâm sàng rất khác nhau, có thể từ không có triệu chứng đến sốt vừa phải, ho và ngừng thở, đến xuất hiện "bão" cytokine, suy hô hấp và tử vong.

Nguy hiểm là vi rút này có một số điểm đặc thù như :

- Rất dễ lây lan
- Có thể truyền bệnh từ người không có triệu chứng
- Có thể biểu hiện nhiễm trùng cực kỳ nặng, phải vào viện và điều trị tích cực.
- Có thể gây tử vong

Trước tình hình dịch bệnh lan rộng nhiều nước trên thế giới trong một thời gian rất ngắn, ngày 11/3/2020 Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã tuyên bố COVID-19 là đại dịch toàn cầu.

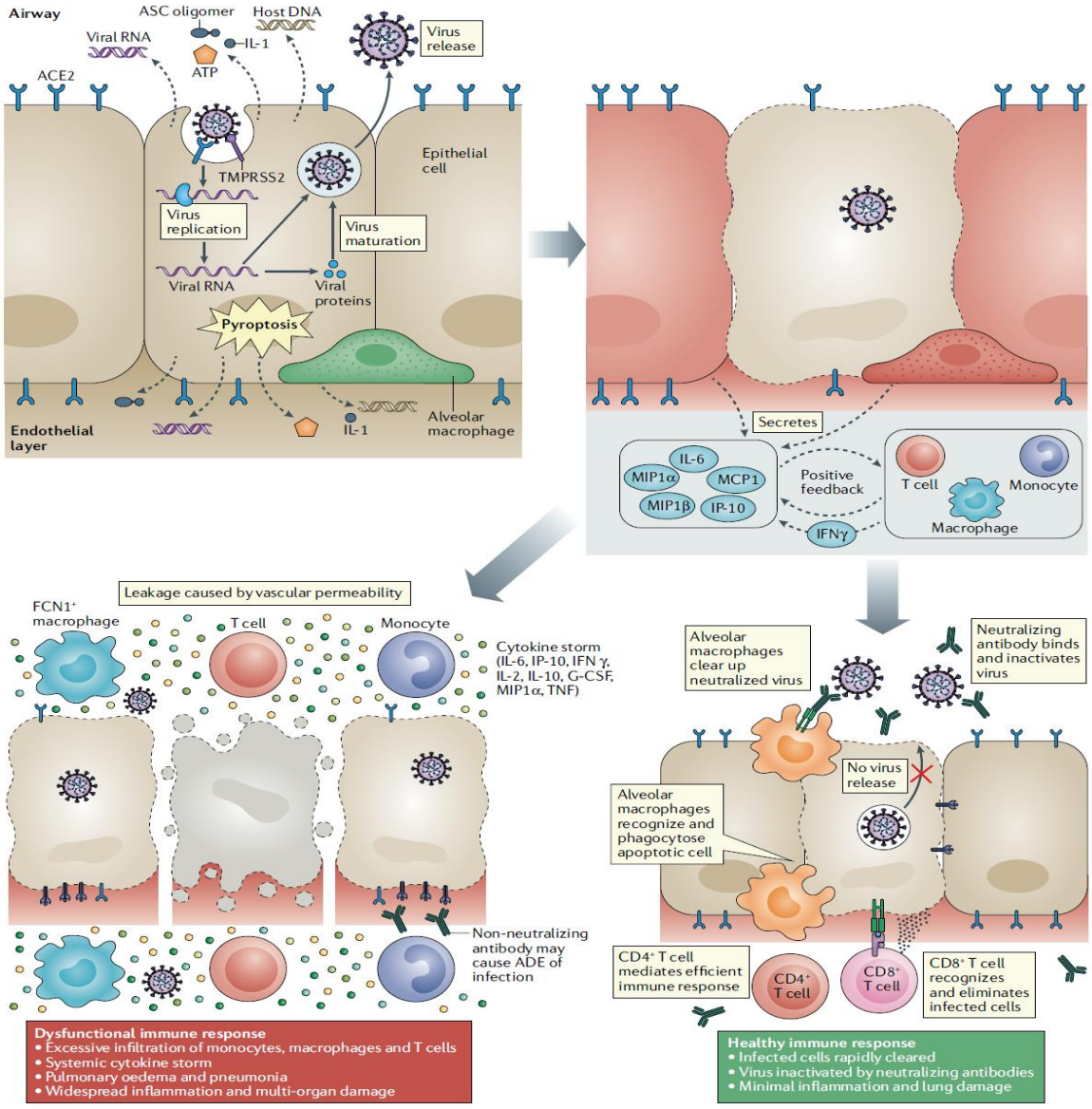
Ngay từ khi xuất hiện dịch bệnh, các nhà khoa học trên toàn thế giới đã bắt đầu vào cuộc để làm sáng tỏ cơ chế bệnh sinh và

**Bệnh viện Nhi Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Hồng Hà
Email: tranhongha05@yahoo.com.vn
Ngày nhận bài: 28/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 28/8/2020
Ngày duyệt bài: 16/9/2020

nghiên cứu các chiến lược điều trị thích hợp. Trong khuôn khổ vài viết này, xin được tổng hợp, cập nhật thông tin về các đáp ứng miễn dịch tự nhiên và thu được đối với SARS-CoV-2, các nghiên cứu lâm sàng và tiên lượng, các chiến lược điều trị hiện tại, các thử nghiệm lâm sàng tiềm năng và cách tiếp cận vắc xin cũng như vai trò của flow cytometry trong lĩnh vực này.

Đáp ứng miễn dịch tự nhiên:

Đáp ứng miễn dịch tư nhiên là vòng đầu tiên chống lại vi rút và đủ để miễn dịch với vi rút. Đến nay những hiểu biết về đáp ứng miễn dịch tự nhiên cụ thể với SARS-CoV-2 còn cực kỳ hạn chế. Tuy nhiên tương tác vi rút- vật chủ của SARS-CoV-2 cũng giống như các vi rút khác về cơ chế truyền tín hiệu trong đáp ứng miễn dịch tự nhiên.



Trong trường hợp vi rút RNA như SARSCoV-2, những con đường này được bắt đầu với sự tham gia của các thụ thể nhận biết (PRR) bởi RNA sợi đơn (ssRNA) và RNA sợi kép của vi rút (dsRNA) thông qua các thụ thể giống RIG-I bào tương (RLRs) cũng như các thụ thể giống Toll ngoại bào và endosome (TLRs). Khi kích hoạt PRR, các "dòng thác" tín hiệu xuôi dòng sẽ kích hoạt tiết các cytokine. Trong số đó, các Interferon (INFs) loại I/III được coi là quan trọng nhất để chống lại vi rút, tuy nhiên các loại cytokine khác như yếu tố hoại tử u tiền viêm alpha (TNF-α), IL-1, IL-6 và IL-8 cũng được tiết ra. Các chất này cùng nhau tạo ra một chương trình chống vi rút trong các tế bào đích và tăng cường đáp ứng miễn dịch thu được. Nếu như có mặt sớm và khoanh vùng đúng, IFN-I có thể hạn chế SARS-Co-2 một cách có hiệu quả. Những bằng chứng ngay từ đầu đã chứng minh rằng SARS-CoV-2 nhạy cảm với điều trị IFN-I/III trong phòng thí nghiệm. Tuy nhiên các gen kích thích IFN cụ thể (ISG) trung gian, những tác dụng bảo vệ này vẫn đang được làm sáng tỏ. Kháng nguyên lymphocyte 6 phức hợp locus E (LY6E) đã được chứng minh có thể cản trở quá trình hòa màng qua trung gian protein của SARS- CoV-2. Có khả năng họ các protein xuyên màng do IFN (IFITM) sẽ ức chế sự xâm nhập của SARS-CoV-2 giống như đã được chứng minh với SARS-CoV1.

Sự né tránh cảm biến miễn dịch tự nhiên của vi rút Corona:

Vì sự có mặt của các cytokine là hàng rào cản trở chính cho việc nhiễm vi rút nên các CoV tham gia vào nhiều cơ chế ức chế sản xuất và truyền tín hiệu của IFN. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng SARS-CoV-1 ức chế giải phóng IFN trong phòng thí nghiệm cũng như trong cơ thể. SARS-CoV-2 có thể cũng đạt được hiệu ứng tương tự, một số nghiên cứu cho thấy sự thiếu hụt đáng kể IFNI/III từ các tế bào dòng bị nhiễm, các tế bào phế quản sơ cấp và mô hình với chồn hôi. Trong thực tế, những bệnh nhân bị COVID-19 nặng cho thấy dấu hiệu IFN-I suy giảm một cách đáng kể so với những trường hợp bị bệnh nhẹ đến trung bình. Theo như thông thường, có nhiều cơ chế trốn tránh của các CoV, với các yếu tố đối kháng của vi rút trong từng bước từ cảm biến PRR và tiết cytokine đến truyền tín hiệu IFN.

Mất cân bằng giữa đáp ứng tiền viêm và kháng vi rút:

Tổng hợp lại, sự đa dạng của các chiến lược được phát triển bởi CoV gây bệnh nhằm trốn thoát cảm biến miễn dịch, đặc biệt con đường IFN-I, cho thấy vai trò quan trọng của rối loạn đáp ứng IFN-I trong bệnh CoV-19. Bằng chứng hợp lý là những mô hình động vật nhiễm SARS-CoV-1 và MERS-CoV cho thấy mất đáp ứng sớm của IFN-I liên quan tới mức độ nặng của bệnh.

Có lẽ quan trọng hơn, các mô hình này chứng minh thời gian là chìa khóa, vì IFN giai đoạn sớm là bảo vệ cơ thể nhưng ở giai đoạn sau lại trở thành bệnh lý. Có lẽ, sự điều hòa ACE2 do interferon gây ra trong biểu mô đường thở có thể góp phần vào hiệu ứng này. Hơn nữa, trong khi CoV chặn tín hiệu IFN chúng có thể tích cực thức đẩy con đường viêm góp phần vào bệnh lý. Ví dụ, các protein SARS-CoV-1 ORF3a, OR8b và E tăng cường hoạt hóa viêm dẫn đến tiết IL-1β và IL-18, là những chất có thể góp phần vào viêm bệnh lý. Tương tự như vậy, SARS-CoV-2 NSP9 và NSP10 có thể khiến sản xuất ra IL-6 và IL-8, bằng cách ức chế NKRF, một chất ức chế NF-kB nội sinh. Nói

chung, các quá trình chống viêm này có thể góp phần vào " Bão cytokine" được quan sát thấy ở bệnh nhân COVID-19 và chứng minh vai trò đối với phác đồ điều trị đích ức chế miễn dịch. Càng về sau, những hiểu biết rõ ràng về sự cân bằng tinh tế giữa miễn dịch tự nhiên viêm và kháng vi rút sẽ là cần thiết để phát triển các dấu ấn sinh học và điều trị COVID-19.

Các tế bào dòng tủy

Các phản ứng miễn dịch của niêm mạc đối với các tác nhân lây nhiễm được sắp xếp và điều chỉnh bởi tế bào tủy với các chức năng chuyên biệt, bao gồm các DC (Dentritic Cell) thông thường (cDC), DC có nguồn gốc monocyte (moDC), plasmacytoid DCs (pDC) và đại thực bào. Ngày càng có nhiều bằng chứng chỉ ra rằng đáp ứng dòng tủy bị rối loạn có khả năng thúc đẩy các hội chứng như: hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), hội chứng giải phóng cytokine (CRS) và giảm tế bào lympho.

- Đặc điểm dòng tủy trong COVID-19:

Sử dụng kỹ thuật dòng chảy tế bào (Flow cytometry) phân tích máu ngoại vi của những bệnh nhân COVID-19 cho thấy việc sản xuất đáng kể GM-CSF, các tế bào T được hoạt hóa và các tế bào Mono viêm có biểu hiện dấu ấn $CD14^+$, HLA-DR $^{\text{dương tính nhẹ}}$. Điều này phù hợp với dữ liệu phiên mã trong từng tế bào (scRNAseq) chứng minh sự phát triển các tế bào mono $CD14^+$ $IL\text{-}1\beta^+$, các đáp ứng miễn dịch thu được điều khiển bằng interferon-MAPK, và dấu hiệu viêm liên quan tới IL-1β trong máu ngoại vi của bệnh nhân COVID-19, mặc dù nồng độ IL-1β hệ thống được phát hiện là thấp một cách rõ ràng. Quan trọng là các dấu hiệu miễn dịch này song hành với tiến triển lâm sàng bệnh. Các nghiên cứu scRNAseq thực hiện trên tổ chức phổi của bệnh nhân bị COVID-19 nặng cho thấy sự phát triển của các đại thực bào có nguồn gốc mono IMs và $Ficolin\text{-}1^+$. Nghiên cứu trên cũng quan sát thấy dấu hiệu tăng tín hiệu IFN và tế bào mono, điều này có thể góp phần làm suy giảm nhanh chóng tình trạng bảo vệ phế nang và đẩy nhanh ARDS. Mặc dù phần lớn trọng tâm lâm sàng là tổn thương phổi và rối loạn chức năng thực bào đơn nhân (MNP), trong đó ngày càng rõ ràng rằng COVID-19 có thể gây ra những gánh nặng toàn thân ở các vị trí cơ quan khác như hồi tràng và thận. Hiểu được vai trò của các tế bào tủy ngoài phổi đối với mô bệnh lý cụ thể liên quan đến COVID-19 sẽ rất quan trọng.

- Các tế bào dòng tủy góp phần gây bệnh lý viêm:

Phương thức ban đầu nhận biết tín hiệu liên quan đến mầm bệnh của virus (PAMP) bởi các tế bào thuộc miễn dịch tự nhiên có tác động chính đến tín hiệu dòng tủy và bài tiết cytokine. Trong khi các đại thực bào khá nhạy cảm với nhiễm MERS-CoV và SARS-CoV-1, thì các dữ liệu không thực sự cho thấy đã nhiễm SARS-CoV-2, mặc dù một nghiên cứu đã báo cáo ACE2 và protein nucleocapsid SARS-CoV-2 được biểu hiện trong các hạch bạch huyết và lách liên quan tới đại thực bào có $CD169^+$ của bệnh nhân COVID-19 sản xuất IL-6. Mức độ tăng đáng kể cytokine IL-6 hệ thống đã được báo cáo trong một số nhóm bệnh nhân COVID-19 và cho thấy có mối tương quan với mức độ nặng của bệnh. Tăng IL-6 cũng liên quan tới tăng IL-2, IL-7, IFN-γ và GM-CSF như đã gặp trong bệnh tăng mô bào lympho thực bào tế bào máu thứ phát. Trong đáp ứng nhiễm vi rút, MNPs thúc đẩy sản xuất interleukin, IFN-I và IFN-III, dẫn đến hoạt hóa quá trình

viêm, thúc đẩy đáp ứng tế bào bệnh lý Th1 và Th17, phát triển các tế bào tác động miễn dịch.

Chúng ta cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để xác định rõ vai trò các bạch cầu hạt cư trú ở phổi và được sử dụng trong cơ chế kiểm soát SARS-CoV-2 và bệnh sinh. Trái ngược với vai trò bảo vệ ban đầu của nó, chính bạch cầu hạt trung tính và đại thực bào có thể dẫn đến "dòng thác" viêm ở giai đoạn sau.

Các tế bào dòng lympho thuộc miễn dịch tự nhiên

Các tế bào lympho thuộc miễn dịch tự nhiên (Innate lymphoid cells:ILCs) là những tế bào có hiệu lực miễn dịch tự nhiên, thiếu biểu hiện các thụ thể kháng nguyên sắp xếp lại (TCR, BCR). Họ ILC chia làm hai nhóm chính : các tế bào diệt tự nhiên độc (NK) và các tế bào ILC hỗ trợ không độc, bao gồm ILC1, ILC2 và ILC3. Các tế bào NK thông thường gồm các tế bào NK có biểu hiện $CD56^{+\text{ mạnh}}$ $CD16^{\text{âm tính}}$ và $CD56^{+\text{ nhẹ}}$ $CD16^{+}$.

- Tế bào NK giảm trong máu ngoại vi của bệnh nhân COVID-19:

Nhiều nghiên cứu đã báo cáo số lượng tế bào NK giảm trong máu ngoại vi của các bệnh nhân COVID-19 liên quan tới mức độ nặng của bệnh. Một phân tích scRNAsep mới gần đây cho thấy dấu hiệu phiên mã đối với tế bào NK biểu hiện ở phổi tương đương nhau giữa người khỏe mạnh và người bệnh. Phần lớn các tế bào NK phổi là không cư trú và CXR3 được chứng minh là trung gian cho sự xâm nhập tế bào NK khi bị nhiễm cúm. Các thí nghiệm trong phòng xét nghiệm gợi ý rằng con đường CXR3 có thể tạo điều kiện cho việc huy động các tế bào NK từ máu ngoại vi vào phổi trong các bệnh nhân bị COVID-19.

- Con đường hoạt hóa tế bào NK trong miễn dịch chống vi rút:

Các tế bào NK biểu hiện các thụ thể ức chế và hoạt hóa để điều hòa độc tính của chúng. Bởi vậy chúng có khả năng làm ly giải các tế bào nhiễm vi rút để điều chỉnh các protein có nguồn gốc từ vi rút được nhận biết bởi các thụ thể hoạt hóa như NKp26. Các nghiên cứu trong tương lai nên tìm hiểu biểu hiện của các phối tử thụ thể NK trên tế bào nhiễm SARS-CoV-2 để hiểu rõ hơn cơ chế chính hoạt hóa tế bào NK trong bệnh COVID-19. Hơn nữa, việc tiết kháng thể IgG1 và IgG3 trong suốt quá trình nhiễm SARS-CoV-2 có thể hoạt hóa tế bào NK có $CD56^{+\text{ nhẹ}}$ $CD16^{+}$ thông qua việc nhận biết thụ thể Fc của kháng thể, cũng như gắn với các kháng nguyên biểu hiện trên bề mặt các tế bào nhiễm hoặc với hạt vi rút (virion) ngoại bào như một phức hợp miễn dịch. Sự tương tác này có thể kích hoạt cả việc sản xuất cytokine bởi tế bào NK và sự ly giải tế bào nhiễm thông qua trung gian độc tế bào (ADCC) như đã thấy trong nhiễm cúm. Những phát hiện mới đã cho thấy việc kích hoạt tế bào NK có thể không chỉ góp phần giải quyết nhiễm trùng mà còn góp phần vào "cơn bão" cytokine trong ARDS.

- Sự suy giảm chức năng tế bào NK trong nhiễm SARS-CoV-2:

Nghiên cứu ngoài cơ thể cho thấy các tế bào NK từ máu ngoại vi của bệnh nhân COVID-19 giảm biểu hiện các dấu ấn nội bào như CD107a, Ksp37, granzyme B và granolysin, có thể do giảm độc tố cũng như giảm sản xuất chemokine, IFN-γ và IFN-α. Trong khi vi rút cúm lây nhiễm các tế bào NK và gây ra quá trình apoptosis, các tế bào NK phổi không biểu hiện thụ thể xâm nhập đối với SARS-CoV-2 như ACE2, và do đó

không có khả năng bị lây nhiễm trực tiếp bởi SARS-CoV-2. Phần lớn các tế bào NK tìm thấy trong phổi người thể hiện kiểu hình trưởng thành $CD16^{+}KIR^{+}CD56^{+nhẹ}$ và có khả năng tạo tế bào gây độc đáp ứng với mất HLA lớp I hoặc thông qua tín hiệu thụ thể Fc, mặc dù mức độ thấp hơn ở máu ngoại vi. Các thụ thể Diệt tế bào miễn dịch (KIRs) được hình thành trong quá trình phát triển tế bào NK cùng với CD56 (FcRγIIIA), cần thiết để cho phép tế bào NK hoạt động cũng như khả năng tiếp theo đối với chức năng gây độc. Mức độ biểu hiện CD16 và/hoặc KIR trên tế bào NK giảm trong máu sau khi nhiễm SARS-CoV-2 và SARS-CoV-1.

Chốt kiểm soát miễn dịch NKGA2 tăng trên tế bào NK và tế bào CD8 ở bệnh nhân bị COVID-19. NKGA2 ức chế tế bào gây độc và bởi vậy giảm việc kiểm soát vi rút, kết quả là góp phần làm thoát vi rút. Ngoài ra bệnh nhân COVID-19 có nồng độ IL-6 cao trong huyết tương, là một dấu hiện liên quan mạnh mẽ với số lượng tế bào NK thấp.

Đáp ứng tế bào T:

Tế bào T đóng vai trò cơ bản trong nhiễm vi rút : tế bào T CD4 hỗ trợ tế bào B sản xuất kháng thể và điều phối đáp ứng của các tế bào miễn dịch khác, trong khi tế bào T CD8 diệt các tế bào nhiễm để giảm gánh nặng vi rút. Khi đáp ứng của tế bào T bị rối loạn có thể dẫn đến bệnh lý miễn dịch. Để hiểu biết tốt hơn vai trò của đáp ứng tế bào T trong nhiễm SARS-CoV-2, có hai câu hỏi chính cần được đặt ra là:

1. Sự đóng góp của tế bào T trong việc kiểm soát vi rút ban đầu và tổn thương mô trong ngữ cảnh của COVID-19

2. Làm thế nào để các tế bào T nhớ được thiết lập và sau đó góp phần bảo vệ miễn dịch khi tái nhiễm?

- Giảm tổng thể số lượng tế bào T CD4 và CD8 trong máu ngoại vi:

Tương tự như các quan sát ngay từ đầu về nhiễm SARS-CoV-1, nhiều báo cáo nhấn mạnh biểu hiện giảm tế bào lympho cùng với giảm mạnh số lượng cả tế bào CD4 và CD8 ở những trường hợp bị COVID-19 vừa và nặng. Mức độ giảm tế bào lympho , đặc biệt là tế bào T CD8 ở bệnh nhân vào ICU dường như liên quan tới mức độ nặng và tử vong. Tuy nhiên, những bệnh nhân có triệu chứng nhẹ thì số lượng tế bào T bình thường hoặc tăng nhẹ.

Nhiều cơ chế có thể góp phần làm giảm số lượng tế bào T trong máu bao gồm hiệu ứng từ cytokine viêm. Bằng chứng cho thấy giảm tế bào lympho liên quan tới IL-6, IL-10 và TNF-α huyết thanh, trong khi các bệnh nhân đã điều trị khôi phục số lượng lớn tế bào T cùng với giảm nồng độ các cytokine tiền viêm. Các cytokine như IFN-I, và TNF-α có thể ức chế tế bào T lưu hành trong máu bằng cách tăng cường lưu trữ trong các cơ quan lympho và gắn vào nội mô. Một nghiên cứu đã tiến hành mổ tử thi kiểm tra lách và hạch lympho bệnh nhân bị COVID-19 cho thấy các tế bào lympho chết trên diện rộng và gợi ý vai trò tiềm năng đối với IL-6 cũng như tương tác Fas-FasL. Tế bào T được huy động vào vị trí nhiễm trùng cũng có thể làm giảm số lượng ở máu ngoại vi.

- Cảm ứng đáp ứng tế bào T kháng vi rút:

Thông tin sẵn có về miễn dịch tế bào T đặc hiệu SARS-CoV-1 có thể là một định hướng để hiểu thêm về lây nhiễm SARS-CoV-2. Các epitope sinh miễn dịch tế bào T được phân bố trên một số protein của SARS-CoV-1 như S,N,M và ORF3, mặc dù đáp ứng tế bào T CD4 giới hạn hơn đối với

protein S. Những người sống sót sau nhiễm SARS-CoV-1, cường độ và số lượng tế bào CD8 nhớ cao hơn tế bào CD4 nhớ và tế bào T đặc hiệu đối với vi rút và tồn tại ít nhất 6-11 năm cho thấy tế bào T có thể tạo khả năng miễn dịch lâu dài. Một số nghiên cứu đã xác định tính chất miễn dịch tế bào T đặc hiệu với nhiễm SARS- CoV-2. Một số bệnh nhân đang hồi phục sau khi bị COVID-19 thể nhẹ, đáp ứng tế bào T mạnh mẽ đặc hiệu đối với protein N,M và S của vi rút được xác định bởi ELISPOT IFN-γ, tương quan yếu với sự trung hòa nồng độ kháng thể và sau đó chỉ các tế bào T đặc hiệu với protein N được tìm thấy trong 1/3 số bệnh nhân sau hồi phục. Trong một nghiên cứu khác, các tế bào đơn nhân tách từ máu ngoại vi của bệnh nhân COVID-19 bị ARDS từ trung bình tới nặng được phân tích trên flow cytometry khoảng 2 tuần sau khi vào khoa ICU, cả tế bào T CD4 và CD8 đặc hiệu với vi rút đều tìm thấy ở tất cả các bệnh nhân lần lượt là 1,4% và 1,3%, kiểu hình rất giới hạn chỉ biểu hiện CD45RA và CCR7, đặc trưng cho CD4 Tcm (Central memory) hoặc CD8 Tem (Effector memory) và T emra (Effector memory RA). Đáng chú ý là nghiên cứu này sử dụng số lượng lớn các nhóm peptid bổ xung trộn với nhau bao gồm 1.095 epitop SARS-CoV-2 như là các kháng nguyên kích thích đặc hiệu, đã cho thấy tính đặc hiêu ưu tiên đối với cả hai tế bào T CD4 và CD8 đối với epitope protein S, với quần thể cũ tăng nhẹ trong 10-30 ngày sau khi khởi phát các triệu chứng đầu tiên. Tiếp theo, việc xác định toàn diện các epitope gây miễn dịch SARS-CoV-2 được nhận biết bởi tế bào T cũng như các nghiên cứu xa hơn trên những bệnh nhân hồi phục sau khi bị COVID-19 từ nhẹ tới nặng, sẽ đặc biêt quan trọng.

- Vai trò của tế bào T với siêu viêm (hyperinflammation):

Trong khi việc cảm ứng miễn dịch tế bào T một cách mạnh mẽ có thể là điều cần thiết để kiểm soát vi rút có hiệu quả, thì đáp ứng tế bào T bị rối loạn có thể gây ra bệnh lý miễn dịch và góp phần làm bệnh COVID-19 trở nên nên nặng. Điều này được nêu ra trong một nghiên cứu báo cáo về việc tăng đáng kể tế bào T GM-CSF^{+} đa dòng có khả năng tạo ra IL-6 và IFN-γ một cách phi thường chỉ ở những bệnh nhân bị COVID-19 nặng. Ngoài ra, một số nghiên cứu khác cho thấy giảm tế bào Treg ở bệnh nhân COVID-19. Vì tế bào Treg giúp giải quyết viêm ARDS trong mô hình chuột nên mất các tế bào này có thể làm phát triển bệnh lý miễn dịch ở phổi. Tương tự như vậy, giảm tế bào Tγδ, một dưới nhóm của tế bào T, cũng được báo cáo ở bệnh nhân COVID-19 nặng.

- Kiểu hình và chức năng dưới nhóm tế bào T trong COVID-19:

Hiện tại, còn ít hiểu biết về những thay đổi kiểu hình và /hoặc chức năng tế bào T đặc hiệu liên quan tới COVID-19. Đại đa số các nghiên cứu báo cáo tăng tế bào T hoạt hóa được xác định bởi biểu hiện HLA-DR, CD38, CD69, CD25, CD44 và Ki-67. Nhìn chung không phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh, tế bào T CD8 dường như hoạt hóa nhiều hơn tế bào T CD4. Hơn nữa, một báo cáo ca bệnh bao gồm 10 bệnh nhân COVID-19 cho thấy tăng PD-1 từ bình thường đến các giai đoạn triệu chứng khác nhau của bệnh. Biểu hiện PD-1 thường liên quan tới tế bào T kiệt sức, nhưng quan trọng cần nhấn mạnh là PD-1 được tạo ra ngay từ đầu bởi tín hiệu TCR và như vậy nó cũng được biểu hiện bởi các tế bào T hiệu quả (Effector T cell).

Ngoài ra nhiều nghiên cứu đã báo cáo biểu hiện cao hơn của một loạt các phân tử đồng kích thích và ức chế như OX-40 và CD137, CTLA-4, TIGIT và NKG2a. Giảm số lượng tế bào TCD8 có $CD28^+$ cũng như tăng tế bào T CD8 có $PD\text{-}1^+/TIM3^+$ ở bệnh nhân nằm tại ICU cũng được báo cáo. Biểu hiện hầu hết các dấu ấn này ở tế bào T CD8 cao hơn tế bào T CD4, mức độ có xu hướng tăng ở những trường hợp nặng so với không nặng, điều này có thể do lượng tải lượng vi rút khác nhau. Chức năng tế bào T CD4 và CD8 cũng giảm ở bệnh nhân bị bệnh, cùng với giảm số lượng các tế bào T đa chức năng (sản xuất nhiều hơn một cytokine). Tương tự như vậy, có nghiên cứu đã báo cáo các tế bào T CD8 ít độc tế bào và hiệu quả cùng với giảm giáng hóa CD107a và sản xuất granzyme B.

Tóm lại, các tế bào T trong COVID-19 nặng dường như được kích hoạt nhiều hơn và có thể biểu hiện xu hướng kiệt sức, dựa trên sự biểu hiện liên tục của các dấu hiệu ức chế như PD-1 và TIM-3 cũng như giảm tính đa chức năng và độc tính tế bào nói chung. Ngược lại, những bệnh nhân đang hồi phục được chứng minh là có sự gia tăng tế bào nang CD4 hỗ trợ (TFH) cũng như giảm các dấu ấn ức chế cùng với tăng các phân tử hiệu lực như Gzm A, GzmB và perforin.

Đáp ứng tế bào B

- Tế bào B cấp và đáp ứng kháng thể:

Đáp ứng miễn dịch dịch thể rất quan trọng trong việc loại bỏ vi rút gây bệnh và là một phần chính của đáp ứng trí nhớ chống tái nhiễm. SARS-CoV-2 tạo ra đáp ứng tế bào B mạnh mẽ, bằng chứng là việc tìm thấy một cách nhanh chóng và gần như phổ cập các kháng thể đặc hiệu với vi rút như IgM, IgG và IgA, và kháng thể trung hòa IgG (nAbs) trong những ngày sau khi nhiễm trùng.

Tương tự như với nhiễm SARS-CoV-1, chuyển đổi huyết thanh xuất hiện ở hầu hết các bệnh nhân COVID-19 giữa ngày thứ 7 và ngày 14 sau khi khởi phát triệu chứng, và hiệu giá kháng thể tồn tại trong tuần vài tuần sau khi hết vi rút. Các kháng thể gắn với protein N nội bào và protein S ngoại bào thường được tìm thấy. Vùng gắn thụ thể (RBD) của protein S có tính sinh miễn dịch cao và các kháng thể gắn vùng này có thể vô hiệu hóa mạnh mẽ, ngăn chặn vi rút tương tác với thụ thể xâm nhập vật chủ - ACE2. Các kháng thể trung hòa kháng RBD được tìm thấy ở hầu hết bệnh nhân. Mặc dầu có phản ứng chéo với protein S và N của SARS-CoV-1 và protein S của MERS-CoV được tìm thấy trong huyết tương bệnh nhân COVID-19 nhưng không thấy phản ứng chéo với RBD từ SARS-CoV-1 và MERS-CoV. Ngoài ra, huyết tương của bệnh nhân COVID-19 không trung hòa được SARS-CoV-1 hoặc MERS-CoV.

Các tế bào B nhớ $CD19^+IgG^+$ đặc hiệu RBD được phân tách từng tế bào đơn từ những người cho bị COVID-19 giữa ngày 9-28 sau khi khởi phát triệu chứng. Từ giải trình tự gien kháng thể của những bệnh nhân này, 209 kháng thể đơn dòng đặc hiệu được sản xuất. Các kháng thể đơn dòng có nhiều loại liên quan tới có hoặc không các đột biến mắc phải và phản ứng gắn thay đổi, với hằng số phân ly đạt tới 10^{-8} đến 10^{-9}, tương tự với các kháng thể được phân tách trong pha nhiễm trùng cấp. Hai kháng thể đơn dòng đặc hiệu với RBD trung hòa SARS-CoV-2 được xác định không phản ứng chéo với RBD của SARS-CoV-1 hoặc MERS-CoV.

- Tế bào B nhớ: phát triển và tuổi thọ

Đáp ứng tế bào B với vi rút không chỉ bảo vệ ngay từ ban đầu mà còn kéo dài miễn dịch chống tái nhiễm. Sau khi giải quyết nhiễm trùng, các tương bào hình thành trong quá trình nhiễm cấp và giai đoạn khỏi bệnh vẫn tiếp tục tiết kháng thể, tăng trí nhớ huyết thanh học. Tế bào B nhớ cũng hình thành khi nhiễm trùng sơ cấp tạo thành nhánh thứ hai của tế bào B nhớ. Những tế bào B nhớ có thể đáp ứng một cách nhanh chóng với tái nhiễm trùng bằng cách tạo ra các tương bào mới có ái lực cao. Việc bảo vệ lâu dài đạt được thông qua việc cảm ứng các tương bào có đời sống dài và các tế bào B nhớ.

Hiểu biết tuổi thọ của các tế bào B nhớ đáp ứng với SARS-CoV-2 rất quan trọng. Bảo vệ khỏi tái nhiễm trùng có ý nghĩa lớn về xã hội và y tế, cũng như đưa ra chiến lược sản xuất vacxin để đưa xã hội trở lại hoạt động bình thường.

Do thời điểm dịch bùng phát nên vẫn chưa thể biết được bản chất và mức độ của phản ứng trí nhớ dài hạn, nhưng bài học có thể được học lại từ những vi rút corona khác. Tuổi thọ của đáp ứng miễn dịch dịch thể đối với nhiễm SARS-CoV-1 khá ngắn, với đáp ứng kháng thể trung hòa và IgG đặc hiệu ban đầu giảm sau 2-3 năm nhiễm và gần như không thể tìm thấy trong 25% cá thể. Một nghiên cứu dài hạn trên 34 người khỏe mạnh đã từng bị nhiễm SARS-CoV-1 trong 13 năm cũng thấy rằng IgG đặc hiệu với vi rút giảm sau nhiều năm. Với MERS-CoV, kháng thể được tìm thấy ở 6 trong 7 người tình nguyện sau 3 năm bị nhiễm.

IgG đặc hiệu cho protein đột biến trimeric SARS-CoV-2 có thể được phát hiện trong huyết thanh lên đến 60 ngày sau khi triệu chứng khởi phát, nhưng hiệu giá IgG bắt đầu giảm 8 tuần sau khi có triệu chứng khởi phát. Bảo vệ lâu dài khỏi tái nhiễm có thể qua trung gian nhờ phản ứng của các tế bào B nhớ. Những nghiên cứu đã cho thấy rằng miễn dịch với SARS-CoV-2 có thể giảm sau khi bị nhiễm sơ cấp và những nghiên cứu tiếp theo cần xác định mức độ bảo vệ lâu dài.

- Hậu quả của phản ứng tế bào B: bảo vệ so với tăng cường

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng hiệu giá kháng thể đặc hiệu vi rút cao đối với SARS-CoV-2 tương quan tỷ lệ thuận với sự trung hòa vi rút trong phòng thí nghiệm, tỷ lệ nghịch với tải lượng vi rút ở bệnh nhân. Dù cho điều này cho thấy đáp ứng trung hòa thành công ở phần lớn cá thể, thì hiệu giá cao cũng liên quan tới những trường hợp có lâm sàng nặng. Cho đến nay, không có bằng chứng cho thấy các kháng thể phát triển tự nhiên đối với SARSCoV-2 góp phần vào các đặc điểm bệnh lý được quan sát thấy trong COVID-19. Tuy nhiên, khả năng này cần được xem xét khi thiết kế thử nghiệm và phát triển các chiến lược điều trị. Quan trọng là, trong tất cả các mô tả ADE (Antibody-Dependent enhancement), FcR cần thiết để kích hoạt kháng thể qua trung gian bệnh lý. Tiêm tĩnh mạch globulin miễn dịch liều cao (IVIg), có thể làm giảm ADE, đã được thử nghiệm ở bệnh nhân COVID-19, nhưng xa hơn cần có các nghiên cứu để xác định mức độ an toàn hoặc có lợi của IVIg trong nhiễm SARSCoV- 2.

Những chỉ điểm về nguy cơ và mức độ nặng của COVID-19

- Những dấu ấn sinh học về nguy cơ và tính nhạy cảm:

Hiện tại các yếu tố nguy về với tính nhạy cảm đối với COVID-19 còn hạn chế mặc dầu đã nhiều nghiên cứu đánh giá vấn đề này. Một nghiên cứu về nhóm máu ABO trên

2173 bệnh nhân COVID-19 so với nhóm chứng khỏe mạnh trong cùng những địa phương, cho thấy nhóm máu A có nguy cơ nhiễm cao hơn các nhóm máu khác, nhóm máu O có nguy cơ nhiễm thấp hơn.

Một số nỗ lực hợp tác lớn hiện đang được tiến hành để tạo ra, chia sẻ và phân tích dữ liệu di truyền nhằm hiểu rõ mối liên hệ giữa sự biến đổi di truyền của con người và tính nhạy cảm cũng như mức độ nghiêm trọng của COVID-19, trong đó nổi bật nhất là "The COVID-19 Host Genetics Initiative" (covid19hg.org). Nghiên cứu này đã báo cáo những quan sát trước đó đối với SARS-CoV-1 trong vụ bùng phát năm 2003, trong đó có những dấu hiệu được xác định mối liên quan giữa các biến thể di truyền và kiểu hình miễn dịch. Mặc dầu vậy, việc xác định các đa hình thái này và các gien có liên quan của nó cũng như con đường đối với SARS-CoV-2 đòi hỏi có nhiều nghiên cứu trên diện rộng. Nhiều nghiên cứu đã nhấn mạnh đa hình thái di truyền có thể tác động tiềm ẩn đến tính nhạy cảm đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng. Ngoài ra, nghiên cứu cũng chú trọng vào các biến thể di truyền có thể tác động đến biểu hiện chức năng các gien quan trọng cho đường vào của vi rút như ACE2 (thụ thể của SARS-CoV-2) và TMPRSS2 (chất hoạt hóa Spike protein).

Mặc dù còn một số hạn chế đối với các nghiên cứu, câu hỏi chính cần đặt ra là liệu tiện ích của những dấu ấn sinh học này có thể nhân rộng được hay không trong các quần thể lớn với dữ liệu về tiến triển lâm sàng và trong các phân tích gien đích hoặc trên diện rộng đang được tiến hành hiện nay.

- Các dấu ấn sinh học trong máu thường qui:

Một số chỉ số máu và huyết thanh học thường qui được gợi ý để phân tầng bệnh nhân, những người có thể có nguy cơ biến chứng cao, để hỗ trợ việc phân bổ nguồn lực trong đại dịch. Các dấu ấn huyết thanh học từ các xét nghiệm máu thường qui đã cho thấy có sự khác biệt giữa các bệnh nhân có triệu chứng nhẹ/trung bình và nặng. Sự khác biệt này bao gồm các protein ở pha cấp như SAA (Protein amyloid huyết thanh) và CRP. Một điều thú vị là tăng CRP chỉ xuất hiện duy nhất ở bệnh nhân COVID-19 so với các nhiễm vi rút khác. Những dấu ấn khác được báo cáo giống nhau về tăng lượng procalcitonin (PCT) và IL-6 cũng như tăng ure, creatinine, cystatin C, bilirubin trực tiếp và cholinesterase huyết thanh. Nhìn chung, các dấu ấn viêm thường thấy trong các trường hợp COVID-19 nặng và sự xuất hiện của nó liên quan tới mức độ nặng của triệu chứng và kết quả lâm sàng. Hơn nữa tổn thương trên diện rộng tại các cơ quan cụ thể của các bệnh nhân COVID-19 nặng có khả năng liên quan tới sự biểu hiện khác nhau của ACE2.

Giảm tế bào lympho là dấu ấn tiên lượng được mô tả thường xuyên nhất và sự có mặt của dấu hiệu này như một dự báo về bệnh tật và tử vong thậm chí ngay ở giai đoạn sớm. Một nghiên cứu đã đề xuất mô hình tiên lượng dựa vào đếm số lượng lympho tại hai thời điểm: bệnh nhân dưới 20% lympho vào ngày thứ 10-12 từ khi khởi phát triệu chứng và dưới 5% vào ngày 17-19 khi có biểu hiện xấu hơn. Một tác giả khác đã so sánh dự báo bệnh nặng trên 7 nghiên cứu (>1330 bệnh nhân), nhấn mạnh vào CRP, tỷ lệ bạch cầu trung tính/ lympho (N/L) và LDH như các dấu ấn có tính dự báo nhất. Hơn nữa, một phân tích tổng hợp trên 30 nghiên cứu với

tổng số 53.000 bệnh nhân cũng cố gắng xác định các bệnh nhân giai đoạn sớm với tiên lượng xấu. Hầu hết các số liệu tương đồng qua các nghiên cứu khác nhau cho thấy tăng CRP, LDH và D-Dimer cũng như giảm số lượng tiểu cầu và lympho. Nghẽn mạch hệ thống và phổi được báo cáo cùng với hoạt hoá dòng thác đông máu ngoại sinh bao gồm thâm nhiễm các tế bào mono và nội mạc mất chức năng; giảm tiểu cầu và tăng lượng D-Dimer có thể là những chỉ định bệnh lý đông máu của bệnh nhân COVID-19 quan trọng đối với điều trị.

- Các dấu ấn miễn dịch trong máu ngoại vi:

Các dấu ấn miễn dịch đặc biệt quan trọng như các bệnh ý miễn dịch được coi là nguyên nhân chính về bệnh tật và tử vong đối với COVID-19. Một số cytokine và các chỉ số miễn dịch khác liên quan tới mức độ nặng của bệnh. Hầu hết được ghi nhận, tăng mức IL-6 được thấy ở các bệnh nhân nhập viện, đặc biệt bệnh nhân nặng phải vào ICU, suy hô hấp và tiên lượng xấu. Tăng IL-2R, IL-8, IL-10 và GM-CSF cũng liên quan tới mức độ nặng của bệnh nhưng còn hạn chế các nghiên cứu và cần có các nghiên cứu tiếp theo trên diện rộng để chỉ ra ý nghĩa tiên lượng của cac chỉ số này. Mặc dù nồng độ cytokine tăng được mô tả một cách rộng rãi trên bệnh nhân COVID-19, một số lượng lớn như I-6, IL-10, IL-18, CTACK, IFN-γ nhưng dương như không có giá trị tiên lượng vì thường không thấy sự khác biệt giữa những trường hợp vừa và nặng.

Kháng vi rút

Kháng vi rút là một loại phân tử nhỏ có chức năng như là chất ức chế một hoặc nhiều các giai đoạn trong vòng đời vi rút. Vì cơ chế nhân lên của các loại vi rút có những điểm giống nhau nên một số kháng vi rút có thể khống chế nhiều hơn một loạt nhiễm vi rút. Hiện tại, hầu hết các loại thuốc kháng vi-rút hiện có được thử nghiệm chống lại SARS-CoV-2 là các phân tử nhỏ trước đó đã được phát triển chống lại SARS-CoV-1, MERS-CoV hoặc các vi rút RNA và DNA khác.

- Kháng vi rút phổ rộng:

Một số lượng phân tử nhỏ với hoạt động kháng vi rút được biết kháng lại các vi rút RNA khác đã được đánh giá hiệu quả trong điều trị SARS-CoV-2. Ribonucleoside analog- β-D N4-hydroxycytidine (NHC) giảm hiệu giá vi rút và tổn thương phổi ở chuột nhiễm SARS-CoV-2 thông qua việc giới thiệu các đột biến trên vi rút RND. Hơn nữa, chất ức chế DHODH vật chủ, một enzym giới hạn tốc độ trong tổng hợp pyrimidine, có khả năng ức chế sự phát triển của SARS-CoV-2 trong phòng thí nghiệm với hiệu quả cao hơn so với remdesivir hoặc chloroquine. Merimepodib, chất ức chế không cạnh tranh của men inosine-5'-monophosphate dehydrogenase có thể ức chế sự nhân lên của SARS-CoV-2 trong phòng thí ngiệm. Cuối cùng, N-(2-hydroxypropyl)-3-trimethylammonium chitosan chloride (HTCC), một chất đã có hiệu quả giảm lây nhiễm vi rút corona gây bệnh ở người NL63, cũng phát hiện có khả năng ức chế MERS-CoV và giả SARS-CoV-2 trên các tế bào biểu mô dường thở người.

- Chất ức chế protease:

Phần lớn dữ liệu tính toán và thử nghiệm kháng vi-rút hiện có sẵn cho SARSCoV-2 tập trung vào việc nhắm mục tiêu 3CL hoặc Protease chính (Mpro). Hai ứng viên thuốc nổi bật nhắm mục tiêu đến SARS-CoV-2 Mpro đã được thiết kế và tổng hợp.

Các cấu trúc tinh thể tia X của các chất ức chế mới trong phức hợp với SARS-CoV-2 Mpro được phân giải ở 1,5Å. Cả hai hợp chất đều cho thấy hoạt tính dược động học tốt trong phòng thí nghiệm, và một hợp chất có hoạt tính hạn chế độc tính trong cơ thể. Nhiều nghiên cứu cũng nhằm mục đích tái sử dụng các chất ức chế protease để giảm hiệu giá SARS-CoV-2. Chín loại chất ức chế protease HIV (nelfinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, amprenavir, darunavir và indinavir) đã được đánh giá về hoạt tính kháng vi rút trong tế bào Vero nhiễm SARS-CoV-2 và nelfinavir là có tiềm năng nhất trong việc ức chế sự nhân lên của vi rút.

- Chất ức chế RdRp :

RNA polymerase phụ thuộc RNA của coronavirus (RdRp) xúc tác quá trình tổng hợp RNA của virus, cần thiết cho sự nhân lên của virus là mục tiêu đầu tiên đối với chất ức chế kháng vi rút.

Remdesivir, một chất tương tự adenosine triphosphate, ức chế RdRp bằng cách liên kết với các sợi RNA và ngăn không cho thêm nucleotide, do đó chấm dứt phiên mã RNA của virus. Remdesivir trước đây đã được chứng minh là có hiệu quả chống lại nhiễm MERS-CoV và SARS-CoV-1trên mô hình động vật. Tương tự, một nghiên cứu đã điều tra hiệu quả của remdesivir trên 12 khỉ rhesus nhiễm SARS-CoV-2. Khỉ được điều trị bằng remdesivir cho thấy giảm tải lượng vi rút ở phổi và các triệu chứng viêm phổi, nhưng không giảm được phóng thích vi rút (virus shedding). Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng rằng nếu được điều trị đủ sớm, remdesivir có thể có hiệu quả trong việc điều trị nhiễm trùng SARS-CoV-2.

- Thử nghiệm lâm sàng kháng vi rút:

Một số lượng lớn các thử nghiệm lâm sàng sử dụng thuốc kháng vi rút đang được tiến hành. Một nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm đã đánh giá việc sử dụng remdesivir ở những bệnh nhân COVID-19 nặng, 53 bệnh nhân nặng trên nhiều nước đã điều trị với remdesivir trong 10 ngày, 68% trong số 53 bệnh nhân đó có biểu hiện cải thiện về lâm sàng thông qua cải thiện hỗ trợ oxy / rút nội khí quản. Nghiên cứu này còn thiếu nhóm chứng thích hợp và tuy nhiên đã đưa ra kết luận về hiệu quả của remdesivir trong khuôn khổ của nghiên cứu. Một kết quả sơ bộ từ nghiên cứu lớn với hơn 1000 bệnh nhân, đã thông báo về thời gian khỏi bệnh nhanh hơn với bệnh nhân được điều trị remdesivir: 11 ngày so với 15 ngày. Ngoài ra nghiên cứu cũng ghi nhận về ảnh hưởng của thuốc với tỷ lệ tử vong. Cần có thời gian để đánh giá toàn bộ về độ an toàn, tuy nhiên kết quả cũng rất đang khích lệ và FDA đã cho phép sử dụng khẩn cấp (FDA Emergency Use Authorization) đối với remdesivir cho những bệnh nhân nhập viện.

Điều hòa miễn dịch trị liệu điều trị COVID-19

- Chloroquine: phương thức hoạt động và tác động miễn dịch:

Chloroquin (CQ) và dẫn xuất của nó hydroxychloroquine (HCQ) được quan tâm sử dụng trong điều trị COVID-19. Cả hai thuốc này đã được sử dụng như thuốc kháng vi rút bao gồ cả SARS-CoV-1. CQ và HCQ can thiệp hoạt động của lysosome và được báo cáo là có hiệu quả điều hòa miễn dịch. CQ tăng xử lý kháng nguyên đối với sự có mặt của MHC lớp I và II, ức chế trực tiếp TLR7 và TLR9 nội bào và tăng cường hoạt động của Treg. Đáng chú ý là có một nhóm nghiên cứu đã báo cáo việc điều trị các tế

bào nhiễm với HCQ trước và trong quá trình nhiễm trùng làm giảm đáng kể tải lượng vi rút, gợi ý sử dụng HCQ kết hợp phòng và điều trị có thể thu được hiệu suất tối đa. Để có những hiểu biết tốt hơn về đáp ứng miễn dịch của vật chủ đối với điều trị, một nhóm nghiên cứu so sánh những thay đổi phiên mã hàng loạt trong tế bào đơn nhân máu ngoại vi của bệnh nhân được điều trị HCQ trong 24 giờ và nhóm chứng, tiếp theo là so sánh đại thực bào đã được điều trị bằng HCQ với BAL và sinh thiết phổi của 19 bệnh nhân COVI-19 tử vong. Qua những so sánh cho thấy có một sự trùng lặp giữa biểu hiện gien của vật chủ và những gien thay đổi do điều trị HCQ trong phòng thí nghiệm. Do đó, tiềm năng hoạt động cơ học của HCQ trong bối cảnh SARS-CoV-2 vẫn chưa được xác định rõ.

- Đánh giá hiệu quả HCQ trong thử nghiệm lâm sàng:

Mặc dù việc sử dụng rộng rãi HCQ và CQ để xử lý COVID-19, cho đến nay rất ít thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát đã được thực hiện và do đó lợi ích những loại thuốc này đối với COVID-19 vẫn còn gây tranh cãi. Một trong những thử nghiệm sớm nhất sử dụng HCQ 600mg hàng ngày cho 20 bệnh nhân bị COVID-19. Nghiên cứu báo cáo rằng riêng HCQ hoặc kết hợp với kháng sinh azithromycin (AZ) làm giảm tải lượng vi rút sau 6 ngày. Một thử nghiêm sau đó trên 80 bệnh nhân điều trị với HCQ+AZ, có tới 93% bệnh nhân có kết quả PCR âm tính sau 8 ngày và 81,3% bệnh nhân ra viện trong vòng 10 ngày điều trị. Tuy nhiên điều quan trọng ghi nhận là cả hai thử nghiệm lâm sàng không có nhóm chứng. Ngoài ra còn một số nghiên cứu khác cho các kết quả khác nhau.

Tóm lại, các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện cho đến nay để đánh giá hiệu quả của HCQ ± AZ đối với COVID-19 chưa có bằng chứng rõ ràng về lợi ích lâm sàng ở những bệnh nhân mắc bệnh nặng. Một điều tra của ClinicalTrials.gov vào ngày 27 tháng 4 năm 2020 đã tìm thấy 140 thử nghiệm lâm sàng HCQ. Con số này đang tăng lên nhanh chóng, cho thấy sự quan tâm ngày càng cao đối với phương pháp điều trị và nhu cầu bức thiết về các khuyến nghị dựa trên bằng chứng.

- Điều trị Corticosteroid:

Do hoạt động kháng viêm nên các corticosteroid (CS) được sử dụng điều trị hỗ trợ đới với ARDS và bão cytokine. Tuy nhiên việc ức chế miễn dịch trên phổ rộng qua trung gian CS có thể cản trở sự phát triển đáp ứng miễn dịch chống vi rút. Một nghiên cứu tổng hợp trên 5270 bệnh nhân bị nhiễm MERS-CoV, SARS-CoV-1 và SARS-CoV-2 thấy rằng điều trị CS liên quan tới tỷ lệ tử vong cao. Trong một nghiên cứu tổng hợp gần đây đánh giá trên 2636 bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2, không thấy sự khác biệt về tỷ lệ chết liên quan tới điều trị CS, bao gồm cả nhóm bệnh nhân có ARDS. Những nghiên cứu khác đã báo cáo về việc chậm hết vi rút và tăng biến chứng trong bệnh nhân nhiễm SARS và MERS. Trên thực tế một hướng dẫn tạm thời của Tổ chức y tế thế giới vào ngày 13/03/2020 (World Health Organization, 2020a) khuyên không nên sử dụng corticosteroid cho bệnh nhân COVID-19. Tuy nhiên các dữ liệu mới về điều trị COVID-19 lại có những trái ngược. Một nhóm nghiên cứu báo cáo không thấy sự khác biệt đang kể về thời gian hết vi rút giữa bệnh nhân điều trị methylprednisolone đường uống (bệnh nhẹ) hoặc IV (bệnh nặng)

và những người không điều trị thuốc này. Ngoài ra có nhiều các nghiên cứu với số lượng bệnh nhân khác nhau cũng cho các kết quả khác nhau. Hầu hết các dữ liệu hiện nay về việc sử dụng CS trong COVID-19 từ các nghiên cứu quan sát và đưa ra một cách hạn chế các lợi ích lâm sàng hoặc không có hiệu quả một cách có ý nghĩa. Cần có những nghiên cứu rộng hơn để hiểu nguy cơ và lợi ích của CS đối với bệnh nhân.

- Liệu pháp trực tiếp cytokine trong COVID-19:

IFN tái tổ hợp như là một điều trị kháng vi rút

Một trong những cách phòng thủ đầu tiên của cơ thể người chống lại vi rút RNA như SARS-CoV-2 là giải phóng IFN I và III. Điều quan trọng cần lưu ý là thụ thể IFN loại I (IFNα/β) thể hiện khắp nơi, bởi vậy tín hiệu IFNα/β có thể không chỉ có hiệu quả chống vi rút mà còn hoạt hóa các tế bào miễn dịch khiến bệnh thêm trầm trọng. Ngược lại, tín hiệu IFN loại III (cũng được biết như IFN λ) chủ yếu trong tế bào biểu mô cũng như rất hạn chế trong một số tế bào miễn dịch. Vì IFN loại III có chức năng điều hòa miễn dịch, tín hiệu tiếp theo có thể tạo ra tác dụng kháng vi rút mạnh mà không làm tăng phản ứng viêm gây bệnh.

Gần đây, ngày càng có nhiều quan tâm đến tác động điều trị tiềm ẩn của đáp ứng điều chỉnh IFN nhằm vô hiệu hóa cơ chế bệnh sinh COVID-19.

Phong tỏa cytokine

Đáp ứng siêu viêm và tăng lượng cytokine viêm bao gồm IL-6, 8,10 đã cho thấy liên quan tới mức độ nặng của bệnh COVID-19. Những phát động duy trì cơn bão cytokine này vẫn được thiết lập nhưng chúng có thể được kích hoạt ngay từ đầu thông qua sự kết hợp của PAMP vi rút với các tín hiệu nguy hiểm từ vật chủ. Đáp ứng không đồng nhất giữa các bệnh nhân gợi ý rằng có thể có các yếu tố khác tham gia, có khả năng bao gồm cả thụ thể SARS-CoV-2, ACE2.

Nhiều nghiên cứu đã báo cáo các chương trình tế bào có thể góp phần vào bão cytokine đã được tìm thấy ở bệnh nhân COVID-19. Một nghiên cứu cho thấy trong những thành phần gây giảm số lượng lympho, một số dưới nhóm CD4 có biểu hiện GM-CSF và IL-6 thường gặp ở những bệnh nhân COVID-19 nặng hơn là những bệnh nhân nhẹ không đòi hỏi điều trị tích cực. Những báo cáo đã chỉ ra rằng các cytokine tiền viêm chính (TNF-α, IFN-γ, IL-2) và các chemokine (CCL2, CCL3, CCL4) tăng cao biểu hiện chương trình bệnh lý tiềm năng của Th1/2 trên bệnh nhân COVID-19. Phân tích mô học và từng tế bào đơn xác định các tế bào mono/đại thực bào như là những nguồn tiềm tàng của cytokine viêm trong bão cytokine.

Những báo báo sơ bộ về IL-6 như một cytokine quan trọng trong COVID-19 liên quan tới hội chứng giải phóng cytokine (CRS), các kháng thể đơn dòng là những ứng viên trong điều trị nhắm đích đối với đường tín hiệu IL-6. Các kháng thể thương mại kháng IL-6R như tocilizumab (Actemra), sarilumab (Kevzara) và kháng thể kháng IL-6 siltuximab (Sylvant) đã được thử nghiệm về hiệu quả điều trị CRS trong COVID-19 và viêm phổi trong 3 thử nghiệm lâm sàng đang tiến hành. Những kết qua ban đầu cho thấy bệnh nhân có cải thiện triệu chứng, không có nhiễm trùng phổi sau đó. Tuy nhiên cần có những nghiên cứu rộng với các phương pháp điều trị khác để đánh giá.

Ngoài con đường tín hiệu IL-6, các yếu tố khác liên quan cytokine/chemokine bao gồm IL-1R, GM-CSF và thụ thể chemokine CCR5 đã được đề xuất như các đích tiềm năng với mục đích phong tỏa để điều trị CRS trong COVID-19.

Các kháng thể trung hòa và huyết tương trị liệu đối với COVID-19

Bên cạnh việc phát triển vacxin để kích thích hệ thống miễn dịch người tự tạo ra kháng thể chống lại SARS-CoV-2, thì có một ý tưởng sử dụng truyền kháng thể trung hòa (nAb) như là một tiếp cận điều trị. Chiến lược này đã được chứng minh về hiệu quả chống lại SARS-CoV-1. Trong trường hợp SARS-CoV-2, những nỗ lực này chủ yếu là tập trung vào việc xác định nAb được tạo ra trong quá trình lây nhiễm tự nhiên hoặc tạo ra nAb thông qua cách tiếp cận tiêm phòng động vật.

- nAb có nguồn gốc từ bệnh nhân COVID-19:

Những bệnh nhân phục hồi sau nhiễm SARS-CoV-2 là nguồn nAb tiềm tàng. Trong một nỗ lực để thu được các nAb này, các nhà khoa họa đã phân tách các tế bào B nhớ đặc hiệu RBD và vùng thay đổi (variable) trên chuỗi nhẹ và chuỗi nặng để thể hiện các dạng tái tổ hợp tương ứng. Bốn trong các kháng thể được sản xuất trong nghiên cứu này (31B5, 32D4, P2C-2F6, P2C-1F11) cho thấy tiềm năng trung hòa cao trong phòng thí nghiệm và tất cả đã ức chế gắn ACE2/RBD. Trung hòa qua trung gian kháng thể thành công cới SARS-CoV-2 dường như độc lập với ức chế gắn ACE2/RBD. Tuy nhiên nhóm nghiên cứu cho thấy gần như tất cả các kháng thể có nguồn gốc từ huyết thanh trong số 26 bệnh nhân phục hồi liên quan đến S1 và RBD, chỉ có 3 thực sự ức chế gắn ACE2 / RBD. Sử dụng công nghệ hybridoma tạo ra nAb đơn dòng chống lại SARS-CoV-2 là tiềm năng cho kháng thể trị liệu có thể được sử dụng trực tiếp cho bệnh nhân để ngăn chặn nhiễm trùng đang diễn ra và thậm chí có khả năng như một phương pháp điều trị dự phòng.

- nAb SARS-CoV-1 cũng trung hòa SARS-CoV-2

Giải trình tự SARS-CoV-1 và SARS-CoV-2 giống nhau tới 80%, Do đó, một loạt các nAb SARS-CoV-1 đã được thử nghiệm về phản ứng chéo với SARS-CoV-2, và như vậy có thể giúp tăng tốc độ phát triển phương pháp điều trị COVID-19. Trong một nghiên cứu mới đây, các kháng thể được phân lập từ các tế bào B nhớ của một người đã khỏi bệnh sau nhiễm SARS-CoV-1, trong đó có 8 trong số 25 kháng thể đã phân lập có thể gắn với protein SARS-CoV-2, 1 trong số đó có thể trung hòa SARS-CoV-2.

- nAb có nguồn gốc từ động vật:

Mô hình động vật đại diện cho một công cụ khác để tạo nAbs chống lại SARS-CoV-2. Trong một nghiên cứu, các tác giả đã phát triển một qui trình tổng hợp các nanoantibody nhỏ hơn các kháng thể, chỉ chứa một vùng thay đổi chuỗi nặng (VH) như đã mô tả lần đầu tiên ở lạc đà. Kháng thể khác phân lập từ lạc đà được tiêm chủng với protein S của SARS-CoV-1 và MERS-CoV sau đó hợp nhất với mảnh Fc người cho thấy khả năng trung hòa chống SARS-CoV-2 (VHH-72-Fc). Chuột đã thay đổi về mặt di truyền với các gien kháng thể người cũng được sử dụng để tạo ra các kháng thể đơn dòng điêu trị như là thử nghiệm thành công chống lại vi rút Ebola. Những nghiên cứu tương tự đã tập trung vào việc sử dụng SARS-CoV-2 và các dẫn xuất để tạo ra nAb

có hiệu quả cao trong mô hình động vật có thể điều trị cho các bệnh nhân bị nhiễm.

Cuối cùng, một cách tiếp cận khác để phát triển nAb là kết hợp protein ACE2 và phần Fc của các kháng thể vì chúng sẽ gắn RBD và có khả năng phản ứng chéo giữa các vi rút corona. Thật vậy, ACE2-Fc cũng như RBD-Fc đã được chứng minh là vô hiệu hóa cả SARS-CoV-1 và SARS-CoV-2

- Liệu pháp huyết tương phục hồi:

Mặc dù nAb tái tổ hợp có thể điều trị có hiệu quả , nhưng nó đòi hỏi nhiều thời gian nghiên cứu để phát triển, thử nghiệm và sản xuất trên qui mô lớn trước khi có thể sử dụng rộng rãi cho bệnh nhân. Một chiến lược nhanh hơn bao gồm truyền huyết tương phục hồi (CP) từ những người đã bị nhiễm có kháng thể với hiệu giá cao diệt SARS-CoV-2. Mặc dầu hiện nay còn thiếu các thử nghiệm có đối chứng thích hợp, liệu pháp CP đã được sử dụng từ trước và cho thấy hiệu quả trong nhiều bệnh nhiễm trùng nặng như đại dịch cúm 1918, H1N1 và SARS-CoV-1. Nhờ sự phát triển của các xét nghiệm huyết thanh học, những bệnh nhân COVID-19 phục hồi có thể được sàng lọc để lựa chọn huyết tương có hiệu giá kháng thể cao.

Một số nghiên cứu và báo cáo ca bệnh về CP liệu pháp đối với COVID-19 đã được đánh giá độ an toàn và hiệu quả tiềm tàng của CP liệu pháp trên nhiều bênh nhân bị bệnh nặng. Những nghiên cứu này chưa có nhóm đối chứng ngẫu nhiên nhưng đã gợi ra rằng CP liệu pháp an toàn và có thể có hiệu quả về lâm sàng. Những thử nghiệm đối chứng tiếp theo là cần thiết để xác định thời điểm tối ưu và chỉ định đối với CP liệu pháp. Phương pháp điều trị này cũng được đề xuất sử dụng phòng đối với những người có nguy cơ cao như điều kiện sức khỏe kém hoặc những nhận viên y tế tiếp xúc với bệnh nhân COVID-19. FDA thông qua việc sử dụng CP điều trị những bệnh nhân nặng. Việc xác định khi nào sử dụng CP cũng vô cùng quan trọng, như nghiên cứu trên bệnh nhân SARS-CoV-1 cho thấy CP có hiệu quả nhiều hơn hẳn khi sử dụng cho bệnh nhân trước 14 ngày kể từ khi phát bệnh, như đối với bệnh cúm trước đây. Nghiên cứu này cũng cho thấy CP liệu pháp có hiệu quả hơn ở bệnh nhân PCR dương tính nhưng huyết thanh học âm tính. Cần có thêm các nghiên cứu về số lượng huyết tương và số lần truyền.

Nhìn chung, liệu pháp CP dường như có liên quan đến cải thiện kết quả và an toàn, nhưng cần có các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên để xác nhận điều này. Một số thử nghiệm lâm sàng hiện đang được tiến hành trên toàn thế giới.

Phát triển vắc xin

Những tác động tàn phá do sự lây lan đại dịch SARS-CoV-2 trên toàn cầu đã dẫn đến những nỗ lực chưa từng có để phát triển nhanh chóng, thử nghiệm và phổ biến vắc-xin để bảo vệ chống lại COVID-19 hoặc để giảm thiểu tác động của SARS-CoV-2. Một số vắc xin đã được kiểm tra trong các thử nghiệm lâm sàng và hơn nữa đang tiến tới thử nghiệm lâm sàng trên diện rộng.

- Protein S là một đích của vắc xin:

Kể từ khi SARS-CoV-1 xuất hiện lần đầu, protein S đã được coi là mục tiêu ưa chuộng nhất, đầy hứa hẹn cho việc phát triển vắc-xin để bảo vệ chống lại sự lây nhiễm vi rút corona. Protein S được chứng minh có khả năng tạo ra mạnh mẽ cả miễn dịch tế bào và dịch thể bao gồm phát triển các nAb và miễn dịch qua trung gian tế bào T. Các nAb bảo vệ cơ thể chống lại nhiễm trùng bằng cách phong toả các thụ thể gắn và đướng vào của

vi rút. Những nghiên cứu trên SARS-CoV-1 chỉ ra rằng đáp ứng tế bào T đã được nhắm đích vào protein S sau khi nhiễm trùng tự nhiên bao gồm đáp ứng của các tế bào T CD8 chống lại protein màng (M) và N. Đáp ứng tế bào T nhớ có thể tồn tại tới 11 năm sau khi nhiễm trùng. Các đáp ứng tế bào T kháng vi rút đặc hiệu RBD cũng phát hiện ở những người bị COVID-19 hồi phục, đây cũng là một đích hứa hẹn đối với vacxin.

- Sắp đặt epitope:

Mặc dù các kháng thể nhắm đích RBD của protein S có tiềm năng lớn hơn đối với việc cung cấp miễn dịch bảo vệ chéo, các mảnh khác của protein S và các protein vi rút đã được nghiên cứu như là epitope đích, đặc biệt đối với các tế bào T.

- Cung cấp vắc xin:

Đối với SARS-CoV-1 và MERS-CoV, nghiên cứu trên động vật và thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I về vacxin nhắm đích protein S đã có những kết quả đang khích lệ, với các bằng chứng có mặt các nAb và miễn dịch tế bào. Những dữ liệu này đã hỗ trợ và thức đẩy phát triển vacxin SARS-CoV-2. Tổ chức y tế thế giới đã cung cấp một báo cáo vào đầu tháng 4/2020 về 63 ứng cử viên vacxin đang thử nghiệm tiền lâm sàng và 3 đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng. Mới đây có thêm nhiều ứng viên vắc xin được thử nghiệm.

Mặc dù một số ứng viên vắc xin dựa trên các nền tảng đã được sử dụng hoặc thử nghiệm cho các mục đích khác, vẫn còn những câu hỏi liên quan đến tính an toàn và khả năng sinh miễn dịch của chúng, bao gồm tuổi thọ của bất kỳ đáp ứng miễn dịch nào nào gây ra, điều đó sẽ đòi hỏi phải được đánh giá liên tục.

- Các thách thức:

Mặc dù việc phát triển vắc xin để bảo vệ chống lại nhiễm SARS-CoV-2 đang tiến triển với một tốc độ chưa từng có và đã có những con số ấn tượng về những vắc xin ứng viên nhưng vẫn còn nhiều thử thách ở phía trước. Kiến thức trước có được sau SARS-CoV-1 được phát hiện lần đầu tiên vào năm 2003 và sự xuất hiện sau đó của MERSCoV vào năm 2012 đã tạo ra một bước khởi đầu đáng kể, nhưng những tiến bộ trong việc phát triển vắc xin SARS-CoV-2 đã vượt xa những quan điểm trước đó. Nhiều nền tảng đang đồng thời được đổi mới hoặc thích nghi, mỗi cái đều có điểm mạnh và hạn chế, nhiều trong số đó liên quan đến sự cân bằng mong manh giữa tính an toàn và tính sinh miễn dịch. Nhiều bước đi tắt đã và sẽ được thực hiện do tính cấp thiết của đại dịch COVID-19 đang diễn ra nhưng dù sao các mối quan tâm chủ yếu vẫn cần được giải quyết. Một trong những mối quan tâm đó là ở nhóm người lớn tuổi đã được đánh giá thường liên quan tới mức độ nặng của bệnh, kết hợp với sự lão hóa của hệ thống miễn dịch đòi hỏi thiết kế vắc xin nên xem xét tác động của lão hóa đến hiệu quả của vắc xin. Giả sử các vắc xin ứng viên được xác định có thể an toàn tạo ra các phản ứng miễn dịch bảo vệ, thì sẽ còn những rào cản về việc sản xuất và phổ biến vắc xin. Việc sản xuất vắc xin cần được đặt tại những đơn vị đủ chất lượng, đạt chuẩn GMP.

Để giải quyết nhu cầu khẩn cấp và ngăn chặn đại dịch COVID-19, các cơ quan quản lý cần tiếp tục hỗ trợ thử nghiệm nhanh chóng và các tiến trình của các vắc xin ứng viên, các công ty cần thông báo những phát hiện quan trọng một cách trực tiếp và công khai, các nhà nghiên cứu cần điều tra mối tương quan về tính bảo vệ của vắc xin thông

qua việc theo dõi miễn dịch một cách chuyên sâu trên các bệnh nhân với một phạm vi rộng về biểu hiện lâm sàng cũng như trên các thành viên tham gia thử nghiệm lâm sàng. ACTIV (Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines) đã được thiết lập để có thể tập hợp nhiều tổ chức chính phủ và các nghành giúp giải quyết các vấn đề này.

Vai trò của flow cytometry:

Như phần trên đã trình bày, trong đó đã đề cập tới flow cytometry trong một số phát hiện các thay đổi miễn dịch trên bệnh nhân COVID-19. Với lợi thế của kỹ thuật flow cytometry là sử dụng đa thông số để xác định từng tế bào, tốc độ nhanh và có đặc hiệu cao, hầu hết các nhà nghiên cứu đã sử dụng kỹ thuật này để mô tả sự thay đổi các tế bào lympho T, B cũng như vai trò của các tế bào viêm trong các bệnh lý miễn dịch. Ngay từ thời gian đầu khi COVID-19 xuất hiện ở Vũ Hán, Trung Quốc, đã có nhiều bài báo sử dụng flow cytometry đánh giá tình trạng miễn dịch của bệnh nhân thông qua đếm các tế bào T và các dưới nhóm của nó như TCD4, CD8 cũng như các tế bào B và NK và đã coi các thông số này như một yếu tố tiên lượng quan trọng. Nhiều nghiên cứu sử dụng flow cytometry định lượng các cytokine và chemokine tiền viêm, đánh giá các tế bào T kiệt sức thông biểu hiện PD-1….. Gần đây có những nghiên cứu tế bào NK trong COVID-19, cho thấy mối liên quan giữa kiểu hình NK liên quan tới mức độ nặng của bệnh. Flow cytometry đã giúp các nhà khoa học và lâm sàng có những hiểu biết sâu sắc về những thay đổi miễn dịch trong COVID-19 cũng như sự khác nhau về những thay đổi đó liên quan tới mức độ nặng của bệnh.

Trong khi cộng đồng khoa học đã đạt được những tiến bộ to lớn trong việc tìm hiểu dịch tễ học và các khía cạnh lâm sàng của COVID-19, thì vẫn cần có nhiều nghiên cứu quan trọng, đặc biệt là trong lĩnh vực phát triển vắc xin và thuốc mà flow cytometry là một công cụ không thể thiếu, trong đó có thể bao gồm :

- Xác định kiểu hình miễn dịch để thử nghiệm tái sử dụng những vắc xin đã có và vắc xin ứng cử cho SARS-CoV-2 trên mô hình động vật cũng như thử nghiệm lâm sàng trên người, bao gồm cả việc đánh giá tế bào T nhớ để tăng cường phát triển vắc xin.
- Xác định đặc tính của các con đường chống vi rút, bao gồm các chất trung gian chính ban đầu của phản ứng miễn dịch ngay từ đầu với SARS-CoV-2 và các con đường tín hiệu xuôi dòng đối với cơ chế qua trung gian interferon
- Xây dựng hồ sơ cytokine của bệnh nhân COVID-19.
- Phân tích tSNE về hồ sơ viêm và thay đổi tế bào T, B, NK, đuôi gai, dòng tủy và bạch cầu đơn nhân của bệnh nhân. Cung cấp những hiểu biết quan trọng về vai trò của các phản ứng miễn dịch tự nhiên và thích nghi với vi rút.
- Nghiên cứu phát triển thuốc và gắn đích, bao gồm thụ thể gắn và mô tả biểu hiện thụ thể trên tế bào miễn dịch.
- Đánh giá tính an toàn và hiệu quả của thuốc

Các nghiên cứu ngày nay càng được mở rộng hơn với các flow cytometry chất lượng cao, có thể kết hợp các panel nhiều màu phân tích cùng một lúc mang đến những hiểu biết sâu hơn về hệ miễn dịch bao gồm cả đánh giá chức năng và sự tương tác lẫn nhau của các thành phần trong hệ miễn dịch, đặc biệt

với COVID-19 vẫn còn nhiều điều cần được khám phá và hiểu biết để đưa ra các phương pháp phòng và điều trị có hiệu quả.

Bên cạnh những nỗ lực to lớn và những kết quả đã nêu trên về COVID-19, chúng ta vẫn còn nhiều vấn đề phải làm, có những câu hỏi vẫn cần được đặt ra như: "**Chúng ta cần biết những gì**? **Chúng ta cần phải làm gì**?". Có những câu hỏi lâm sàng quan trọng đang chờ những câu trả lời và đòi hỏi làm việc một cách mạnh mẽ, tận tâm từ cộng đồng như chúng ta đã từng làm trong cuộc chiến chống lại HIV/AIDS. Một số trong những câu hỏi đó như: vì sao một số bệnh nhân nhiễm trùng nhưng không phát triển thành bệnh trong khi một số khác lại chết vì nhiễm trùng? Cái gì là yếu tố bảo vệ và cái gì là những dấu ấn sinh học mà các nhà lâm sàng có thể sử dụng để dự báo, sau đó có thể điều chỉnh và đánh giá tiến trình của bệnh ? Giả sử những dữ liệu ít ỏi đã có là đáng tin cậy, tại sao trẻ em dường như phát triển một dạng Covid-19 nhẹ hơn, tương tự những gì được mô tả trong trường hợp của SARS? Phải chăng sự non nớt của hệ thống miễn dịch bảo vệ chống lại các tổn thương thông qua trung gian miễn dịch ? Những phương pháp nào hữu hiệu để theo dõi hiệu quả điều trị kháng vi rút ? Chúng ta có thể hỗ trợ thế nào trong việc phát triển vắc xin?

Để trả lời những câu hỏi đó đòi hỏi phải có cách tiếp cận, mô hình và phương pháp luận phù hợp, khởi điểm có thể là việc xác định đặc tính hệ thống miễn dịch của bệnh nhân ở các giai đoạn bệnh khác nhau, tiếp tục khai thác những vấn đề mà nhiều nghiên cứu đã, đang và sẽ đề cập và làm sáng tỏ, đó là:

1. Vai trò các thành phần khác nhau của miễn dịch tự nhiên như các tế bào mono, đại thực bào, tế bào tua gai, tế bào NK và các tế bào lympho cũng như khả năng kiểm soát của các thành phần đó trong giai đoạn sớm của nhiễm trùng

2. Sản xuất và sử dụng cytokine, chemokine và các thụ thể của nó, những thứ rất quan trọng với bão cytokine ban đầu

3. Động học của đáp ứng miễn dịch dịch thể và sản xuất kháng thể chống lại vi rút bao gồm cả hoạt động trung hòa

4. Tầm quan trọng của các loại tế bào B, tương bào, được coi là liên quan tới trí nhớ ngắn và dài hạn.

5. Vai trò miễn dịch của tế bào T cùng với việc xác định sự thay đổi tổng thể trong các quần thể CD4+ và CD8+ có thể có ý nghĩa tiên lượng

6. Đáp ứng tế bào T đặc hiệu với các epitope khác nhau của vi rút, điều này có thể cho phép xác định đặc tính tốt hơn các phần có tính kháng nguyên mạnh nhất của các protein vi rút.

7. Tầm quan trọng của tế bào T điều hòa (Treg) trong điều chỉnh đáp ứng và kiểm soát hoặc ủng hộ, hoạt hóa hoặc ức chế miễn dịch.

Trên đây là một phần những vấn đề cần đề cập để làm sáng tỏ, tuy nhiên còn nhiều khoảng trống đòi hỏi phải được lấp đầy càng sớm càng tốt để ngăn chặn COVID-19, một đại dịch mà cả thế giới đang phải đối đầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andrea Cossarizza, Sara De Biasi, Giovanni Guaraldi et al. **SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health**. Cytometry Part A _ 2020
2. Bo Diao, Chenhui Wang, Yingjun Tan et al. **Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease**

2019 (COVID-19). https:// doi.org/ 10.1101/ 2020.04.01.2004738

3. Catharine I. Paules, HilaryD. Marston, Anthony S. Fauci. **Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold**. 2020 American Medical Association. Published online January 23, 2020.
4. Eakachai Prompetchara, Chutitorn Ketloy, Tanapat Palaga. **Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic.** Asian Pac J Allergy Immunol DOI 10.12932/AP-200220-0772
5. Guillaume Carissimo, Weili Xu, Immanuel Kwok et al. **Whole blood immunophenotyping uncovers immature neutrophil-to-VD2 T cell ratio as an early prognostic marker for severe COVID-19.** https://doi.org/10.1101/2020.04.01.2004738
6. Kao-Jean Huang, Ih-Jen Su, Michel Theron et al. **An Interferon-g-Related Cytokine Storm in SARS Patients**. Journal of Medical Virology 75:185–194 (2005)
7. Kristi L. Koenig, Christian K. Beÿ, , Eric C. McDonald**. 2019-nCoV: The Identify-Isolate-Inform (3I) Tool Applied to a Novel Emerging Coronavirus.** Western Journal of Emergency Medicine 2020.
8. Lisa E. Gralinski ,Vineet D. Menachery**. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV.** Viruses **2020**, 12, 135; doi:10.3390/v12020135
9. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N,et al. **Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implicationsfor virus origins and receptor binding**.

Lancet 2020;395(10224):565–574.

10. Matthew Zirui Tay1, Chek Meng Poh1, Laurent Rénia et al. **The trinity of COVID-19: immunity,inflammation and intervention**. Nature Reviews/Immunology. volume 20 | June 2020
11. Mingfeng Liao, Yang Liu, Jing Yuan et al. **Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19**. Nature Medicine | www.nature.com/naturemedicine. Publish on line 12 May 2020.
12. Qiang Zeng, Yong-zhe Li, Gang Huang, et al. **Mortality of COVID-19 is Associated with Cellular Immune Function Compared to Immune Function in Chinese Han Population.**

https://doi.org/10.1101/2020.03.08.20031229

13. Tobias Herold, Vindi Jurinovic, Chiara Arnreich et al. **Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 Patients.** https://doi.org/ 10.1101/2020.04.01.2004738
14. WHO, **Novel coronavirus - China** Jan 12, 2020. https://www.who.int/csr/don/12-january- 2020-novel-coronavirus-china/en/

ỨNG DỤNG FLOW CYTOMETRY TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ THEO DÕI BỆNH ĐA U TỦY XƯƠNG

Nguyễn Tăng Diệu Tú*, Lê Xuân Hải, Vũ Đức Bình****

TÓM TẮT

Mô tả kết quả phân loại miễn dịch tại viện Huyết học Truyền máu Trung ương, áp dụng phương pháp phân loại miễn dịch bằng ống Duraclone PC tube của Beckman Coulter (chứa sẵn 8 loại kháng thể ở dạng đông khô: CD45, CD19, CD38, CD138, CD200, CD56, CD81, CD27), bao gồm tủy xương từ 148 bệnh nhân đã được chẩn đoán Đa u tủy xương qua lâm sàng và xét nghiệm (các chỉ số Ig, chuỗi nhẹ tự do, điện di protein và điện di miễn dịch có hình ảnh đơn dòng), 18 mẫu tuỷ xương từ nhóm đối chứng đã xác nhận không ĐUTX (bằng xét nghiệm sinh hoá miễn dịch). **Mục tiêu:** Khảo sát biểu hiện kiểu hình miễn dịch trên bệnh phẩm tủy của bệnh nhân đa u tủy xương bằng kỹ thuật Flow Cytometry. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả hàng loạt. **Kết quả:** kiểu hình đặc trưng nhất của nhóm tương bào bình thường là $CD38^{+++}$ $CD138^{+++}$ $CD45^{+}$ $CD19^{++}$ $CD56^{âm}$ $CD200^{âm}$ $CD27^{+++}$ $CD81^{+++}$. Kiểu hình tương bào bệnh lý rất đa dạng, có thể phát hiện 1-8 CD bất thường, với nhiều tổ hợp kiểu hình khác nhau. Khi phân tích Tồn dư tối thiểu MRD, chúng tôi so sánh MRD trước sau trên cùng bệnh nhân cho thấy kết quả hoàn toàn phù hợp với diễn biến lâm sàng. Tuy nhiên chúng tôi nhận thấy biểu hiện trên Flow cytometry sớm và ngay tức thì so với biểu hiện trên điện di hay tủy đồ. **Kết luận:** Phương pháp này giúp phân lập và phân tích đặc điểm tế bào mẫu bệnh phẩm từ rất sớm, thậm chí khi còn là mầm mống, đặc biệt triển vọng trong chẩn đoán sớm, theo dõi và nhất là chẩn đoán sớm tái phát – đặc điểm không tránh khỏi của bệnh lý đa u tủy xương.

Từ khóa: Tế bào dòng chảy, phân loại miễn dịch, đa u tủy xương, PC tube.

SUMMARY

APPLICATIONS OF FLOW CYTOMETRY IN DIAGNOSIS AND MONITORING OF MULTIPLE MYELOMA

Description immunophenotypes of bone marrow samples which were collected from National Institute of Hematology and Blood, using Duraclone PC tube - Beckman Coulter (Combination of 8 dry-format markers, including CD19, CD38, CD138, CD200, CD56, CD81, CD27), include 148 bone marrow samples of diagnosed multiple myeloma patients, along with a control group with 18 bone marrow samples from patients were determined not multiple myeloma (base on clinical sympstoms and tests). **Objective**: Examining immunophenotypes on the bone marrow of diagnosed multiple myeloma patients by flow cytometry technique. **Methods:** Descriptive and observational study.**Results**: the most characteristic immunophenotypes of normal plasma cells is $CD38^{+++}$ $CD138^{+++}$ $CD45^{+}$ $CD19^{++}$ $CD56^{neg}$ $CD200^{neg}$ $CD27^{+++}$ $CD81^{+++}$. Abnormal plasma cells had the diversity of phenotypes with aberrant expression of 1 to 8 CDs that combine into multiform of immunophenotypes. The results of before-after MRD in each patient has shown that the resemblance to the clinical and subclinical

**Bệnh viện Lão khoa Trung Ương.*
***viện Huyết học Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Tăng Diệu Tú
Email: nguyentangdieutu@daihocyhanoi.edu.vn
Ngày nhận bài: 11/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 11/9/2020
Ngày duyệt bài: 12/10/2020

disease pattern. And besides, flow cytometry was proving as an instrumental tool that provide information of cells more rapidly than electrophoresis or pathology of bone marrow.**Conclusion**: This technique is effective in detection and characterization of cells as rapidly as possible. This has exclusive prospect of early diagnosis, monitoring and early diagnosis the relapses of disease - the inevitability consequence of patients with myeloma.

Keywords: Flow cytometry, immunophenotyping, multiple myeloma, PC tube.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự phát triển của kỹ thuật tế bào dòng chảy đa thông số (Multiparameter Flow Cytometry) cho phép đồng thời phân tích đặc điểm hình thái cũng như kiểu hình dấu ấn miễn dịch của từng tế bào. Kết quả phân loại miễn dịch trên bệnh phẩm dịch tủy xương bằng Flow Cytometry cho độ tin cậy cao hơn hẳn các phương pháp nhận diện hình thái tế bào để phân tích chính xác quần thể tương bào là bình thường hay ác tính, giúp ích trong hỗ trợ chẩn đoán, tiên lượng cũng như theo dõi hiệu quả điều trị và đánh giá tồn dư tối thiểu (MRD) trong đa u tủy xương.

Trên thế giới có nhiều báo cáo nghiên cứu về kiểu hình miễn dịch có giá trị ứng dụng trong đa u tủy xương, nhưng chưa chính thức được chuẩn hóa hay đồng bộ. Căn cứ thực tiễn áp dụng Flow Cytometry phân loại miễn dịch trên bệnh nhân đa u tủy xương tại viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, chúng tôi đánh giá tương quan kết quả thu được với tình trạng bệnh, đồng thời phân tích giá trị các dấu ấn miễn dịch.

Phân tích bệnh phẩm bằng phương pháp tế bào dòng chảy trên hệ thống Navios–Beckman Coulter, sử dụng ống Duraclone PC tube-Beckman Coulter (chứa 8 loại kháng thể đông khô: CD45, CD19, CD38, CD138, CD200, CD56, CD81, CD27).

GIỚI THIỆU

Đa u tủy xương có tỷ lệ mắc xếp thứ hai trong số các bệnh lý huyết học ác tính, với biểu hiện là tổn thương xương và các cơ quan tiến triển nặng dần, chưa có phương pháp chữa trị triệt để. Về bản chất, đa u tủy xương là bệnh lý tăng sinh có tính chất ác tính của tương bào sản xuất ra globulin miễn dịch đơn dòng, xâm lấn và phá hủy xương và cơ quan. Chẩn đoán xác định khi có trên 10% tương bào đơn dòng trong tủy xương (bằng đánh giá hình thái tế bào học) hoặc sinh thiết chứng minh có u tương bào, kết hợp với ít nhất một trong các đặc điểm tổn thương cơ quan do hậu quả rối loạn tăng sinh tương bào.

Ngày nay, việc nhận diện tế bào không chỉ giới hạn ở đánh giá hình thái. Mỗi dòng tế bào và mỗi giai đoạn biệt hóa có những dấu ấn miễn dịch đặc trưng. Sự phát triển của công nghệ tế bào dòng chảy cho phép phân tích kiểu hình miễn dịch của từng tế bào trong cả quần thể tế bào bằng cách sử dụng các kháng thể đơn dòng để phát hiện sự có mặt hay vắng mặt của các dấu ấn biệt hóa (CD – Cluster of Differentiation).

Trong đánh giá Đa u tủy xương bằng phân loại miễn dịch, tại viện Huyết học Truyền máu Trung ương chúng tôi đang sử dụng Panel phân loại miễn dịch bao gồm: CD45, CD138, CD38, CD19, CD27, CD81, CD200, CD56.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân khoa Bệnh máu tổng hợp, Viện Huyết học Truyền máu Trung ương từ 01/06/2019 – 31/05/2020 có chỉ định phân loại miễn dịch. Trong đó 148 bệnh nhân được chân đoán xác định Đa u tủy xương dựa trên lâm sàng và xét nghiệm (các chỉ số Ig, chuỗi nhẹ tự do, điện di protein và điện di miễn dịch có hình ảnh đơn dòng), 18 bệnh nhân được xác định không phải Đa u tủy xương được đưa vào nhóm đối chứng.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt. **Cỡ mẫu:** cỡ mẫu thuận tiện.

Mẫu bệnh phẩm: dịch tủy xương 0,5–1,5ml, bảo quản 2-8^{o}C không quá 24 tiếng.

Công cụ, sinh phẩm: Hệ thống đếm tế bào dòng chảy Navios – Beckman Coulter và ống Duraclone PC tube của Beckman Coulter (chứa sẵn 8 loại kháng thể ở dạng đông khô: CD45, CD19, CD38, CD138, CD200, CD56, CD81, CD27).

Phân tích kết quả: Căn cứ và mức độ biểu hiện của CD45 (yếu/âm tính), CD38 (dương tính/dương yếu), CD138 (dương tính/dương yếu) để xác định quần thể tương bào. Phân tích trên 10 mẫu "bình thường" để xác định đặc điểm biểu hiện các dấu ân CD khảo sát ở quần thể tương bào. Phân tích đặc điểm các dấu ấn CD ở quần thể tương bào các mẫu Đa u tủy xương để nhận định đặc điểm miễn dịch quần thể tương bào ung thư.[1,2.3]

Bảng 1: So sánh đặc điểm phân loại miễn dịch tương bào bình thường và ác tính

Dấu ấn miễn dịch	Tương bào bình thường	Tương bào bất thường
CD38	+++	++/giảm dần đến âm tính
CD138	+++	++/giảm dần đến âm tính
CD45	++	++/giảm/âm tính
CD19	+++	-
CD56	Âm tính	++
CD27	+++	Yếu/âm tính
CD81	+++	Yếu/âm tính
CD200	Âm tính	++

Phân tích số liệu: Sử dụng phần mềm Microsoft Excel.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng số 156 bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu, trong đó 79 bệnh nhân nam (chiếm 51%) và 77 bệnh nhân nữ (chiếm 49%). Tuổi trung bình là 62.9, phạm vi từ 29 đến 87 tuổi. Có 10 bệnh nhân được làm so sánh MRD trước – sau đợt điều trị. Tổng số 166 mẫu bệnh phẩm. 148 trường hợp đã được chẩn đoán xác định là đa u tủy xương theo tiêu chuẩn IMWG 2015. 18 trường hợp được chỉ định phân loại miễn dịch nhưng không được chẩn đoán đa u tủy xương, qua điện di miễn dịch thấy không có đặc điểm đơn dòng Protein M, được xếp vào nhóm đối chứng.

Bảng 2: tỷ lệ biểu hiện CD trên hai nhóm

	CD38	**CD138**	**CD45**	**CD19**	**CD200**	**CD56**	**CD27**	**CD81**
Nhóm bệnh (n = 148)								
Âm	1%	2%	59%	87%	29%	16%	52%	64%
Dương	99%	98%	41%	13%	71%	84%	48%	36%
Nhóm chứng (n = 18)								
Âm	0%	0%	6%	0%	100%	94%	0%	0%
Dương	100%	100%	94%	100%	0%	6%	100%	100%

Bảng 3: Các tổ hợp kiểu hình miễn dịch thu được từ nhóm chứng

STT	**CD38**	**CD138**	**CD45**	**CD19**	**CD56**	**CD200**	**CD27**	**CD81**	**Tần suất (N=18)**
1	+	+	+	+	-	-	+	+	88,89%
2	+	+	-	+	-	-	+	+	5,56%
3	+	+	+	+	+	-	+	+	5,56%

Nhận xét: có thể thấy kiểu hình đặc trưng nhất của nhóm tương bào bình thường là $CD38^{+++}$ $CD138^{+++}$ $CD45^{+}$ $CD19^{++}$ $CD56^{âm}$ $CD200^{âm}$ $CD27^{+++}$ $CD81^{+++}$

Bảng 4: Các tổ hợp kiểu hình miễn dịch có tần suất gặp nhiều nhất trong nhóm bệnh (tần suất gặp nằm trong nhóm trung vị phần trên)

STT	**CD38**	**CD138**	**CD45**	**CD19**	**CD56**	**CD200**	**CD27**	**CD81**	**Tần suất (N=148)**
1	+	+	-	-	+	+	-	-	10,14%
2	+	+	-	-	+	+	+	-	9,46%
3	+	+	-	-	+	+/-	+	-	5,41%
4	+	+	-	-	+	+	+	+	5,41%
5	+	+	-	-	+	+/-	-	-	4,73%
6	+	+	+	-	+	-	-	-	4,73%
7	+	+	+	-	+	+	-	-	4,05%

Nhận xét bảng 3 và 4: trên nhóm bệnh, độ phân bố kiểu hình thực sự đa dạng, không có kiểu hình đặc trưng, kiểu hình gặp nhiều nhất với tần suất là 10,14%. Với nhóm chứng, kiểu hình không hề đa dạng, kiểu hình đặc trưng chiếm trên 88%.

Bảng 5: Tần suất phát hiện bất thường trong nhóm Bệnh ở từng CD

Bất thường CD	**Số mẫu phát hiện**	**Tỷ lệ (%)**
CD38 (yếu/âm tính)	12	8%
CD138 (yếu/âm tính)	13	9%
CD45 (âm tính)	88	59%

CD19 (âm tính)	129	87%
CD200 (dương tính mạnh/yếu)	104	70%
CD56 (dương tính mạnh/yếu)	124	84%
CD27 (yếu/âm tính)	110	74%
CD81 (yếu/âm tính)	118	80%

Nhận xét: tỷ lệ gặp CD19, CD56, CD81, CD27, CD200 bất thường là cao nhất, trên 70%. Tỷ lệ cùng xuất hiện bất thường ở các cặp CD như 27 và 81, 200 và 56 cũng rất cao trên 60%. Riêng với CD38 và CD138 là 2 CD nhận diện tương bào, ghi nhận thấy dưới 10% có biểu hiện giảm/yếu/âm tính (trên tương bào bình thường là dương tính mạnh), tuy nhiên không có trường hợp nào cả 2 cùng âm tính. Duy nhất 1 trường hợp cả CD38 và 138 cùng Dim (tần suất 0,67%). Điều này cho thấy việc sử dụng cùng lúc cả 2 CD trên để nhận diện quần thể Plasma là hoàn toàn hợp lý.

Bảng 6: đặc điểm nhóm làm MRD so sánh trước - sau

Đặc điểm	**Số ca thu được**
Âm tính (<0,0001)	5
Âm tính 2 lần	2
MRD giảm/hoặc âm	8

Nhận xét: Áp dụng tính MRD bằng cách căn cứ vào đặc điểm quần thể tương bào ung thư nhận diên được lúc chẩn đoán để xác định quần thể tế bào ung thư còn sót lại sau mỗi đợt điều trị. Bằng kỹ thuật PC tube với 8 màu trên một ống, vẫn có thể tính MRD như 12 màu mà vẫn đảm bảo kết quả. 10 kết quả MRD thu được của bệnh nhân hợp lý với kết quả điện di và tủy đồ. Trường hợp MRD về âm tính mà kết quả điện di còn đỉnh đa dòng được lý giải do Flow Cytometry phát hiện được đặc điểm tế bào còn sót lại thực sự đã dưới 0,0001. Tuy nhiên sản phẩm điện di sẽ cho kết quả biểu hiện muộn hơn.

Căn cứ lâm sàng, xét nghiệm các Ig, chuỗi nhẹ tự do và điện di miễn dịch, 2 nhóm nghiên cứu bệnh-chứng đều đã có chẩn đoán xác định là có hay không Đa u tủy xương. Đối chứng với kết quả phân loại miễn dịch thu được, từ đó tính giá trị dự đoán dương tính, âm tính, độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp.

Bảng 7: Giá trị dự đoán âm tính và dương tính của phương pháp

		Chẩn đoán xác định Đa u tủy xương		
		có	không	**Tổng**
Kết quả Flowcytometry	Dương tính	148	0	**148**
	Âm tính	0	18	**18**
Tổng		**148**	**18**	**166**

Bảng 8: Giá trị dự đoán âm tính và dương tính của phương pháp

Thông số	Giá trị
Độ nhạy (SE)	100%
Độ đặc hiệu (SP)	100%
Giá trị tiên đoán dương tính (PPV)	100%
Giá trị tiên đoán âm tính (NPV)	100%
Tỷ lệ dương tính giả	0%
Tỷ lệ âm tính giả	0%

Với cỡ mẫu thuận tiện 166, chia 2 nhóm: nhóm chắc chắn chẩn đoán Đa u tủy xương và nhóm không Đa u tủy xương, kết quả phân loại miễn dịch bằng FC cho thấy tỷ lệ dương tính thật/âm tính thật là 100%, dương tính giả/âm tính giả là 0%. Độ nhạy và độ đặc hiệu đạt 100%.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung chủ yếu vào kết quả của việc áp dụng phương pháp phân loại miễn dịch bằng ống Duraclone PC tube của Beckman Coulter. So với phương pháp trước kia phải dùng 12 kháng thể, ít nhất trên 2 ống, phương pháp 1 ống PC tube này cho thấy tính ứng dụng cao hơn, quy trình tinh gọn, tiết kiệm và vẫn đảm bảo được mục tiêu của xét nghiệm là phân loại miễn dịch quần thể tương bào và tính MRD. Xét mối liên quan với lâm sàng và cận lâm sàng khác, đặc biệt là kết quả điện di miễn dịch, qua 166 mẫu thu được đã được chẩn đoán xác định, chúng tôi tính được độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp này tối ưu 100%.

Khảo sát về dấu ấn miễn dịch trên 166 mẫu thu được, chúng tôi thu được một số đặc điểm kiểu hình liên quan đến tương bào ở đa u tủy xương như sau: (1) kiểu hình đặc trưng nhất của nhóm tương bào bình thường là $CD38^{+++}$ $CD138^{+++}$ $CD45^{+}$ $CD19^{++}$ $CD56^{âm}$ $CD200^{âm}$ $CD27^{+++}$ $CD81^{+++}$, trong đó CD38, 138, 27, 81 gặp dương tính mạnh với tần suất rất cao, CD45 thường ở mức dương hoặc dương yếu, CD19 có thể dương tính mạnh hoặc vừa, CD56 và 200 luôn âm tính. (2) Kiểu hình tương bào bệnh lý rất đa dạng, 100% trường hợp tương bào bệnh lý (có chẩn đoán Đa u tủy xương) có biểu hiện bất thường ở ít nhất 2 CD. (3) Thường thấy ít nhất có một CD56 bất thường trong nhóm bệnh. (4) Trong các tổ hợp CD bất thường, tần suất gặp CD19 là cao nhất (87%), kế đó là CD56, CD81, CD27, CD200. (5) CD38 và 138 có tác dụng nhận diện tương bào, trên nhóm bệnh ghi nhận nhiều trường hợp biểu hiện CD38/138 dương tính mạnh như bình thường; tuy nhiên khi một trong hai CD này biểu hiện bất thường (yếu/âm tính) cũng là căn cứ xác định nhóm Plasma cell đa u tủy xương (tỷ lệ gặp dưới 10%); không ghi nhận thấy trường hợp cả hai cùng âm tính; để nhận diện quần thể tế bào, việc kết hợp cùng lúc cả hai CD38 và CD138 là cần thiết. (6) CD45 biểu hiện dương vừa/yếu ở cả 2 nhóm bệnh và chứng; tần suất gặp âm tính và dương tính CD45 ở nhóm bệnh vào khoảng 59:41, nghĩa là có 41% nhóm bệnh biểu hiện

bình thường CD45, tuy nhiên CD này đóng vai trò kiểm chuẩn cho quần thể thế bào có nhân, và âm tính CD45 gợi ý tương bào bệnh lý.

Theo nhiều tác giả, CD45 biểu hiện liên quan nhiều đến việc phản ứng của tương bào với IL-6 và IGF1. Do đó việc kiểm soát CD45 trên nhóm bệnh nhân điều trị kháng IL-6R, IGF1R hoặc điều trị đích LFA-1/CD45 cần được nghiên cứu thêm. CD38 và CD138 cũng không ngoại lệ trong các phương pháp điều trị đích.[3,4]

Khi phân tích Tồn dư tối thiểu MRD, chúng tôi so sánh MRD trước sau trên cùng bệnh nhân. Kết quả với những trường hợp MRD giảm/âm sau điều trị hoàn toàn khớp với diễn biến lâm sàng. Tuy nhiên chúng tôi nhận thấy biểu hiện trên Flow cytometry sớm và ngay tức thì so với biểu hiện trên điện di hay tủy đồ. Đây cũng là điểm cộng cho phương pháp này trong ứng dụng chẩn đoán, theo dõi đa u tủy xương.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy Flow cytometry là phương pháp hữu ích trong chẩn đoán, theo dõi và tính tồn dư tối thiểu trên bệnh nhân đa u tủy xương, đặc biệt triển vọng trong chẩn đoán sớm, nhất là chẩn đoán sớm tái phát – đặc điểm không tránh khỏi của bệnh lý đa u tủy xương. Cần thêm nhiều nghiên cứu tương tự để chuẩn hóa quy trình, tìm mối tương quan giữa kiểu hình miễn dịch với các phương pháp điều trị đích.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Phương Liên, Nguyễn Thị Kim Yến (2017),** "Phân biệt tương bào ác tính và lành tính bằng kĩ thuật tế bào dòng chảy tại bệnh viện truyền máu huyết học", Y học thực hành, 894, tr.122-127.
2. **Paiva.B A J, Pérez- Andrés M. và cs, (2010),** "Utility of Flow Cytometry Immunophenotyping in Multiple Myeloma and Other Clonal Plasma Cell-Related Disorders", Cytometry Part B (Clinical Cytometry), pp.239-252.
3. **Régis Bataille (2006),** "The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of many and multiple myelomas and of new targets for myeloma therapy", Haematologica/the hematology journal, 91(9), tr.1234-1240.
4. **Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B, Perez JJ, Böttcher S, Wind H, và c.s.(2016),** "Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma: MM MRD ANTIBODY PANELS", Cytometry B Clin Cytom, 90(1), tr61–72.

BƯỚC ĐẦU KHẢO SÁT TỈ LỆ XUẤT HIỆN KHÁNG THỂ KHÁNG NHÂN (ANA) VÀ KHÁNG THỂ KHÁNG CHUỖI KÉP (Anti-dsDNA) TRÊN NHÓM NGƯỜI BỆNH TỰ MIỄN TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Phan Nguyễn Thanh Vân, Lâm Trần Hòa Chương*, Phạm Thị Kim Ngân*, Nguyễn Vinh Hiển***

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tỉ lệ xuất hiện kháng thể kháng nhân (ANA) và kháng thể kháng chuỗi kép (Anti-dsDNA) trên nhóm người bệnh tự miễn tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh tự miễn có thực hiện xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA tại khoa miễn dịch, Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 05 năm 2016 đến tháng 05 năm 2019.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả loạt ca

Kết quả: Qua cuộc khảo sát trên 6505 bệnh nhân có thực hiện xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA từ tháng 5 năm 2016 đến tháng 5 năm 2019 trong đó có 160 bệnh nhân thuộc nhóm bệnh tự miễn, chúng tôi đã có những kết quả như sau: Có 98 (61,3%) bệnh nhân trong nhóm bệnh tự miễn dương tính với xét nghiệm ANA. Có 37 (23,1%) bệnh nhân trong nhóm bệnh tự miễn dương tính với xét nghiệm Anti-dsDNA. Có 34 (21,3%) bệnh nhân trong nhóm bệnh tự miễn dương tính với cả 2 xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA.

Kết luận: Xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA có tỉ lệ dương tính khá cao ở nhóm những bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh tự miễn, đây là một xét nghiệm hữu hiệu để đánh giá phân loại bệnh.

Từ khóa: Bệnh tự miễn, xét nghiệm ANA, xét nghiệm Anti-dsDNA.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF PREVALENCE OF ANTINUCLEAR ANTIBODY (ANA) AND ANTI-DOUBLE STRANDED DNA (ANTI-DSDNA) IN THE AUTOIMMUNE DISEASE PATIENTS AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Objectives: Investigate the prevalence of antinuclear antibody (ANA) and Anti-double stranded DNA (Anti-dsDNA) in autoimmune patients at Blood Transfusion Hematology Hospital.

Subjects: All patients diagnosed with autoimmune disease having ANA and Anti-dsDNA tests performed at the Immunology Department, Blood Transfusion and Hematology Hospital from May 2016 to May 2019.

Methods: Retrospective case series.

Results: Through the research of 6505 patients who were performed ANA and Anti-dsDNA tests from May 2016 to May 2019, including 160 patients with autoimmune diseases, we have the following results: There were 98 (61,3%) patients in the autoimmune disease group tested positive for ANA, 37 (23,1%) patients in the autoimmune disease group tested positive for Anti-dsDNA test. 34 (21,3%) patients in the autoimmune disease

**Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
***Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
Chịu trách nhiệm chính: Lâm Trần Hòa Chương
Email: lthchuong79@yahoo.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 27/8/2020

group were positive with both ANA and Anti-dsDNA tests.

Conclusions: The ANA and Anti-dsDNA tests have a high positive rate in the group of patients diagnosed with autoimmune disease, this is an effective test to evaluate disease classification.

Key words: Autoimmune disease, ANA test, Anti-dsDNA test.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tự miễn hay rối loạn tự miễn là loại bệnh phổ biến trong bệnh lý nội khoa nói riêng và trong bệnh về máu nói chung. Trong bệnh máu, rối loạn tự miễn có thể gặp trong các trường hợp thiếu máu tự miễn, trên nền lupus ban đỏ, trong các bệnh tắc mạch nghi hội chứng kháng Phospholipid. Bệnh sinh ra do sự hình thành các kháng thể tự miễn kháng lại các thành phần mô cơ quan bao gồm màng tế bào, bào tương, nhân tế bào…gây tổn thương các cơ quan theo các cơ chế khác nhau. Bệnh viện Truyền máu Huyết học là bệnh viện đầu ngành về truyền máu và huyết học ở TP. Hồ Chí Minh. Hằng năm có hàng chục nghìn lượt bệnh nhân đến khám và điều trị với các bệnh lý nội khoa và bệnh lý chuyên sâu về huyết học. Nhằm hỗ trợ công tác khám và điều trị có hiệu quả cao, khoa miễn dịch đã triển khai nhiều xét nghiệm chuyên sâu từ rất sớm, trong đó có xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA thuộc nhóm xét nghiệm hỗ trợ chẩn đoán bệnh lý tự miễn. Việc giá hiệu quả của xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA là cần thiết và từ đó làm cơ sở tiền đề cho việc mở rộng triển khai thêm nhiều xét nghiệm chuyên sâu khác vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài "Bước đầu khảo sát tỉ lệ xuất hiện kháng thể kháng nhân (ANA) và kháng thể kháng chuỗi kép (Anti-dsDNA) trên nhóm người bệnh tự miễn tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học" từ đó cho thấy sự quan trọng của xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA trong chẩn đoán và điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng: Tất cả kết quả xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA của những người bệnh được bác sỹ chẩn đoán theo dõi bệnh tự miễn thực hiện tại khoa miễn dịch, Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 05 năm 2016 đến tháng 05 năm 2019.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả loạt ca

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Người bệnh được chẩn đoán theo dõi bệnh tự miễn và được thực hiện xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA

Chỉ tiêu đánh giá: Tỉ lệ dương tính của xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA trong nhóm người bệnh được chẩn đoán theo dõi bệnh tự miễn.

Phương pháp phân tích số liệu: Số liệu được xử lý, phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS.PC for Window 10.5.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian thực hiện đề tài chúng tôi đã thu thập được dữ liệu của 6506 người bệnh có thực hiện xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA trong đó có 160 người bệnh được chẩn đoán theo dõi bệnh tự miễn và 6345 bệnh nhân thuộc nhóm bệnh lý khác, kết quả cụ thể như sau:

Đặc điểm của quần thể nghiên cứu:

Bảng 1: Đặc điểm phân bố theo giới tính của những bệnh nhân thực hiện xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA

Giới	Số lượng	Tỉ lệ %
Nam	1922	29,4%
Nữ	4583	70,6%
Tổng	**6505**	**100%**

Nhận xét: Có 1922 bệnh nhân nam chiếm 29,4% và có 4583 bệnh nhân nữ chiếm 70,6%.

Bảng 2: Đặc điểm phân bố theo nhóm bệnh

Số TT	Nhóm bệnh	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Nhóm bệnh tự miễn	160	2,5%
2	Nhóm bệnh khác	6345	97,5%
Tổng		**6505**	**100%**

Nhận xét: Có 160 bệnh nhân thuộc nhóm bệnh lý tự miễn chiếm 2,5% còn lại 6345 bệnh nhân (97,5%) là của nhóm bệnh lý khác.

Bảng 3: Kết quả xét nghiệm của những bệnh nhân thực hiện xét nghiệm ANA

Kết quả	Số lượng	Tỉ lệ %
Âm tính	5385	82,7%
Dương tính	921	14,1%
Nghi ngờ	199	3,2%
Tổng	**6505**	**100%**

Nhận xét: Có 5385 bệnh nhân có kết quả âm tính chiếm 82,7%. Có 921 ca dương tính chiếm 14,1% và có 199 ca nằm trong giới hạn nghi ngờ chiếm 3,2%.

Bảng 4: Kết quả xét nghiệm của những bệnh nhân thực hiện xét nghiệm Anti-dsDNA

Kết quả	Số lượng	Tỉ lệ %
Âm tính	6203	95,4%
Dương tính	302	4,6%
Tổng	**6505**	**100%**

Nhận xét: Có 6203 bệnh nhân có kết quả âm tính, chiếm 95,4% và có 302 bệnh nhân có kết quả dương tính chiếm 4,6%.

Bảng 5: Đặc điểm dương tính với xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA

ANA / Anti-dsDNA	Dương tính (+)	Âm tính (-)	Tổng số
Dương tính (+)	226 (3,5%)	76 (1,2%)	6505 (100%)
Âm tính (-)	695 (10,7%)	5309 (81,6%)	

Nhận xét: Có 226 bệnh nhân (3,5%) dương tính với cả xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA.

Có 76 bệnh nhân (1,2%) dương tính với xét nghiệm Anti-dsDNA và âm tính với xét nghiệm ANA. Có 695 bệnh nhân (10,7%) dương tính với xét nghiệm ANA và âm tính với xét

nghiệm Anti-dsDNA. Có 5508 bệnh nhân (84,6%) âm tính với cả xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA.

Bảng 6: Đặc điểm thay đổi kết quả ANA và Anti-dsDNA ở những bệnh nhân làm xét nghiệm 2 lần (n=375)

Số TT	Sự chuyển đổi kháng thể	Số lượng	
		ANA	Anti ds-DNA
1	Không thay đổi - giữ nguyên "Âm tính"	276 (73,6%)	340 (90,7%)
2	Không thay đổi-giữ nguyên "Dương tính"	55 (14,6%)	12 (3,2%)
3	Từ "Âm tính" chuyển sang "Dương tính"	16 (4,3%)	7 (1,9%)
4	Từ "Dương tính" chuyển sang "Âm tính"	14 (3,7%)	16 (4,2%)
5	Từ "Nghi ngờ" chuyển sang "Dương tính"	4 (1,1%)	-
6	Từ "Nghi ngờ" chuyển sang "Âm tính"	10 (2,7%)	-
	Tổng số	**375 (100%)**	**375 (100%)**

Nhận xét: Theo kết quả trên, ở nhóm xét nghiệm ANA có 16 bệnh nhân (4,3%) chuyển từ âm tính sang dương tính và có 14 bệnh nhân (3,7%) chuyển từ dương tính sang âm tính. Ở nhóm xét nghiệm Anti-dsDNA có 7 bệnh nhân (1,9%) chuyển từ âm tính sang dương tính và có 16 bệnh nhân (4,2%) chuyển từ dương tính sang âm tính.

Bảng 7: Kết quả xét nghiệm ANA của nhóm bệnh nhân chẩn đoán mắc bệnh tự miễn

Kết quả	Số lượng	Tỉ lệ %
Âm tính	60	37,5%
Dương tính	98	61,3%
Nghi ngờ	2	1,2%
Tổng	**160**	**100%**

Nhận xét: Có 60 bệnh nhân âm tính chiếm tỉ lệ 37,5%, có 98 bệnh nhân có kết quả dương tính chiếm 61,3% có 2 bệnh nhân trong giới hạn nghi ngờ chiếm 1,2%.

Bảng 8: Kết quả xét nghiệm Anti-dsDNA của nhóm bệnh nhân chẩn đoán mắc bệnh tự miễn.

Kết quả	Số lượng	Tỉ lệ %
Âm tính	123	76,9%
Dương tính	37	23,1%
Tổng	**160**	**100%**

Nhận xét: Có 123 bệnh nhân có kết quả âm tính chiếm 76,9%, có 37 bệnh nhân dương tính chiếm 23,1%.

Bảng 9: Đặc điểm dương tính với xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA ở nhóm bệnh nhân chẩn đoán mắc bệnh tự miễn

ANA / Anti-dsDNA	Dương tính (+)	Âm tính (-)	Tổng số
Dương tính (+)	34 (21,3%)	03 (1,9%)	160 (100%) (2 bệnh nhân ANA nghi ngờ)
Âm tính (-)	65 (40,6%)	56 (35%)	

Nhận xét: Có 34 bệnh nhân (21,3%) dương tính với cả xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA, có 56 bệnh nhân (35%) âm tính với xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA.

Bảng 10: đặc điểm thay đổi kết quả ANA và Anti-dsDNA ở những bệnh nhân làm xét nghiệm 2 lần (n=5)

Số TT	Sự chuyển đổi kháng thể	Số lượng	
		ANAs	Anti ds-DNA
1	Không thay đổi-giữ nguyên"Âm tính"	0	4 (80%)
2	Không thay đổi-giữ nguyên "Dương tính"	1 (20%)	0
3	Từ "Âm tính" chuyển sang "Dương tính"	0	0
4	Từ "Dương tính" chuyển sang "Âm tính"	3 (60%)	1 (20%)
5	Từ "Nghi ngờ" chuyển sang "Dương tính"	0	-
6	Từ "Nghi ngờ" chuyển sang "Âm tính"	1 (20%)	-
	Tổng số	**5 (100%)**	**5 (100%)**

Nhận xét: Các bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh tự miễn được xét nghiệm 2 lần (5 bệnh nhân) với xét nghiệm ANA phần lớn các bệnh nhân chuyển từ "Dương tính" sang "Âm tính" (3 bệnh nhân). Còn với xét nghiệm Anti-dsDNA có 4/5 bệnh nhân giữ nguyên "Âm tính".

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm giới và độ tuổi: Nữ giới chiếm số lượng vượt trội (80,6%) so với nam giới và phần lớn người bệnh trong độ tuổi 18-50 (74,5%). Kết quả về đặc điểm giới của Viện Huyết học-Truyền máu trung ương trong đề tài "Đánh giá đặc điểm xét nghiệm kháng thể kháng nhân ANA và kháng thể kháng dsDNA ở 2849 bệnh nhân bệnh máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương" năm 2018 là 63% nữ và 39,8% nam [4]. Trong một số đề tài nghiên cứu khác như đề tài của Vũ Thị Vân- Đại học quốc gia Hà Nội phân tích về tình hình sử dụng thuốc mỡ kẽm oxyd trong điều trị lupus ban đỏ hệ thống tại bệnh viện da liễu trung ương vào năm 2017 tỉ lệ bệnh nhân có tới 84,2% bệnh nhân nữ, có 15,7% bệnh nhân nam, tỷ lệ nam/ nữ xấp xỉ 1/5 [7]. Cũng theo nghiên cứu của Nguyễn Hữu Sáu trên 744 bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Da liễu Trung ương được chẩn đoán SLE theo tiêu chuẩn ACR 1997 từ tháng 2 năm 2007 đến tháng 12 năm 2009, tỷ lệ nam/ nữ là 1/9 [3]. Nghiên cứu của Shim tại Hàn Quốc và Alonso ở Thụy Sỹ đều cho tỷ lệ nam/nữ là

1/9 [2]. Điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước khác khi người bệnh chủ yếu là nữ giới và cũng cho thấy sự chênh lệch này có liên quan đến sự thay đổi nội tiết tố mà cụ thể là sự vượt trội của estrogen (có tác dụng kích thích miễn dịch) và sự thiếu hụt androgen (có xu hướng ức chế miễn dịch) trong suốt cuộc đời nữ giới xảy ra mạnh mẽ và thường xuyên hơn, đặc biệt trong độ tuổi trung và thanh niên khi các tuyến nội tiết hoạt động mạnh nhất.

2. Tỉ lệ dương tính với xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA: Kết quả xét nghiệm ANA của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu khác khi tỉ lệ dương tính khá cao (61,3%) còn xét nghiệm Anti-dsDNA của chúng tôi hơi thấp (23,1%), như tỉ lệ dương tính ANA của Viện Huyết học Truyền máu Trung ương là 47,6% [4], Trong nghiên cứu của Lê Hữu Doanh và Đào Thị Trang năm 2013 cũng cho thấy bệnh nhân lupus ban đỏ có tỉ lệ dương tính với xét nghiệm ANA là 96,5% [2], nghiên cứu của Cerovec năm 2012 là 95,7% [8] và Trần Thúy Hạnh (2006) là 94,3% [6], với xét nghiệm Anti-dsDNA tỉ lệ dương tính trong nghiên cứu của Lê Hữu Doanh và Đào Thị Trang là 58,8%, tỉ lệ này trong nghiên cứu của Nguyễn Quốc Tuấn là 60%, Phạm Văn Thức là 60,92% [1], Vũ Thị Vân là 41,8%. Nguyên nhân của sự khác biệt về kết quả Anti-dsDNA có lẽ do nguồn bệnh đầu vào của cơ quan chúng tôi tính chất khác hẳn so với các nghiên cứu khác khi bệnh nhân của chúng tôi chủ yếu là bệnh lý huyết học còn các nghiên cứu khác chủ yếu thực hiện trên nhóm bệnh nhân lupus ban đỏ - nhóm bệnh lý có tỉ lệ dương tính với xét nghiệm Anti-dsDNA rất cao, lý giải cho điều này là do tính đặc thù của Bệnh viện Truyền máu Huyết học bệnh nhân chủ yếu là bệnh lý huyết học và xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA được xem như là xét nghiệm thường quy nên tỉ lệ dương tính với xét nghiệm ANA sẽ cao còn xét nghiệm Anti-dsDNA sẽ thấp khi đây là xét nghiệm xác định bệnh lupus, những nghiên cứu khác dùng để so sánh trong đề tài của chúng tôi hoàn toàn thực hiện trên nhóm bệnh nhân lupus ban đỏ nên tỉ lệ Anti-dsDNA cao hơn là điều dễ hiểu. Như chúng ta đã biết kháng thể kháng nhân-ANA là những globulin miễn dịch đặc hiệu với các cấu trúc khác nhau của nhân tế bào, ANA có tỉ lệ dương tính cao ở những bệnh như lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì, bệnh tổ chức liên kết phối hợp… tuy nhiên một tỉ lệ nhỏ xét nghiệm ANA cũng có thể gặp trong những bệnh nhiễm trùng, tình trạng viêm bệnh lý tân sinh như u, một số người khỏe mạnh (người già), và cả việc sử dụng một số thuốc, chính vì vậy xét nghiệm ANA thường được sư dụng để sàng lọc chẩn đoán ít sử dụng để theo dõi điều trị.

3. Đặc điểm dương tính với xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA của nhóm người bệnh được chẩn đoán theo dõi bệnh tự miễn: Kiểu kháng thể thường gặp nhất là kiểu chỉ có kháng thể ANA và kiểu có cả kháng thể ANA và Anti-dsDNA, ít gặp nhất là kiểu hình chỉ có kháng thể Anti-dsDNA. Kháng thể kháng dsDNA xuất hiện ở bệnh Lupus ban đỏ hệ thống (khoảng 60-80%) và hiếm khi xuất hiện ở bệnh khác và người bình thường khỏe mạnh, nếu có thì thường có hiệu giá kháng thể thấp. Độ đặc hiệu của Anti-dsDNA cho lupus ban đỏ hệ thống là rất cao (97-100%), vì vậy kháng thể kháng

dsDNA dương tính có vai trò quan trọng trong chẩn đoán Lupus ban đỏ hệ thống, phát hiện kháng thể kháng dsDNA ở các bệnh nhân có triệu chứng nghĩ đến Lupus ban đỏ hệ thống được hiệp hội thấp khớp Mỹ coi là tiêu chuẩn chính để chẩn đoán bệnh Lupus ban đỏ hệ thống. Do vậy 37 bệnh nhân (23,1%) được chẩn đoán bệnh tự miễn có xét nghiệm Anti-dsDNA dương tính có thể có liên quan đến bệnh Lupus ban đỏ. Tuy nhiên, nồng độ Anti-dsDNA thay đổi theo thời gian, một vài nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân bị Lupus ban đỏ hệ thống cho thấy rằng nồng độ Anti-dsDNA có tương quan với biểu hiện lâm sàng trong đợt cấp tính của bệnh, hầu hết bệnh nhân có hiệu giá kháng thể cao thường đến trước hoặc xuất hiện đồng thời với đợt cấp của bệnh.

4. Sự thay đổi kết quả xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA ở những bệnh nhân được thực hiện lại xét nghiệm: Căn cứ vào bảng 6 cho thấy trong 6505 bệnh nhân có thực hiện xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA chỉ có 375 bệnh nhân (chiếm 5,8%) thực hiện từ 2 lần trở lên, và ở nhóm bệnh được chẩn đoán mắc bệnh tự miễn (bảng 10) con số này chỉ là 5 bệnh nhân (3,1%), một con số khá thấp. Mặc dù ở những lần thực hiện lại xét nghiệm, kết quả phần lớn là giữ nguyên kết quả như lần xét nghiệm trước nhưng cũng có một số bệnh nhân kết quả có thay đổi. Trên thực tế sự xuất hiện kháng thể tự miễn khá phức tạp, kháng thể này có thể xuất hiện ở bệnh nhân bị bệnh tự miễn, cũng có thể xuất hiện không đặc hiệu, thoáng qua ở những bệnh lý khác. Kháng thể tự miễn cũng có thể xuất hiện, mất đi và tái xuất hiện tùy thuộc vào điều kiện tiến triển của bệnh cũng như liệu trình điều trị. Vì vậy việc chỉ định xét nghiệm cần căn cứ vào các biểu hiện triệu chứng lâm sàng, hoặc một xét nghiệm khác gợi ý đến một tổn thương tự miễn. Trong trường hợp có triệu chứng gợi ý bệnh tự miễn mà làm xét nghệm âm tính cũng nên định kỳ làm xét nghiệm lại vì kháng thể có thể sẽ xuất hiện trong những lần sau. Ngược lại khi làm xét nghiệm lần đầu thấy có kháng thể tự miễn dương tính thì cũng cần định kỳ theo dõi tiến triển bệnh thông qua xét nghiệm.

V. KẾT LUẬN

Qua cuộc khảo sát trên 6505 bệnh nhân có thực hiện xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA từ tháng 5 năm 2016 đến tháng 5 năm 2019, trong đó có 160 người bệnh được chẩn đoán theo dõi bệnh tự miễn chúng tôi đã có những kết quả như sau:

- Có 61,3% (98/160) người bệnh trong nhóm chẩn đoán theo dõi bệnh tự miễn dương tính với xét nghiệm ANA.
- Có 23,1% (37/160) người bệnh trong nhóm chẩn đoán theo dõi bệnh tự miễn dương tính với xét nghiệm Anti-dsDNA.
- Có 21,3% (34/160) người bệnh trong nhóm chẩn đoán theo dõi bệnh tự miễn dương tính với cả 2 xét nghiệm ANA và Anti-dsDNA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đào Văn Chính, Nguyễn Quốc Tuấn, Phạm Văn Thức (2000),** Bệnh Lupus ban đỏ hệ thống , Nhà xuất bản Y học, 39 – 68.
2. **Lê Hữu Doanh, Đào Thị Trang (2014)**, "Mối liên quan giữa kháng thể kháng nhân và kháng thể kháng chuỗi kép DNA với mức độ nặng của bệnh lupus ban đỏ hệ thống". Tạp

chí Nghiên cứu Y học, phụ trương 91(5)-2014.

3. **Lê Kinh Duệ (2003),** "Bệnh lupus ban đỏ", Bách khoa thư bệnh học, Nhà xuất bản Y học, 32-39.
4. **Nguyễn Ngọc Thủy, Lê Xuân Hải, Hoàng Chí Cương (2018).** Đánh giá đặc điểm xét nghiệm kháng thể kháng nhân ANA và kháng thể kháng dsDNA ở 2849 bệnh nhân bệnh máu tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương. Tạp chí Y học Việt nam, 467, 651 – 656.
5. **Nguyễn Văn Đỉnh, Nguyễn Hữu Trường (2013).** Một số tự kháng thể thường gặp trong bệnh hệ thống . Y học lâm sàng, 70, 29 – 36.
6. **Trần Thúy Hạnh (2006).** Tìm hiểu vai trò kháng thể kháng chuỗi kép DNA và kháng thể kháng nhân trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Tạp chí Y học dự phòng, 85, 69 – 72.
7. **Vũ Thị Vân (2017).** Phân tích tình hình sử dụng thuốc mỡ kẽm oxyd trong điều trị lupus ban đỏ hệ thống tại bệnh viện da liễu trung ương. Thư viện số, tài liệu nội sinh đại học quốc gia Hà Nội. vnu.edu.vn/handle/VNU_123/54273.
8. **Cerovec, M., Anic , B., Padjen , I., and Cikes, N. (2012).** Prevalence of the America College of Rheumatology classification criteria in a group of 126 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. Croat Med J, 53, 149 – 154.
9. **Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, et al:** Guidelines for use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. Arch Pathol Lab Med 2000;124:71 – 81.
10. **Kalder.J.R. (1996),** Pathhogenic aspects of sistemic lupus erythematosus. Am J med Sci, 32, 3 – 6.
11. **Nesher G Moore TL, Dorner. (1991).** In vitro effects of methotrexate on peripheral blood monocytes: modulation by folinicacid and S-adenosylmethionine. Annalsof the Rheumatic Diseases 1991;50:637 – 641.

ĐÁNH GIÁ BỆNH TỒN LƯU TỐI THIỂU TRÊN BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO B Ở TRẺ EM BẰNG KỸ THUẬT RQ-PCR CÁC GEN IG/TCR

Cao Văn Động[1], Nguyễn Thị Tuyết Nhung[2], Võ Thị Thanh Trúc[1], Huỳnh Nghĩa[1,2], Nguyễn Phương Liên[1], Phan Nguyễn Thanh Vân[4], Phù Chí Dũng[1], Nguyễn Tấn Bỉnh[2,3], Phan Thị Xinh[1,2]

TÓM TẮT

Theo dõi bệnh tồn lưu tối thiểu (BTLTT) đã được chứng minh là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng nhất ở những bệnh nhân (BN) bạch cầu cấp dòng Lympho B (BCCDL-B). Từ tháng 9 năm 2019 đến tháng 4 năm 2020 có 50 BN BCCDL-B được đánh giá BTLTT sau giai đoạn điều trị tấn công bằng phương pháp PCR định lượng với các probe tái sắp xếp (TSX) immunoglobulin và T-cell receptor (Ig-TCR) chuyên biệt cho từng bệnh nhân tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM. Kết quả của nghiên cứu ghi nhận 44 BN có biểu hiện mạnh và rất mạnh các kiểu TSX Ig-TCR, chiếm tỷ lệ 88%, trong đó có 9/44 (20,45%) BN biểu hiện mạnh ở 2 kiểu TSX. Đánh giá BTLTT trên các BN chúng tôi ghi nhận 39/44 BN không phát hiện BTLTT hoặc lui bệnh ở mức độ phân tử, chiếm 90,9%. Có 4/44 BN không đạt lui bệnh ở mức phân tử. Một trong 04 BN không đạt lui bệnh đã tái phát ở tháng thứ 6 của quá trình điều trị. Kết quả của nghiên cứu đã giúp bác sĩ theo dõi điều trị và phát hiện những trường hợp tái phát sớm.

[1]Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM.
[2]Đại học Y Dược TP.HCM
[3]Sở Y tế TP.Hồ Chí Minh.
[4]Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh
Email: phanthixinh73@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 11/9/2020

SUMMARY

MONITORING OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN CHILDHOOD B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA USING IG-TCR GENE REARRANGEMENTS RQ-PCR

Minimal residual disease (MRD) monitoring has proven to be one of the most substantial independent prognostic factors in patients with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). From September 2019 to April 2020, 50 B-ALL patients were evaluated MRD after induction therapy using real-time quantitative polymerase chain reaction with patient-specific immunoglobulin and T-cell receptor (Ig-TCR) gene rearrangement probes at the Blood Transfusion and Hematology Hospital. We found that 88% of the patients carried overexpression of Ig-TCR clonal rearrangements, in which 20,45% of the patients harboured 2 overexpression clones. Thirty-nice patients (90,9%) achieved the molecular remission and four patients (9,1%) showed molecular failure. One out of 4 patients has a relapsed at the sixth month of treatment procedure. Results of this study help to monitor the response to treatment and detect the early relapse cases.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) là loại ung thư phổ biến nhất ở trẻ em [1]. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi, thường gặp ở trẻ em hơn, đặc biệt là trong độ tuổi từ 3 đến 6 tuổi. Nam giới thường mắc

bệnh nhiều hơn so với nữ giới, với tỷ lệ tương ứng là 1,4:1. Trong suốt bốn thập kỷ qua, tỷ lệ sống còn của bệnh nhân (BN) BCCDL đã được cải thiện đáng kể, nhưng có sự thay đổi nhiều theo tuổi. Trẻ em được điều trị dựa trên các phác đồ mới có tỷ lệ sống còn trên 90% [2]. Ngược lại, đối với những BN trong độ tuổi từ 25 đến 59 tuổi có tỷ lệ sống còn đạt khoảng 40% và còn thấp hơn đáng kể (<20%) ở nhóm những BN lớn tuổi hơn [3]. Những cải thiện về tiên lượng trên là kết quả của sự tối ưu hóa việc sử dụng tương đối ít các thuốc chống tế bào ung thư, chăm sóc hỗ trợ tốt hơn, và đưa ra các phân nhóm điều trị dựa trên các yếu tố nguy cơ bao gồm giới tính, tuổi, số lượng tế bào bạch cầu lúc chẩn đoán, kiểu hình miễn dịch (tế bào B/tế bàoT), các biến đổi di truyền và đáp ứng điều trị [1].

BCCDL-B chiếm khoảng 85% ở trẻ em và nhóm bệnh nhân này có tiên lượng rất tốt với tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm lên đến 90%, vì vậy việc theo dõi bệnh tồn lưu tối thiểu (BTLTT) trong và sau điều trị rất quan trọng giúp lựa chọn phân nhóm điều trị thích hợp, theo dõi bệnh tái phát sớm. BTLTT là sự tồn tại một lượng nhỏ các tế bào ung thư trong bệnh nhân đang điều trị hoặc sau khi điều trị, mặc dù thăm khám lâm sàng và quan sát dưới kính hiển vi đã xác nhận lui bệnh hoàn toàn (complete remission - CR) và bệnh nhân không có dấu hiệu hoặc triệu chứng nào của bệnh [4]. Việc theo dõi BTLTT cung cấp những phản hồi quan trọng về sự thành công của việc điều trị và giúp lựa chọn những phương pháp điều trị thay thế.

Nghiên cứu trên 2143 BN, Borowitz và cộng sự đã chứng minh rằng các mức độ BTLTT khác nhau trong máu ngoại vi ở ngày 8 sau điều trị tấn công có liên quan đến xác suất sống không sự kiện (pEFS: Probability of event free survival) [5]. Nhóm BN có BTLTT ≤ 0,01% (được gọi là BTLTT âm tính) có pEFS 5 năm là 90% ± 2%, trong khi nhóm tiên lượng xấu nhất có BTLTT > 10%, với pEFS chỉ 54% ± 7%. Đáng chú ý, trong số những BN có BTLTT âm tính ở tủy xương khi kết thúc giai đoạn điều trị tấn công (ngày 29 trong phác đồ), BN có BTLTT > 1% trong máu ngoại vi ở ngày thứ 8 thì tiên lượng xấu hơn so với BN đáp ứng tốt hơn vào ngày thứ 8. Trong 1 nghiên cứu khác đánh giá thời gian sống không tái phát (Recurrence-free survival: RFS) và thời gian sống toàn bộ (Overall survival: OS) sau 2 năm theo mức BTLTT vào cuối đợt điều trị tấn công trên 106 BN BCCDL-B của Weng năm 2013 đã ghi nhận tỉ lệ RFS và OS của các BN có BTLTT âm tính cao hơn so với nhóm BN có BTLTT dương tính. Đa số các nghiên cứu thống nhất ngưỡng phát hiện BTLTT là ≥ 0,01% tế bào ác tính còn sót lại có khả năng tiên đoán tái phát cao hơn, trong khi đó những trường hợp có BTLTT ở mức thấp <0,01% hiếm khi tái phát. Các tác giả cũng đã chứng minh ý nghĩa tiên lượng của việc xác định BTLTT tại thời điểm kết thúc giai đoạn tấn công dù có sự khác biệt về phác đồ điều trị.

Hiện nay có nhiều kỹ thuật được sử dụng để đánh giá BTLTT trong BCCDL-B như kỹ thuật tế bào dòng chảy, kỹ thuật RQ-PCR dựa trên các bất thường gen thường gặp (E2A/PBX1, MLL/AF4, BCR/ABL và TEL/AML1) và kỹ thuật RQ-PCR dựa trên các vùng nối của TSX gen Immunoglobulin

và T-cell receptor (Ig/TCR) có biểu hiện mạnh. Đối với kỹ thuật tế bào dòng chảy có giới hạn về độ nhạy, kỹ năng phân tích của người thực hiện, có khoảng 10% không phát hiện kiểu hình LAIPs và một số trường hợp bị thay đổi kiểu hình, dấu ấn bề mặt tế bào sau điều trị. Trong khi đó, kỹ thuật RQ-PCR dựa trên các bất thường gen thường gặp chỉ đánh giá được trên những BN có mang các bất thường gen này, chiếm khoảng 30% - 40% trong BCCDL-B [6]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng việc sử dụng các kiểu TSX gen Ig/TCR như là dấu ấn có thể theo dõi điều trị cho hơn 90% bệnh nhân BCCDL-B, mặt khác độ nhạy của phản ứng RQ-PCR của TSX gen Ig/TCR đạt 10^{-4} là trên 90% [7,8]. Trong đó, các kiểu TSX gen ở BCCDL-B là IgH (chiếm 95%, chủ yếu liên quan tới các kiểu TSX gen VH-JH), IgK (65%, chủ yếu là các kiểu TSX gen IgK-Kde), IgL (15-20%), TCRG (55%), TCRD (40%), TCRB (35%) và TSX Vδ2-Jα29 (40-45%) [9]. Ưu điểm của đánh giá BTLTT dựa trên những kiểu TSX gen Ig/TCR đặc trưng cho quần thể tế bào ác tính là khả năng ứng dụng rộng, có thể ứng dụng để xác định BTLTT trong hầu hết các trường hợp BCCDL-B; độ nhạy cao và các kiểu TSX gen Ig/TCR chuyên biệt cho từng BN. Ngoài ra, do sử dụng vật liệu là DNA nên mẫu có độ bền và độ ổn định cao.

Tại BV. Truyền máu huyết học, hiện nay kỹ thuật TBDC được dùng để đánh giá BTLTT cho khoảng 90% trường hợp BCCDL-B, tuy nhiên phương pháp này bị hạn chế về độ nhạy phát hiện và sự thay đổi dấu ấn sau điều trị. Do đó, chúng tôi tiến hành thực hiện đánh giá BTLTT bằng kỹ thuật RQ-PCR dựa trên các kiểu TSX gen Ig/TCR, sử dụng TaqMan probe trên bệnh nhân BCCDL-B ở trẻ em để cung cấp thêm một phương pháp đánh giá BTLTT trên BCCDL.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu khảo sát trên 50 BN là trẻ em là bệnh mới, được chẩn đoán BCCDL-B và điều trị bằng phác đồ FRALLE 2000.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca.

2.2.2. Phương pháp tiến hành

Mẫu tủy của BN trong chống đông bằng EDTA, sẽ được ly trích DNA bằng ReliaPrep^{TM} Blood gDNA Miniprep System kit (Promega, Mỹ), kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch bằng máy đo quang phổ ở hai bước sóng 260 nm và 280 nm. Các đoạn mồi được chúng tôi thiết kế bằng phần mềm Oligo 4.1 dựa trên trình tự chuỗi DNA của gen Ig/TCR trong GenBank và tổng hợp bởi Integrated DNA Technologies (Mỹ). Các mồi được kiểm tra bằng Blast Search để loại trừ các mồi gắn không đặc hiệu.

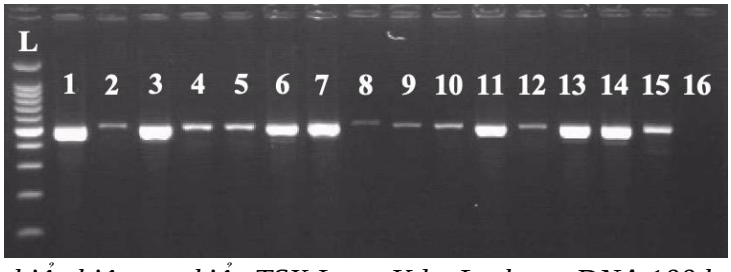
Phản ứng PCR khảo sát mức độ biểu hiện các kiểu gen Ig-TCR được thực hiện với TaKaRa Taq^{TM} HotStart Polymerase (Takara, Nhật Bản) sử dụng 50 ng genomic DNA. Thu thập các thông tin về mức độ biểu hiện các kiểu TSX gen Ig-TCR từ sản phẩm PCR làm cơ sở chọn kiểu TSX có biểu hiện mạnh để giải trình tự vùng nối Ig/TCR đã chọn với BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit (Applied Biosystems, Mỹ) và đọc bằng máy ABI 3500 Genetic Analyzer, với POP-7 polymer và capillary 50 cm

(Applied Biosystems, Mỹ). Phân tích kết quả giải trình tự với phần mềm SeqScape, so sánh BLAST trong cơ sở dữ liệu của NCBI để xác định trình tự kiểu TSX gen Ig/TCR. Đồng thời, dựa trên các trình tự này chúng tôi thiết kế các TaqMan probe và các đoạn mồi cho phản ứng Real-time PCR bằng phần mềm Oligo 4.1 để xác định BTLTT.

Đối với những BN mang 2 dòng tái sắp xếp khác nhau trên cùng một kiểu TSX, chúng tôi tiến hành tạo dòng trong T-vector và giải trình tự các khóm khuẩn lạc, tách và xác định các dòng mang TSX riêng rẽ. Từ đó tiến hành thiết kế mồi và probe chuyên biệt cho mỗi dòng và thực hiện kỹ thuật RQ-PCR khảo sát vùng nối TSX gen Ig/TCR cho từng dòng TSX.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

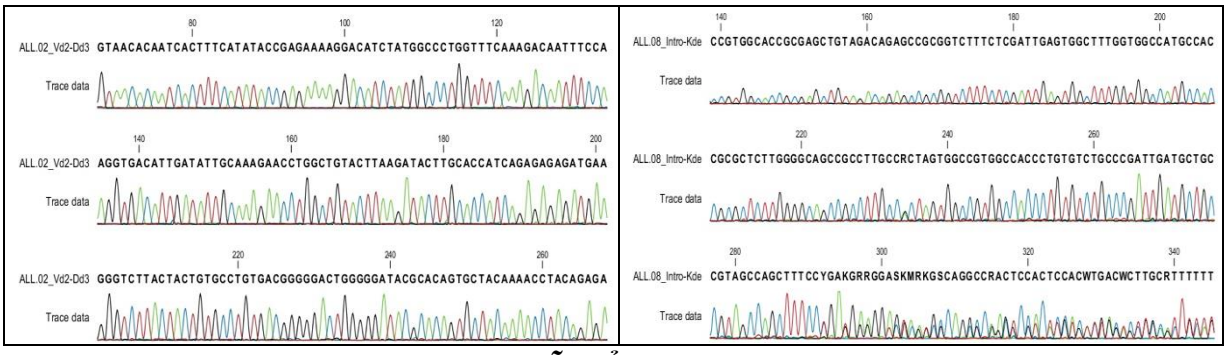
Từ tháng 9 năm 2019 đến tháng 4 năm 2020 có 50 BN là bệnh mới được chẩn đoán BCCDL-B dựa vào tủy đồ và dấu ấn bề mặt tế bào, thoả điều kiện của nghiên cứu. Thu thập các mẫu tuỷ tại các thời điểm chẩn đoán và điều trị sau tấn công theo phác đồ Fralle 2000, chúng tôi ly trích DNA của các BN và thực hiện phản ứng khảo sát mức độ biểu hiện các kiểu TSX gen Ig-TCR đối với mẫu DNA lúc chẩn đoán. Trong số 50 BN, chúng tôi ghi nhận 44 BN có biểu hiện mạnh và rất mạnh (hình 1), chiếm tỷ lệ 88%. Trong khi đó, 6/50 BN không biểu hiện mạnh kiểu TSX nào (không biểu hiện hoặc biểu hiện yếu, rất yếu), chiếm 12%. Thống kê trên những BN mang biểu hiện mạnh các kiểu TSX, có 9/44 (20,45%) BN biểu hiện mạnh ở 2 kiểu TSX.



Hình 1. *Khảo sát biểu hiện gen kiểu TSX Intro-Kde. L: thang DNA 100 bp Các giếng 1-14: BN, giếng 15: người bình thường, giếng 16: chứng âm. Mức độ biểu hiện: không biểu hiện (0 điểm) đến biểu hiện rất yếu (1 điểm) giếng 8, 9; biểu hiện mạnh (4 điểm) giếng 6; biểu hiện rất mạnh (5 điểm) giếng 1.*

Trong các kiểu TSX, Vd2-Dd3 là kiểu có biểu hiện mạnh thường gặp nhất, xuất hiện ở 31/50 BN, chiếm 62%. Kế đến là kiểu Intro-Kde gặp trên 9 BN, chiếm 18%. Các kiểu TSX còn lại tương đối ít gặp như Vk1-Kde, Vk2-Kde, Vk3-Kde, Vk4-Kde và Vg1-Jg1.3/2.3.

Kết quả giải trình tự cho thấy, 39 BN có biểu hiện mạnh kiểu TSX Ig/TCR đơn dòng (hình 2A), chiếm 88,64 %, và 5/44 BN biểu hiện mạnh kiểu TSX Ig/TCR đa dòng (2 dòng), chiếm 11,36%. Các kiểu biểu hiện đa dòng (hình 2B) xuất hiện ở kiểu Vd2-Dd3 là chủ yếu (04 BN) và Intro-Kde với 01 BN. Sau khi tạo dòng, phân tách các dòng biểu hiện mạnh và giải trình tự, chúng tôi đã thiết kế các mồi và probe chuyên biệt cho từng BN. Có 49 probe cho các BN mang kiểu TSX Ig-TCR biểu hiện mạnh đã được thiết kế và hoạt động tốt khi chúng tôi sử dụng cho phản ứng RQ-PCR đánh giá BTLTT trên từng BN.



Hình 2. Trình tự chuỗi kiểu TSX Vd2-Dd3 đơn dòng (BN ALL.02), và đa dòng (BN ALL.08).

Mẫu DNA tại thời điểm chẩn đoán và sau tấn công của các BN mang các kiểu TSX Ig-TCR biểu hiện mạnh được thực hiện phản ứng RQ-PCR đánh giá BTLTT. Kết quả RQ-PCR các kiểu TSX được tổng hợp theo bảng 1.

Bảng 1. Kết quả định lượng kiểu TSX Ig-TCR.

Mức độ tồn lưu	Tần suất	Tỉ lệ%
≥1%	4/44	9,1%
0,1 % - < 1%	27/44	61,4%
0,01% - < 0,1%	6/44	13,6%
< 0,01%	2/44	4,5%
Không phát hiện	5/44	11,4%
Tổng cộng	**44/44**	**100%**

Chúng tôi ghi nhận 5/44 BN không phát hiện BTLTT, chiếm 11,4% và 35/44 BN lui bệnh ở mức độ phân tử khi tỷ lệ tế bào ác tính giảm ≥ 2 log so với nồng độ ban đầu, chiếm 79,5%. Trong khi đó, 4/44 BN là các BN ALL.08, ALL.20, ALL.37 và ALL.39 chỉ cho kết quả BTLTT giảm < 2 log, đồng thời BTLTT ≥ 0,01 (bảng 2), chiếm 9,1%. Phân tích kết quả định lượng Ig-TCR theo phân nhóm nguy cơ thấp và trung gian cho thấy 27/44 BN thuộc nhóm nguy cơ trung gian, chiếm 61,4% và 6/44 BN thuộc nhóm nguy cơ thấp, chiếm 13,6%.

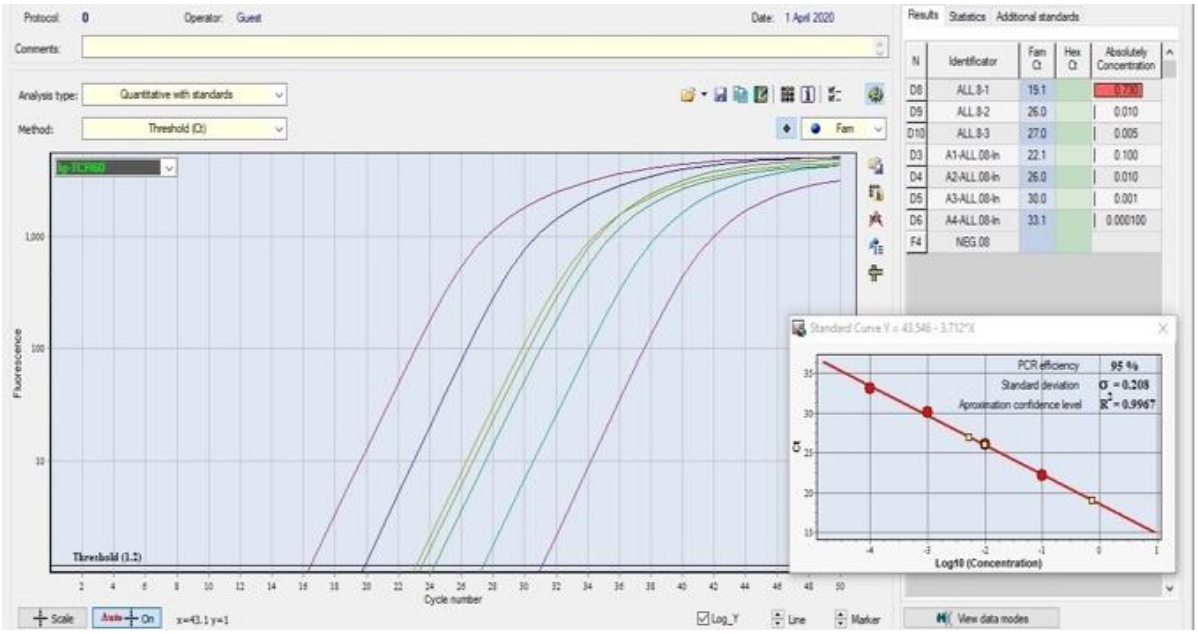
Bảng 2. Kết quả khảo sát và định lượng kiểu TSX Ig-TCR các BN có nguy cơ cao.

STT	Mã n/cứu	Khảo sát biểu hiện mạnh			Đánh giá BTLTT	
		IGK	TCRD	TCRG	Chẩn đoán	Sau tấn công
1	ALL.08	Intron-Kde	0	0	0,73 0,25	0,01 0,005
2	ALL.20	Vk1-Kde	Vd2-Dd3	0	Vk1: 0,80 Vd2: 0,72	Vk1: 0,01 Vd2: 0,007
3	ALL.37	0	Vd2-Dd3	0	0,951	0,017
4	ALL.39	Vk1-Kde	Vd2-Dd3	0	Vk1: 0,80 Vd2: 0,54	Vk1: 0,049 Vd2: 0,004

IV. BÀN LUẬN

Đánh giá BTLTT bằng kỹ thuật RQ-PCR dựa trên các TSX gen Ig/TCR là phương pháp phổ biến được sử dụng trong bệnh BCCDL-B [10]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận mức độ biểu hiện của các kiểu TSX Ig/TCR có sự khác nhau lớn ở các BN. Trong khi ở người bình thường (NBT) mức độ biểu hiện của các kiểu TSX thường dao động trong khoảng 1-2 điểm, còn ở BN BCCDL-B thì mức độ dao động lớn hơn từ 0-5 điểm. Các vùng nối có tỷ lệ biểu hiện mạnh ở các BN trong nghiên cứu này cũng tập trung chủ yếu ở các kiểu TSX Vd2-Dd3 và Intro-Kde. Kết quả này tương tự với kết quả của các tác giả Cao Sỹ Luân và cs [11] và Tomasz S [12].

Khảo sát mức độ biểu hiện gen Ig-TCR là tiền đề để lựa chọn các kiểu TSX mang biểu hiện mạnh và rất mạnh dùng cho đánh giá BTLTT. Nghiên cứu ghi nhận 88% BN mang biểu hiện mạnh và rất mạnh các kiểu TSX Ig-TCR, trong đó có đến 9/44 (20,45%) BN mang biểu hiện mạnh ở 2 kiểu TSX. Vì các tế bào lympho ác tính trong quá trình phát triển có thể xảy ra hiện tượng TSX gen Ig/TCR thứ cấp, làm thay đổi kiểu TSX gen ban đầu [13]. Do đó, Tất cả các kiểu TSX biểu hiện mạnh ở nghiên cứu này, bao gồm cả các kiểu TSX đa dòng sau khi được phân tách dòng đều được chúng tôi sử dụng để đánh giá BTLTT (hình 3), nhằm tránh hiện tượng âm tính giả.

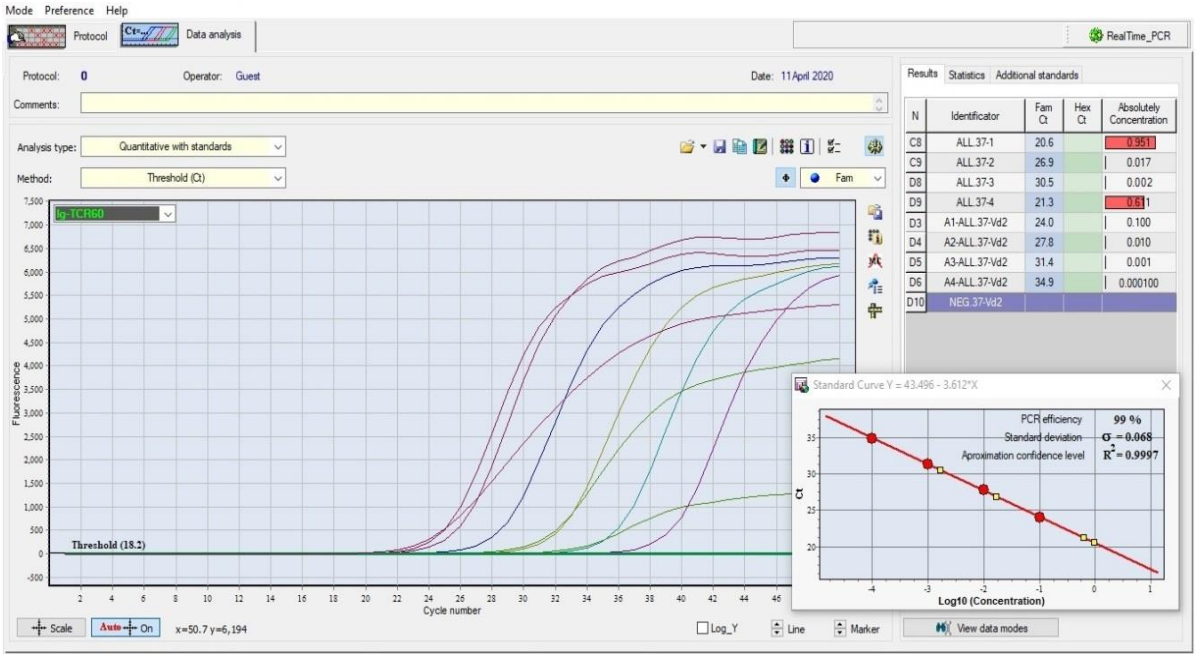


Hình 3. RQ-PCR đánh giá BTLTT kiểu TSX Intron-Kde 2 dòng ở BN ALL.08. ALL.08-1, ALL.08-2, ALL.08-3: lần lượt là các mẫu tại thời điểm chẩn đoán, sau điều trị tấn công và sau điều trị củng cố; A1, A2, A3, A4: là các mẫu đường chuẩn.

Tỷ lệ lui bệnh sau điều trị tấn công bao gồm các BN lui bệnh hoàn toàn và lui bệnh ở mức phân tử trong nghiên cứu này đạt 90,9%. Tỷ lệ này cũng tương đồng với nhiều kết quả nghiên cứu trước đây trên nhóm BN BCCDL-B [7,12,14]. Tuy nhiên, vẫn còn tỷ

lệ khá cao, 9,1% (4/44) BN không đạt lui bệnh ở mức phân tử sau khi kết thúc điều trị tấn công. Các BN này được xếp vào nhóm nguy cơ cao với các mức BTLTT ở thời điểm kết thúc điều trị tấn công của BN ALL.08 là 1,5%; ALL.20 là 1%; ALL.37 là 1,7% và ALL.39 là 4,9%.

Ba trong 4 BN bao gồm ALL.08, ALL.20 và ALL.39 chưa ghi nhận tái phát. Tuy nhiên, các BN này cần được theo dõi chặt chẽ để thực hiện đánh giá BTLTT nhằm phát hiện sớm khả năng tái phát. Riêng đối với BN ALL.37, chúng tôi ghi nhận BN đã tái phát sau 06 tháng điều trị, ở thời điểm kết thúc giai đoạn điều trị tăng cường 1. Đây là một bé trai sinh năm 2009, được chẩn đoán bệnh vào tháng 9/2019. Tại thời điểm chẩn đoán BN không phát hiện bất thường di truyền bằng các kỹ thuật Karyotype, FISH, RT-PCR, do đó không thể thực hiện phương pháp RQ-PCR dựa trên các bất thường gen để đánh giá sau các giai đoạn điều trị. Tuy nhiên, đối với phương pháp khảo sát TSX Ig/TCR BN mang biểu hiện mạnh kiểu TSX Vd2-Dd3. Kết quả đánh giá BTLTT cho thấy tại thời điểm sau giai đoạn tấn công mức BTLTT của BN là 1,7%, thuộc nhóm nguy cơ cao. Mặc dù mức BTLTT ở giai đoạn hoàn tất điều trị củng cố đạt 0,2%, nhưng kết quả định lượng Ig-TCR sau giai đoạn điều trị tăng cường 1 ghi nhận mức BTLTT rất cao, 61.1% (hình 4), phù hợp với các kết quả của kỹ thuật tế bào dòng chảy cũng như các biểu hiện lâm sàng trên BN này.



Hình 4. RQ-PCR đánh giá BTLTT kiểu TSX Vd2-Dd3 trên BN ALL.37. ALL.37-1, ALL.37-2, ALL.37-3, ALL.37-4: lần lượt là các mẫu tại thời điểm chẩn đoán, sau giai đoạn điều trị tấn công, sau giai đoạn điều trị củng cố và hoàn tất giai đoạn điều trị tăng cường 1; A1, A2, A3, A4: là các mẫu đường chuẩn.

Các phản ứng RQ-PCR trong nghiên cứu này cho các thông số tối ưu và tin cậy như các hệ số tương quan cho trên 0,99, trong khi hiệu suất phản ứng đạt từ 95% đến 102%, các ngưỡng cut-off là 44 chu kỳ. Đáng chú ý, tất cả các phản ứng đều đạt độ nhạy 10^{-4} (mẫu chuẩn A4 – hình 3, 4), và đặc biệt là tín hiệu nền không bị nhiễu. Như vậy, các kết quả nghiên cứu cho thấy, việc đánh giá BTLTT dựa trên các kiểu TSX gen Ig/TCR mang lại độ chính xác cao, giúp theo dõi điều trị, phân nhóm nguy cơ và phát hiện những trường hợp tái phát sớm.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu phát hiện 88% BN có biểu hiện mạnh và rất mạnh các kiểu TSX gen Ig-TCR, trong đó có 20,45% BN biểu hiện mạnh ở 2 kiểu TSX. Tỷ lệ BN lui bệnh ở mức phân tử sau điều trị tấn công đạt 90,9%, trong khi 9,1% BN không đạt lui bệnh ở mức phân tử. Phát hiện 01 BN thuộc nhóm nguy cơ cao tái phát. Kỹ thuật RQ-PCR dựa trên các kiểu TSX gen Ig/TCR giúp theo dõi điều trị, phân nhóm nguy cơ và phát hiện những trường hợp tái phát sớm.

LỜI CẢM ƠN

Công trình này được tài trợ bởi Quỹ phát triển Khoa học và Công nghệ, sở Khoa học Công nghệ TP. Hồ chí Minh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. (2013**), Acute lymphoblastic leukaemia, Lancet, 381(9881):1943-55.
2. **Vora A, Goulden N, Mitchell C, et al. (2014),** Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial, Lancet Oncol, 15(8):809-18.
3. **Campana D, Coustan-Smith E.(1999)** Detection of minimal residual disease in acute leukemia by flow cytometry. Cytometry; 38 (4), pp.139-152.
4. **Béné MC and Kaeda JS. (2009).** How and why minimal residual disease studies are necessary in leukemia: a review from WP10 and WP12 of the European LeukaemiaNet. Haematologica;94:1135-1150.
5. **Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M, et al (2015),** Prognostic significance of minimal residual disease in high risk BCCDL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. Blood;126(8):964-71.
6. **Basso G, Buldini B, De Zen L, Orfao A. (2001)** New methodologic approaches for immunophenotyping acute leukemias. Haematologica; 86 (7), pp.675-692.
7. **Besbes S. Hamadou WS., Boulland ML., (2017),** Minimal residual disease detection in Tunisian B-acute lymphoblastic leukemia based on immunoglobulin gene rearrangements, Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 50(1);1414-1431.
8. **Thörn I., Botling J., Hermansson M., et al. (2009),** "Monitoring minimal residual disease with flow cytometry, antigen-receptor gene rearrangements and fusion transcript quantification in Philadelphia-positive childhood acute lymphoblastic leukemia". Leuk Res, 33 (8), pp. 1047-54.
9. **Paietta E, (2002),** Assessing minimal residual disease (MRD) in leukemia: a changing definition and concept?, Bone Marrow Transplantation; 29, 459-465.

10. **Waibel M, Solomon VS, Knight DA, et al. (2013),** Combined targeting of JAK2 and Bcl-2/Bcl-xL to cure mutant JAK2-driven malignancies and overcome acquired resistance to JAK2 inhibitors, Cell Rep, 5(4):1047-59.
11. **Cao Sỹ Luân (2013),** "Khảo sát các kiểu tái sắp xếp gen Ig/TCR trên bệnh nhân bạch cầu cấp dòng Lympho B tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM bằng kỹ thuật PCR", Luận văn Thạc sĩ sinh học, Đại học khoa học tự nhiên TP Hồ Chí Minh.
12. **Szczepański T., Willemse M. J., Brinkhof B., et al. (2002),** "Comparative analysis of Ig and TCR gene rearrangements at diagnosis and at relapse of childhood precursor-B-ALL provides improved strategies for selection of stable PCR targets for monitoring of minimal residual disease". Blood, 99 (7), pp. 2315-23.
13. **Scrideli CA., Tone LG. (2006),** "Ig and TCR gene rearrangements in childhood ALL is there ethnic and socio-economic diversity of rearrangement patterns?";Leuk Res, 30(9), pp.1065-6.
14. **Małgorzata D, Katarzyna D, Szczepański Tomasz, et al. (2006),** "Pattern of immunoglobulin and T-cell receptor (Ig/TCR) gene rearrangements in Polish pediatric acute lymphoblastic leukemia patients--implications for RQ-PCR-based assessment of minimal residual disease". Leukemia research, 30 (9), pp. 1119-1125.

NGHIÊN CỨU BẤT THƯỜNG GEN TRONG BỆNH LƠ XÊ MI CẤP DÒNG TUỶ TỪ 2014 ĐẾN 2019 TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TW

Nguyễn Thùy Trang, Vũ Thị Bích Hường, Trần Tuấn Anh, Nguyễn Lê Anh, Vũ Đình Hưng, Nguyễn Hà Thanh, Bạch Quốc Khánh, Dương Quốc Chính.(*)

TÓM TẮT

Lơ xê mi cấp dòng tuỷ (AML) là bệnh máu ác tính có cơ chế di truyền gây bệnh rất phức tạp. Trong đó, các bất thường di truyền được coi như là chỉ thị phân tử trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh. **Mục tiêu nghiên cứu:** tổng kết và khảo sát tỷ lệ các đột biến RUNX1-RUNX1T1; PML-RARA; CBFB-MYH11; FLT3-ITD; FLT3-TKD; NPM1-mutA trong bệnh AML và bước đầu nghiên cứu giá trị tiên lượng của các đột biến khảo sát. **Đối tượng nghiên cứu:** 1968 bệnh nhân chẩn đoán AML, chưa điều trị hoá chất, tại Viện Huyết học – Truyền máu TW, giai đoạn 2014 – 2019. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang có hồi cứu, phát hiện tổ hợp gen bằng kỹ thuật RT-PCR. **Kết quả:** Tổng số 46,1% số bệnh nhân nghiên cứu đã phát hiện được đột biến trong bộ xét nghiệm sàng lọc với 81,4% trường hợp mang một đột biến; 18,4% trường hợp mang hai đột biến và 0,2% mang ba đột biến. Ở nhóm bệnh nhân APL, tỷ lệ phát hiện đột biến gen PML-RARA là 94,3%. Trong đó, thể PML-RARA bcr1 chiếm 55,4%. Ở nhóm bệnh nhân AML không phải APL, đột biến gen FLT3-ITD và NPM1-mutA có tần suất xuất hiện cao nhất, kể cả trong trường hợp đơn lẻ hoặc phối hợp với các đột biến gen khác. Các kết quả trên đã được bàn luận.

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Dương Quốc Chính.
Email: chinh.nihbtsmp@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 01/10/2020
Ngày duyệt bài: 12/10/2020

SUMMARY

STUDY ON GENETICS DISORDER OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA FROM 2014 TO 2019 AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Acute myeloid leukemia is a hematologic malignancy that has a complex genetic disorder. Molecular aberrations that characterized for this neoplasm are markers for diagnosis, prognosis and treatment monitoring. This study aims to investigate the frequency of these mutations, including RUNX1-RUNX1T1; PML-RARA; CBFB-MYH11; FLT3-ITD; FLT3-TKD; NPM1-mutA. Total 1968 AML prior to treatment patients in National Institute of Hematology and Blood transfusion from 2014 to 2019 were subjected to investigate the mutation. Mutation analysis was performed using RT-PCR method. As the results, we detected 46.1% patients that had mutation. In which, the group that had a single mutation was 81.4%; the group that had combined two mutations and three mutations was 18.4% and 0.2%, respectively. In the APL patients, PML-RARA fusion gene was 94.3% detected and the PML-RARA bcr1 was 55.4%. In the non-APL patients, FLT3-ITD and NPM1-mutA mutation genes had the highest frequence in single mutation group as well as the multi mutations group.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy (Acute myeloid leukemia - AML) là bệnh máu ác

tính đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào non – ác tính (tế bào blast) có nguồn gốc tại tủy xương. Năm 2019, theo thống kê của Hiệp hội ung thư Mỹ (NCCN – National Comprehensive Cancer Network) có khoảng 21450 người được chẩn đoán mắc AML và 10920 người đã chết vì bệnh này trên toàn thế giới [10].

Cơ chế bệnh sinh của AML là do có sự hoạt hóa các gen kiểm soát sự sinh sản và biệt hóa tế bào thông qua đột biến gen và bất thường nhiễm sắc thể. Hậu quả là tăng sinh tế bào blast, bất thường chức năng chết theo chương trình (apoptosis) và suy tủy thứ phát. Do vậy, việc xác định bất thường di truyền đặc trưng rất có ý nghĩa trong chẩn đoán thể bệnh, lựa chọn điều trị và tiên lượng bệnh. Bên cạnh đó, việc tìm hiểu về di truyền phân tử của bệnh cũng góp phần phát triển những phương pháp điều trị mới, điều trị nhắm đích.

Tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương (HH-TM TW), các đột biến trong bệnh AML đang được thực hiện xét nghiệm tại Khoa Di truyền – Sinh học phân tử là những đột biến phổ biến và có ý nghĩa tiên lượng [6;10]. Trong đó gồm 3 đột biến thuộc nhóm AML gây ra bởi tổn thương di truyền tái diễn và có công thức nhiễm sắc thể bất thường: t(8;21) (gen RUNX1/RUNX1T1); inv(16)(p13q22) hoặc t(16;16)(p13;q22) (gen CBFB/MYH11); t(15;17) (gen PML/RARA). Đây cũng là nhóm theo phân loại của Hiệp hội ung thư Mỹ (NCCN) và Mạng lưới lơ xê mi Châu Âu (ELN) có tiên lượng điều trị tốt. Ba đột biến còn lại trong bộ xét nghiệm gồm NPM1 mutA, FLT3-ITD, FLT3-TKD thuộc nhóm AML có công thức nhiễm sắc thể bình thường. Trong các đột biến này, PML/RARA là đột biến đặc trưng cho nhóm lơ xê mi cấp thể tiền tuỷ bào (APL: acute promyelocytic leukemia). Đây là một phân nhóm đặc biệt trong lơ xê mi cấp dòng tuỷ gây tăng sinh một loại tế bào ác tính có hình thái tiền tuỷ bào tại tuỷ xương. Nhóm bệnh có thuốc điều trị nhắm đích với tên thương mại là ATRA (ATRA: all-trans retinoic acid). Ngoài ra, đột biến FLT3-ITD cũng là một đột biến quan trọng, được xếp vào nhóm tiên lượng xấu và chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu ngay sau khi đạt lui bệnh hoàn toàn lần 1.

Sau 5 năm triển khai kỹ thuật RT-PCR để phát hiện các đột biến trên, chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: *"Tổng kết và khảo sát tỷ lệ các đột biến ở các bệnh nhân AML tại Viện HH-TM TW từ năm 2014 đến 2019."*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: 1968 bệnh nhân được chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng tuỷ (gồm 366 bệnh nhân chẩn đoán APL và 1602 bệnh nhân chẩn đoán AML không phải APL), chưa điều trị hoá chất và được chỉ định xét nghiệm phát hiện các đột biến gen gây bệnh AML tại Viện HH – TM TW giai đoạn 2014 – 2019. Tiêu chuẩn loại trừ là những bệnh nhân AML chuyển từ Lơ xê mi kinh và hội chứng rối loạn sinh tuỷ.

2. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang có hồi cứu. ARN được tách từ tế bào bạch cầu ở tuỷ xương chống đông EDTA bằng kit E.Z.N.A Blood RNA mini kit (Omega). Các gen đột biến RUNX1-RUNX1T1 (AML-ETO), PML-RARA, CBFB-MYH11, FLT3-ITD, FLT3-TKD, NPM1-mutA được phát hiện theo phương pháp RT-PCR. Chu trình phản ứng và kích thước băng sản phẩm liệt kê như trong bảng 1. Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose. Một số hình ảnh minh họa về điện

di phát hiện các tổ hợp gen đột biến được thể hiện từ hình 1 – hình 6.

Kết quả được xử lý bằng phương pháp thống kê y học dùng phần mềm Labconn và phần mềm Microsoft Excell.

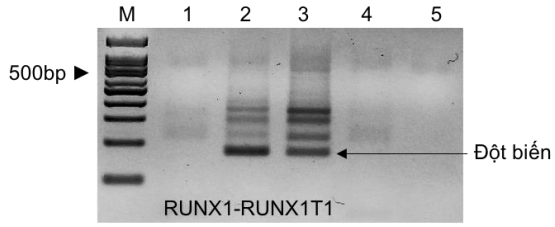
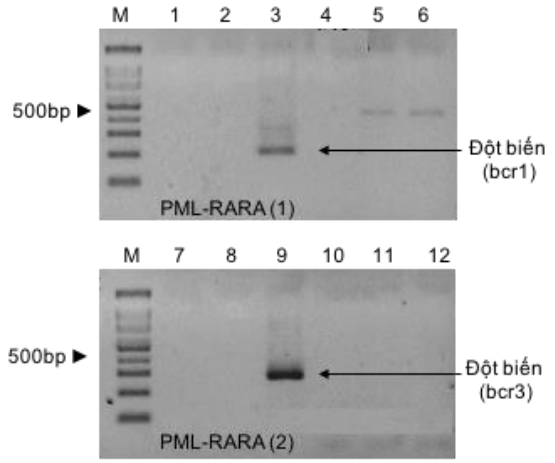
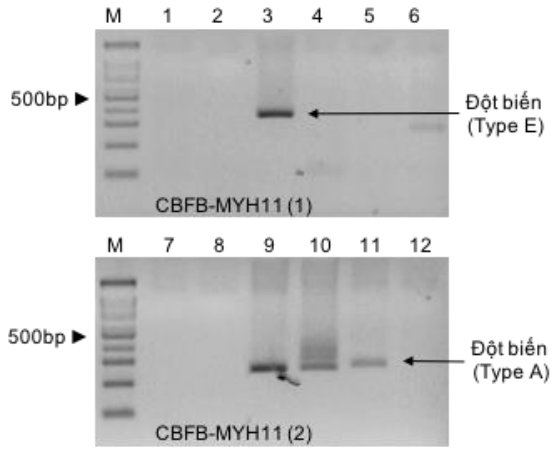
Bảng 1. Chu trình phản ứng và kích thước băng sản phẩm các tổ hợp gen RUNX1-RUNX1T1 (AML-ETO), PML-RARA, CBFB-MYH11, FLT3-ITD, FLT3-TKD, NPM1-mutA

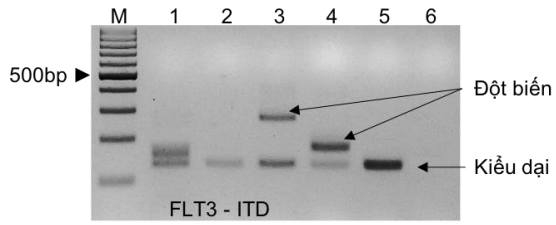
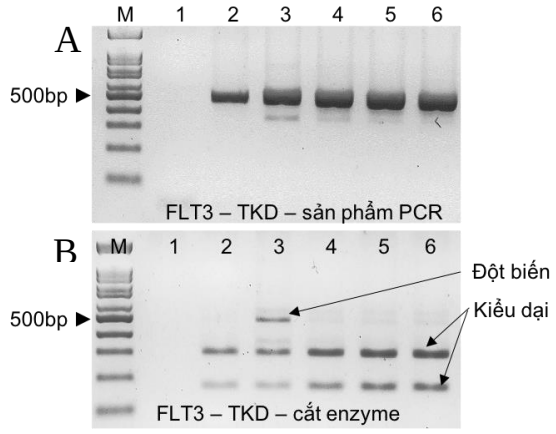
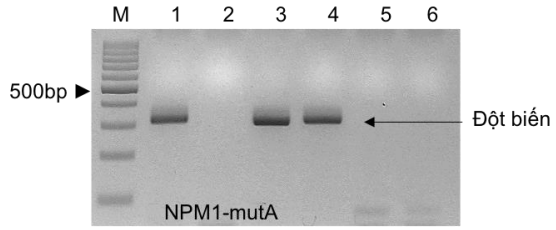
Gen đột biến	Chu trình phản ứng	Kiểu tổ hợp gen	Kích thước sản phẩm
RUNX1-RUNX1T1 (AML-ETO)	•Tổng hợp cDNA và PCR vòng 1 45º 30’ - 95º 3’ (94º 30” - 50º 50” - 68º 50”) x 30 68º 5’ - 15º ∞ •PCR vòng 2 94º 3’ (94º 30” - 60º 30” - 68º 30”) x 35 68º 1’ - 15º ∞	Đột biến	185 bp
PML-RARA	như chu trình RUNX1-RUNX1T1	Bcr1*	214 bp
		Bcr2	178 bp
		Bcr3*	298 bp
CBFB-MYH11	như chu trình RUNX1-RUNX1T1	Type A*	271 bp
		Type B	483 bp
		Type C	664 bp
		Type D	155 bp
		Type E	362 bp
		Type F	175 bp
		Type G	59 bp
		Type H	161 bp
		Type J	886 bp
FLT3-ITD	• Tổng hợp cDNA: 65º 5’ - 42º 60’ - 70º 5’ - 4º ∞ • Phản ứng PCR 95º 1’ (94º 30” - 60º 30” - 72º 30”) x 40 72º 3’ - 15º ∞	Kiểu dại	133 bp
		Đột biến ITD	148 – 364 bp
FLT3-TKD	• Tổng hợp cDNA: 65º 5’ - 42º 60’ - 70º 5’ - 4º ∞ • Phản ứng PCR 95º 4’ (95º 30” - 64º 45” - 72º 30”) x 40	Kiểu dại	308 bp và 172 bp
		Đột biến TKD	480 bp

	72^o 1’ - 15^o ∞ • Phản ứng cắt Enzyme EcoRV: ủ 37 ^{o}C qua đêm		
NPM1-mutA	• Tổng hợp cDNA: 65^o 5’ - 42^o 60’ - 70^o 5’ - 4^o ∞ • Phản ứng PCR 95^o 4’ (95^o 30” - 64^o 45” - 72^o 30”) x 40 72^o 1’ - 15^o ∞	Đột biến	320 bp

*: phổ biến, hay gặp

Một số hình ảnh minh họa các tổ hợp gen đột biến sàng lọc trong bộ xét nghiệm nghiên cứu:

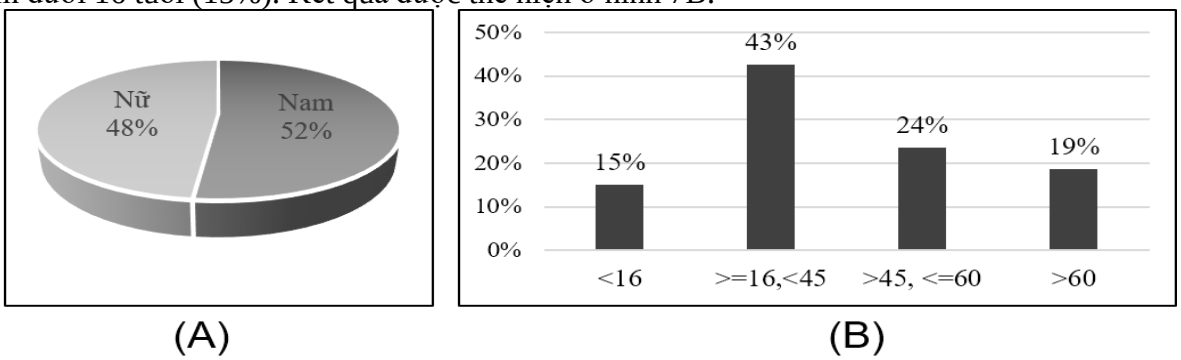
	Hình 1. Hình ảnh phát hiện tổ hợp gen RUNX1-RUNX1T1 bằng kỹ thuật RT-PCR. M: thang chuẩn 1kb; 1: mẫu âm tính; 2: mẫu dương tính; 3: chứng dương; 4: chứng âm; 5: chứng nước.
	Hình 2. Hình ảnh phát hiện tổ hợp gen PML-RARA bằng kỹ thuật RT-PCR. M: thang chuẩn 1kb; 1 và 7: chứng nước; 2 và 8: chứng âm; 3 và 9: chứng dương; 4-6 và 10-12: mẫu âm tính.
	Hình 3. Hình ảnh phát hiện tổ hợp gen CBFB-MYH11 bằng kỹ thuật RT-PCR. M: thang chuẩn 1kb; 1 và 7: chứng nước; 2 và 8: chứng âm; 3 và 9: chứng dương; 4, 5, 6, 12: mẫu âm tính; 10 và 11: mẫu dương tính.

	Hình 4. Hình ảnh phát hiện gen FLT3-ITD bằng kỹ thuật RT-PCR. M: thang chuẩn 1kb; 1 và 3: mẫu dương tính; 2: mẫu âm tính; 4: chứng dương; 5: chứng âm; 6: chứng nước.
	Hình 5. Hình ảnh phát hiện gen FLT3-TKD bằng kỹ thuật RT-PCR kết hợp với cắt enzyme giới hạn. (A) Hình ảnh sản phẩm PCR; (B) Hình ảnh cắt enzyme giới hạn; M: thang chuẩn 1kb; 1: chứng nước; 2: chứng âm; 3: chứng dương; 4-6: mẫu âm tính.
	Hình 6. Hình ảnh phát hiện gen NPM1-mutA bằng kỹ thuật RT-PCR. M: thang chuẩn 1kb; 1 và 3: mẫu dương tính; 2: mẫu âm tính; 4: chứng dương; 5: chứng âm; 6: chứng nước.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

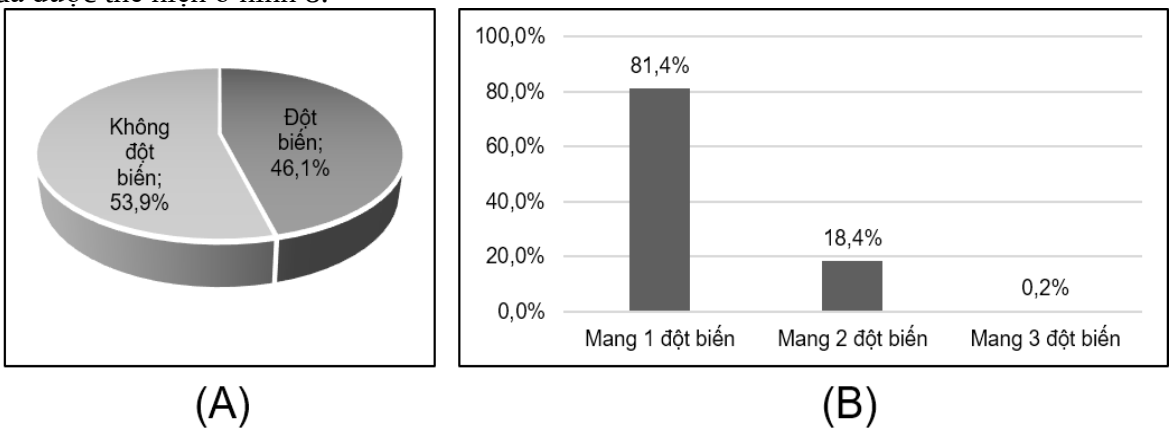
Tổng số 1968 bệnh nhân được xét nghiệm phát hiện gen bệnh AML tại Viện HH- TM TW từ năm 2014 – 2019. Trong đó, tỷ lệ nam/ nữ gần như cân bằng với 52% bệnh nhân là nam và 48% bệnh nhân là nữ (hình 7A). Bệnh gặp ở tất cả lứa tuổi và tập trung nhiều ở nhóm từ 16 đến 45 tuổi (43%). Nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm 19% và bệnh ít gặp ở nhóm truổi trẻ em dưới 16 tuổi (15%). Kết quả được thể hiện ở hình 7B.



Hình 7. (A) Tỷ lệ bệnh nhân theo giới tính; (B) Tỷ lệ bệnh nhân theo nhóm tuổi.

2. Tỷ lệ bệnh nhân phát hiện bất thường gen được khảo sát

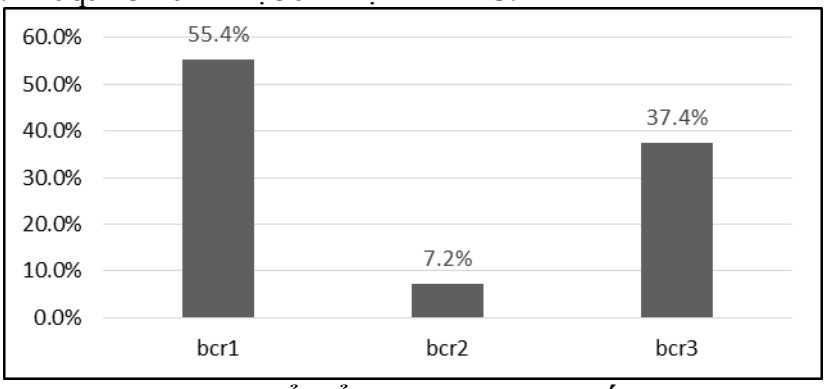
Chúng tôi thực hiện bộ xét nghiệm phát hiện các đột biến RUNX1-RUNX1T1 (AML-ETO), PML-RARA, CBFB-MYH11, FLT3-ITD, FLT3-TKD, NPM1-mutA trên 1968 bệnh nhân và phát hiện được đột biến đối với 907 bệnh nhân (46,1%). Các trường hợp không biểu hiện có thể mang các đột biến khác nằm ngoài bộ xét nghiệm nghiên cứu. Trong số 907 trường hợp đột biến, chúng tôi phát hiện được 738 trường hợp mang 1 đột biến (81,4%); 167 trường hợp mang 2 đột biến (18,4%) và 2 trường hợp mang 3 đột biến phối hợp (0,2%). Kết quả được thể hiện ở hình 8.



Hình 8. (A) Tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến và không mang đột biến khảo sát; (B) Tỷ lệ bệnh nhân mang đơn đột biến và đa đột biến khảo sát.

3. Tỷ lệ bệnh nhân phát hiện bất thường gen trong nhóm APL

Trong 1968 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi có 366 trường hợp chẩn đoán là lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào. Trong đó, chúng tôi phát hiện được 345 trường hợp mang đột biến PML-RARA (94,3%) và 21 trường hợp không phát hiện đột biến (5,7%). Đột biến PML-RARA có 3 kiểu tổ hợp gen là bcr 1, bcr 2 và bcr 3. Thể bcr 1 chiếm tỷ lệ cao nhất 55,4%; thấp nhất là bcr 2 với 7,2%. Kết quả chi tiết được thể hiện ở hình 9.



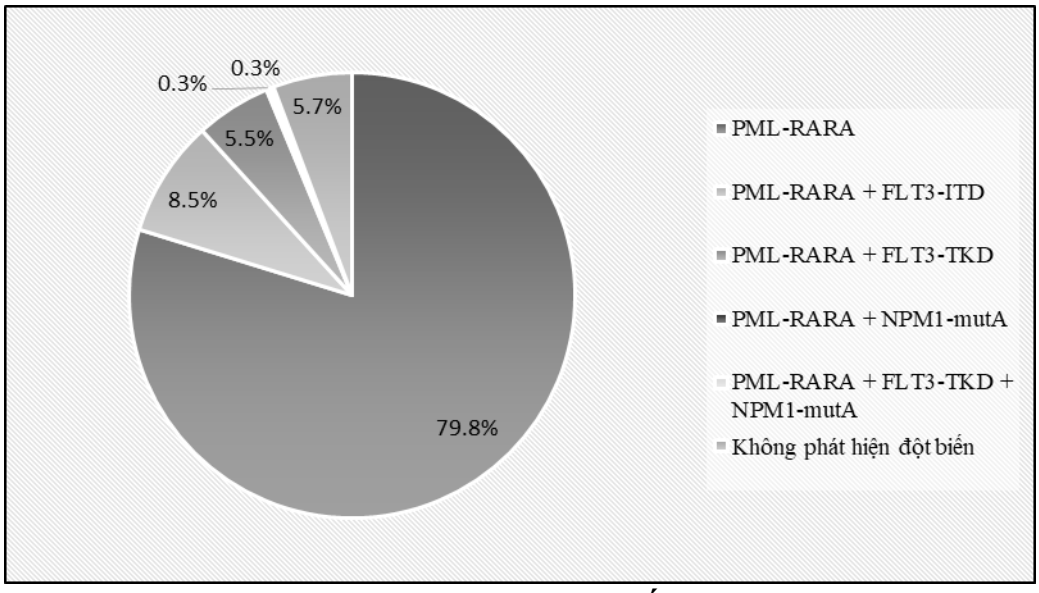
Hình 9. Tỷ lệ các kiểu tổ hợp gen của đột biến PML-RARA

Trong nhóm bệnh nhân APL, chúng tôi phát hiện được cả trường hợp mang đơn và đa đột biến với 292 trường hợp mang đơn đột biến (79,8%); 31 trường hợp mang đột biến PML-RARA và FLT3-ITD (8,5%); 20 trường hợp mang đột biến PML-RARA và FLT3-TKD

(5,5%); 1 trường hợp mang đột biến PML-RARA và NPM1-mutA (0,3%) và 1 trường hợp mang 3 đột biến phối hợp PML-RARA, FLt3-TKD và NPM1-mutA (0,3%). Kết quả được thể hiện chi tiết ở bảng 2 và hình 10.

Bảng 2. Số lượng bệnh nhân mang đột biến trong nhóm APL tại Viện HH – TM TW giai đoạn 2014 – 2019.

TT	Đột biến	Số bệnh nhân
1	PML-RARA	292
2	PML-RARA + FLT3-ITD	31
3	PML-RARA + FLT3-TKD	20
4	PML-RARA + NPM1-mutA	1
5	PML-RARA + FLT3-TKD + NPM1-mutA	1
6	Không phát hiện đột biến	21
Tổng số bệnh nhân khảo sát		366



Hình 10. Tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến trong nhóm APL tại Viện HH – TM TW giai đoạn 2014 – 2019.

4. Tỷ lệ bệnh nhân phát hiện bất thường gen trong nhóm bệnh AML không phải APL

Trong 1968 bệnh nhân nghiên cứu, ngoài nhóm APL, chúng tôi có 1602 bệnh nhân chẩn đoán lơ xê mi cấp. Chúng tôi phát hiện được 562 trường hợp mang đột biến khảo sát bao gồm cả đơn và đa đột biến (35,1%); 1040 trường hợp không phát hiện được đột biến (64,9%). Kết quả chi tiết được thể hiện ở bảng 3 và hình 11.

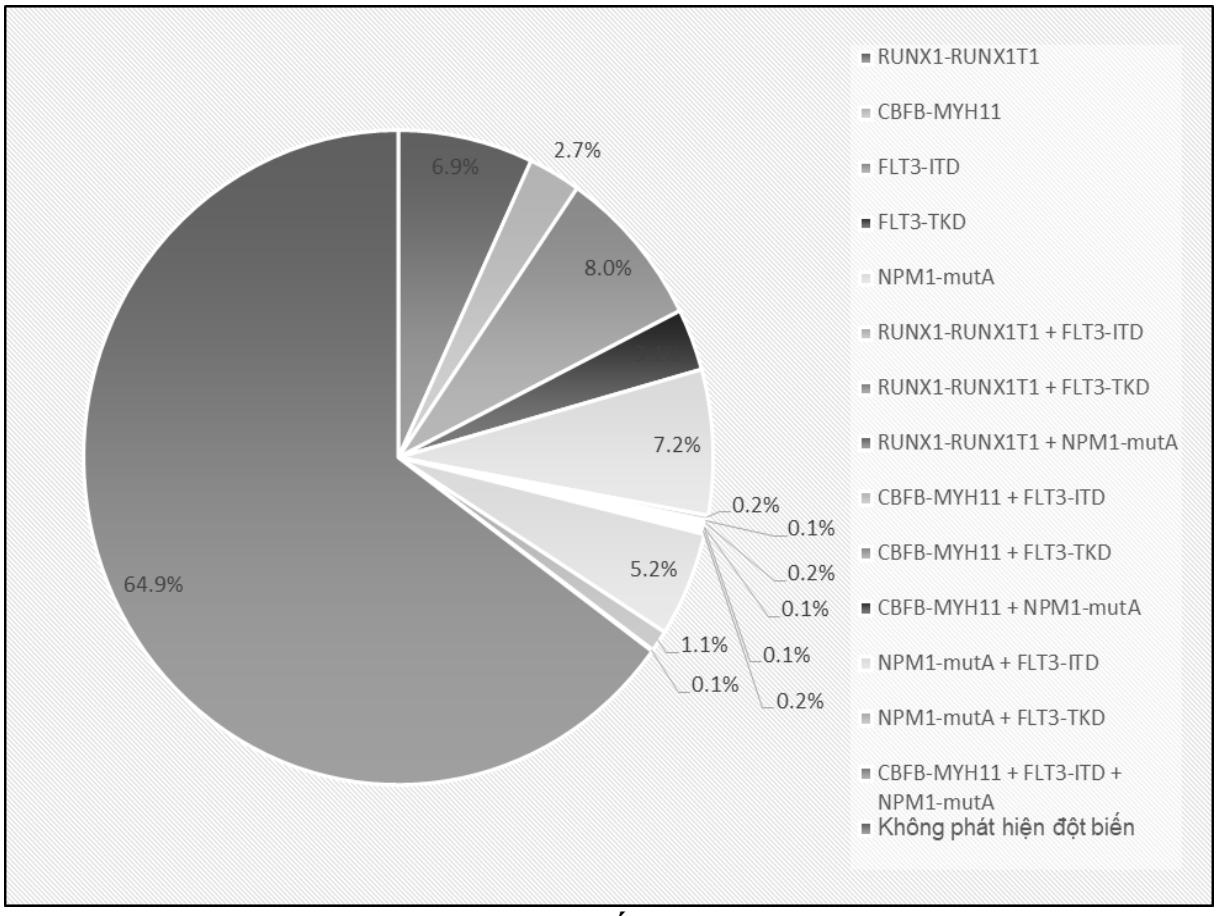
Bảng 3. Số lượng bệnh nhân mang đột biến trong nhóm AML không phải APL tại Viện HH – TM TW giai đoạn 2014 – 2019.

TT	Đột biến	Số bệnh nhân
1	RUNX1-RUNX1T1	111
2	CBFB – MYH11	43
3	FLT3-ITD	128
4	FLT3-TKD	49
5	NPM1-mutA	115
6	RUNX1-RUNX1T1 + FLT3-ITD	4
7	RUNX1-RUNX1T1 + FLT3-TKD	2
8	RUNX1-RUNX1T1 + NPM1-mutA	3
9	CBFB-MYH11 + FLT3-ITD	2
10	CBFB-MYH11 + FLT3-TKD	1
11	CBFB-MYH11 + NPM1-mutA	3
12	NPM1-mutA + FLT3-ITD	83
13	NPM1-mutA + FLT3-TKD	17
14	CBFB-MYH11 + FLT3-ITD + NPM1-mutA	1
15	Không phát hiện đột biến	1040
	Tổng số bệnh nhân khảo sát	1602

Đối với nhóm bệnh nhân mang đơn đột biến thì FLT3-ITD chiếm tỷ lệ cao nhất với lần lượt 128 trường hợp (8%) và CBFB-MYH11 chiếm tỷ lệ thấp nhất với 43 trường hợp (2,7%).

Đối với nhóm bệnh nhân dương tính hai đột biến, chúng tôi phân tích kết quả theo hai nhóm. Nhóm 1 bao gồm những bệnh nhân có bất thường công thức nhiễm sắc thể gây ra đột biến gen RUNX1 – RUNX1T1/ CBFB – MYH11 kết hợp với một đột biến thuộc nhóm có công thức nhiễm sắc thể bình thường (FLT3 – ITD/ FLT3 – TKD/ NPM1-mutA). Nhóm 2 bao gồm những bệnh nhân mang các đột biến phối hợp thuộc nhóm AML có công thức nhiễm sắc thể bình thường. Theo đó, tỷ lệ các đột biến phối hợp của nhóm 1 đều thấp dưới 1%. Trong khi đó, ở nhóm 2 tỷ lệ bệnh nhân AML mang đột biến NPM1-mutA phối hợp với FLT3-ITD chiếm tỷ lệ khá cao với 83 trường hợp (5,2%) và NPM1-mutA phối hợp với FLT3-TKD là 17 trường hợp (1,1%).

Đặc biệt, chúng tôi cũng phát hiện được 1 trường hợp dương tính với 3 đột biến gồm CBFB-MYH11 kết hợp với FLT3-ITD và NPM1-mutA 1.



Hình 11. Tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến trong nhóm AML không phải APL tại Viện HH – TM TW giai đoạn 2014 – 3019.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ mắc AML không có nhiều khác biệt theo giới tính và bệnh gặp ở tất cả các lứa tuổi, tập trung nhiều từ 16 đến 45 tuổi. Trong đó lứa tuổi trên 60 được đánh giá là nhóm có nguy cơ cao chiếm tỷ lệ 19%. Đối với bệnh AML, xét nghiệm xác định các bất thường phân tử trong bệnh sẽ giúp phân loại nguy cơ chính xác đối với các bệnh nhân mới chẩn đoán. Tỷ lệ phát hiện đột biến trong số các bệnh nhân làm chẩn đoán ban đầu trong nghiên cứu của chúng tôi là 46,1%. Các trường hợp không phát hiện đột biến có thể do bệnh nhân mang đột biến khác ngoài bộ xét nghiệm sàng lọc.

Trong nhóm bệnh nhân APL, khoảng 90% đến 95% cơ chế bệnh sinh là do chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể số 15 và số 17 hình thành gen lai đột biến PML-RARA [3]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự khi tỷ lệ phát hiện đột biến PML-RARA trong nhóm này là 94,3%. Đột biến PML-RARA có 3 kiểu tổ hợp được hình thành do đứt gãy ở vùng intron 2 của gen RARA trên NST số 17 liên kết với vùng đứt gãy của gen PML trên NST số 15. Tuỳ thuộc vào vị trí đứt gãy của PML ở intron 6 hoặc exon 6 hoặc intron 3 mà hình thành nên các kiểu tổ hợp lần lượt

là bcr 1 hoặc bcr 2 hoặc bcr 3. Trong đó, bcr 1 phổ biến nhất, tiếp đến là bcr 3 còn bcr 2 thì ít gặp [8]. Điều này cũng được thể hiện trong nghiên cứu của chúng tôi khi tỷ lệ bcr 1 là 55%, bcr 2 là 37% và bcr 2 là 7%.

Đa số bệnh nhân APL mang đơn đột biến PML-RARA. Tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến PML-RARA phối hợp với FLT3 và NPM1 đều dưới 10%. Trong đó tỷ lệ PML-RARA phối hợp với FLT3 đặc biệt là FLT3-ITD cao hơn so với NPM1-mutA. Đột biến PML-RARA là bất thường di truyền có ý nghĩa tiên lượng tốt. Khi đột biến này kết hợp với đột biến có tiên lượng xấu như FLT3-ITD thì bệnh nhân vẫn có tiên lượng tốt trừ trường hợp đoạn lặp ITD cao [11;4].

Khi khảo sát tỷ lệ đột biến gen trong nhóm bệnh nhân AML không phải APL, chúng tôi cũng gặp đa số bệnh nhân mang đơn đột biến. Trong đó, FLT3-ITD và NPM1-mutA là đột biến có tỷ lệ cao nhất. FLT3 thường gặp hai kiểu đột biến là đột biến các đoạn lặp song song nội tại (ITD: internal tandem repeat) và đột biến điểm trong vùng tyrosine kinase thứ cấp (TKD). Đột biến FLT3-ITD là một yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng cho kết quả điều trị xấu. Các đoạn lặp thêm vào trong vùng juxtamembrane (JM) của FLT3 có thể khác nhau về độ dài và vị trí xuất hiện. Tuỳ thuộc vào số đoạn lặp được thêm vào mà tiên lượng của bệnh cũng khác nhau [5;11]. NPM1 là một chaperone phân tử hoạt động qua lại giữa tế bào chất và nhân. Hơn 50 đột biến khác nhau của NPM1 được phát hiện thấy ở những bệnh nhân AML nhưng phổ biến nhất là NPM1-mutA. Nếu bệnh nhân chỉ mang một loại đột biến NPM1 thì sẽ thuộc nhóm tiên lượng tốt.

Điều thú vị là ngoài những trường hợp mang đơn đột biến thì còn có những trường hợp mang từ 2 đến 3 đột biến. Ảnh hưởng của đa đột biến và tác động qua lại lẫn nhau có thể làm thay đổi tiên lượng bệnh cũng như khả năng sống thêm của bệnh nhân [9]. Trong nhóm bệnh nhân mang hai đột biến phối hợp, chúng tôi chia làm hai nhóm. Nhóm 1 bao gồm những bệnh nhân có bất thường công thức nhiễm sắc thể gây ra đột biến gen RUNX1 – RUNX1T1/ CBFB – MYH11 kết hợp với một đột biến thuộc nhóm có công thức nhiễm sắc thể bình thường (FLT3 – ITD/ FLT3 – TKD/ NPM1-mutA) và nhóm 2 bao gồm những bệnh nhân mang các đột biến phối hợp thuộc nhóm AML có công thức nhiễm sắc thể bình thường. Trong nhóm 1, tỷ lệ phối hợp giữa các đột biến đều thấp dưới 1%. Đặc biệt, trong trường hợp có đột biến phối hợp là FLT3-ITD thì tiên lượng bệnh lại xấu hơn [4]. Đây là điểm khác biệt so với các trường hợp phối hợp đột biến giữa PML-RARA và FLT3-ITD. Trong nhóm 2 thì tỷ lệ phối hợp giữa đột biến NPM1 với đột biến FLT3-ITD cao hơn so với đột biến FLT3-TKD. Đặc biệt khi đột biến FLT3 kết hợp với đột biến NPM1 thì tiên lượng của bệnh nhân lại chuyển từ xấu thành trung bình hoặc tốt [1;2;6].

Nhiều nghiên cứu đã đề cập tới các trường hợp bệnh nhân mang từ ba đột biến trở lên tuy nhiên yếu tố tiên lượng bệnh hiện vẫn còn chưa rõ ràng [5;9].

Có thể nói, các xét nghiệm di truyền phân tử thực hiện trên các mẫu AML lâm sàng trong các phòng xét nghiệm không chỉ cung

cấp thông tin về gen đột biến như RUNX1-RUNX1T1/ PML-RARA/ CBFB-MYH11/ FLT3-ITD/ FLT3-TKD/ NPM1-mutA… mà còn hỗ trợ bác sĩ trong việc quyết định điều trị, xếp loại nguy cơ của bệnh nhân để xác định phương pháp điều trị tốt nhất: điều trị với liệu pháp tấn công, điều trị hoá chất củng cố hoặc ghép tế bào gốc tạo máu.

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 1968 bệnh nhân AML tại Viện HHTMTW giai đoạn từ 2014 – 2019, cụ thể là đánh giá sự xuất hiện các gen đột biến, bao gồm RUNX1-RUNX1T1; PML-RARA; CBFB-MYH11; FLT3-ITD; FLT3-TKD; NPM1-mutA, chúng tôi đi đến một số kết luận sau:

- Tỷ lệ bệnh nhân mang các đột biến nói trên là 46,1%. Trong số đó, đa số trường hợp mang đột biến đơn (81,4%), số ít hơn có phối hợp hai loại đột biến (18,4%) và rất hiếm gặp trường hợp mang ba đột biến (0,2%).

- Ở nhóm bệnh nhân APL, tỷ lệ phát hiện đột biến gen PML-RARA là 94,3% và thể PML-RARA bcr1 có tần suất xuất hiện cao nhất.

- Ở nhóm bệnh nhân AML không phải APL, đột biến gen FLT3-ITD và NPM1-mutA có tần suất xuất hiện cao nhất, kể cả trong trường hợp đơn lẻ hoặc phối hợp với các đột biến gen khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bacher U. et al.,** Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters-an analysis of 3082 patients, Blood (2008), 11(5), 2527-2537.
2. **Boddu P. et al.,** Co-occurrence of FLT3-TKD and NPM1 mutations defines a highly favorable prognostic AML group, Blood advances (2017), 1546-1550.
3. **Cervera J. et al.,** Additonal chromosoe abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy, Haematological 2010, 95(3): 424-431.
4. **Chillion M.C. et al.,** Long FLT3 internal tandem duplilcations and reduced PML-RARA expression at diagnosis characterize a high-risk subgroup of acute promyelocytic leukemia patients, Hematologica (2010), 95(5), 745-751.
5. **Daver N. et al.,** Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence, Leukemia (2019) 33:299-312.
6. **Estey E. H.,** Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management, Am J Hematol. (2018); 93: 1267-1291.
7. **Gale R. E. et al.,** The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia, Blood (2008) 11(5): 2776-2787.
8. **JJM van Dongen et al.,** Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease, Leukemia (1999) 13, 1901-1928.
9. **Papaemmanuil E. et al.,** Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia, The new enland journal of medicine (2016), 374 (23) 2209 – 2221.
10. **Tallman M. S. et al.,** NCCN clinical practice guidelines in oncology: Acute myeloid leukemia, version 3. 2019, J Natl Compr Canc Netw (2019); 17(6):721-749.
11. **Testa U. and Pelosi E.,** The impact of FLT3 mutations on the development of acute myeloid leukemias, Leukemia research and treatment (2013) ID 275760.

KHẢO SÁT NHIỄM SẮC THỂ PHILADELPHIA "THỂ ẨN" TRÊN NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY

Cao Sỹ Luân[1], Nguyễn Hồng Xuyến[1], Lê Nguyễn Kim Dung[1], Phan Cao Thanh Thảo[1], Phan Thị Xinh[2]

TÓM TẮT

Mở đầu. Nhiễm sắc thể Philadelphia (NST Ph) là kết quả của chuyển vị NST t(9;22)(q34;q11) và tạo nên tổ hợp gen BCR-ABL1, là đặc trưng di truyền tế bào thường gặp trong hơn 90% người bệnh (NB) bạch cầu mạn dòng tủy (CML). Hiện nay, có 3 kỹ thuật được sử dụng phổ biến để xác định NST Ph và tổ hợp gen BCR-ABL1 là NST đồ, lai tại chỗ phát huỳnh quang (fluorescent in situ hybridization - FISH) và RT-PCR. Trong khoảng 10% NB không phát hiện NST Ph nhưng có khoảng 1-3% NB vẫn mang tổ hợp gen BCR-ABL1, những trường hợp này có thể gọi là NST Ph "thể ẩn".

Kết quả. Chúng tôi khảo sát 247 NB CML sử dụng đồng thời cả 3 kỹ thuật NST đồ, FISH và RT-PCR cho kết quả 3 NB (1,21%) có NST Ph thể ẩn. Trong đó, 2 trường hợp không phát hiện NST Ph bằng NST đồ nhưng phát hiện được bằng FISH và RT-PCR xác định có tổ hợp gen BCR-ABL1; và 1 trường hợp không phát hiện NST Ph bằng cả NST đồ và FISH nhưng RT-PCR thì xác định có tổ hợp gen BCR-ABL1.

Kết luận. Việc sử dụng đồng thời 3 kỹ thuật NST đồ, FISH và RT-PCR lúc chẩn đoán xác định bệnh là cần thiết, không những giúp phát hiện các trường hợp có NST Ph thể ẩn mà còn xác định được đầy đủ các đặc điểm di truyền tế bào và sinh học phân tử của NB CML.

[1]*Bệnh viện Truyền máu-Huyết học TP.HCM,*
[2]*Đại học Y Dược TP.HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Cao Sỹ Luân
Email:caosyluan@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 09/10/2020

Từ khóa: Bạch cầu mạn dòng tủy, Nhiễm sắc thể Philadelphia (NST Ph), tổ hợp gen BCR-ABL1, NST Ph thể ẩn, RT-PCR.

SUMMARY

DETECTION OF CRYPTIC PHILADELPHIA TRANSLOCATIONS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Introduction. The Philadelphia chromosome (Ph chr) is the result of translocation of t(9;22)(q34;q11) encoding the BCR-ABL1 fusion gene, is a hallmark translocation occurring in more than 90% of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Currently, there are 3 techniques to detect the translocation of t(9;22)(q34;q11) encoding the BCR-ABL1 fusion gene including karyotype, FISH and RT-PCR. Interestingly, there is about 1-3% not detect Ph chr but still found BCR-ABL1 fusion gene by RT-PCR, such case might be called "cryptic Ph chr".

Results. In this study, we survey 247 CML patients using karyotype, FISH and RT-PCR as the time of diagnosis. As the result, there are 3 patients with "cryptic Ph chr". Among them, there are 2 cases with Ph chr negative by karyotype; however, Ph chr and BCR-ABL1 positive by FISH and RT-PCR. The other case with Ph chr negative by both karyotype and FISH but BCR-ABL1 positive by RT-PCR.

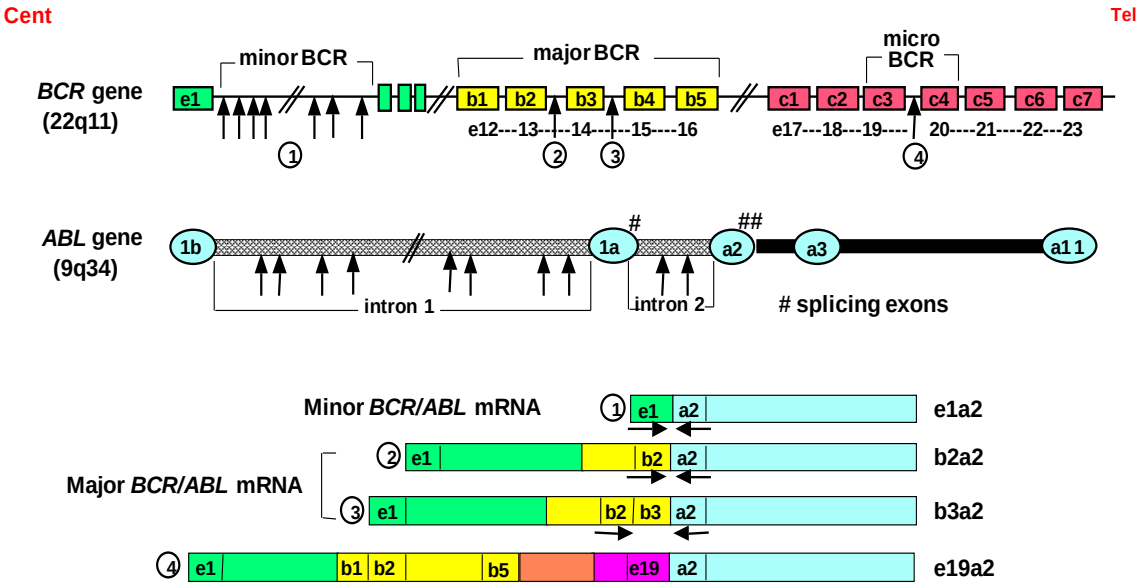
Conclusion. Using 3 techniques including karyotype, FISH and RT-PCR together to detect the Ph chr and BCR-ABL1 fusion gene at the diagnosis point is not only detect "cryptic Ph chr" but also fully identify cytogenetic and molecular characteristics of CML.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, Philadelphia chromosome (Ph chr), BCR-ABL1 fusion gene, cryptic Ph chr, RT-PCR.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu mạn dòng tủy (CML) được đặc trưng bởi sự hiện diện của nhiễm sắc thể (NST) Philadelphia (Ph), đây là kết quả của sự chuyển vị NST t(9;22)(q34;q11) và tạo nên tổ hợp gen BCR-ABL1 thường tìm thấy ở hơn 90% người bệnh (NB) [1]. Hiện nay có rất nhiều kỹ thuật được sử dụng để xác định NST Ph và tổ hợp gen BCR-ABL1 như kỹ thuật NST đồ, lai tại chỗ phát huỳnh quang (fluorescent in situ hybridization - FISH) và RT-PCR (Reverse transcription - polymerase chain reaction), bao gồm single RT-PCR và multiplex RT-PCR. Trong 3 kỹ thuật trên thì RT-PCR là kỹ thuật có thể phát hiện các kiểu tổ hợp thường gặp như b3a2, ba2a2, e1a2 của tổ hợp gen BCR-ABL1 một cách nhanh chóng với độ nhay cao nhất, có thể xác định 1 tế bào ác tính mang tổ hợp gen BCR-ABL1 trong 10.000 – 100.000 tế bào, tức độ nhạy từ 10^{-4} - 10^{-5} nếu sử dụng RT-PCR định lượng [2]. Tiếp theo là kỹ thuật FISH, với các đoạn dò đặc hiệu cho gen BCR và ABL có thể phát hiện NST Ph cũng như các bất thường di truyền tế bào khác liên quan tới NST 9 và 22 với độ nhạy là khoảng 10^{-2}. Mặc dù kỹ thuật FISH và RT-PCR có độ nhạy cao và cho kết quả nhanh nhưng không khảo sát được tất cả các bất thường vì chỉ sử dụng đoạn dò hoặc mồi đặc hiệu cho gen BCR và ABL. Trong khi đó, với kỹ thuật NST đồ, bộ NST được thu nhận, nhuộm băng, phân tích về số lượng, hình dạng, cấu trúc và các chuyển đoạn NST nên có thể phát hiện bất thường về số lượng NST, bất thường phức tạp. Có nhiều phương pháp nhuộm băng như băng G, băng Q, băng C, băng R,… Trong đó nhuộm băng G được sử dụng rộng rãi để đánh giá các bất thường về số lượng và cấu trúc NST. Vì vậy, bằng kỹ thuật NST đồ có thể xác định NST Ph, các bất thường khác liên quan tới NST 9 và 22 cũng như các NST khác.

Thực tế có khoảng 5-10% NB CML không phát hiện NST Ph nhưng khoảng 30% các trường hợp này vẫn mang tổ hợp gen BCR-ABL1 [3]. Theo một số nghiên cứu đã báo cáo thì có một tỷ lệ rất nhỏ NB CML có chuyển vị NST phức tạp hoặc NST Ph không điển hình dẫn tới không phát hiện được bằng kỹ thuật NST đồ hoặc FISH nhưng phát hiện có tổ hợp gen BCR-ABL1 bằng kỹ thuật RT-PCR, những trường hợp này có thể gọi là NST Ph "thể ẩn" [4, 5]. Kiểu hình NST Ph không điển hình có thể là kết quả của sự chuyển vị phức tạp, hoặc là chuyển vị 2 lần trên cùng NST 9 và 22 hoặc đi kèm với chuyển vị với NST khác [4]. Có 2 giả thuyết về cơ chế hình thành NST Ph thể ẩn trên NB CML. Giả thuyết thứ nhất là do sự thêm đoạn nhỏ bất đối xứng trên NST 9 hoặc 22 nên vẫn tạo ra tổ hợp gen BCR-ABL1 nhưng hình thái NST gần như không thay đổi, sự thêm đoạn nhỏ chủ yếu xảy ra trên NST 22 hơn là trên NST 9 [6, 7]. Giả thuyết thứ 2 là do sự chuyển vị 2 lần giữa NST 9 và 22, đầu tiên là sự chuyển vị tạo ra NST Ph chuẩn, sau đó xảy ra sự chuyển vị ngược lại với một vị trí "đứt gãy" khác nên vẫn tạo ra tổ hợp gen BCR-ABL1 nhưng hình thái NST cũng gần như không thay đổi. Tổ hợp gen BCR-ABL1 có thể hiện diện trên NST 22 hoặc cả trên NST 9 tùy thuộc vào vị trí "đứt gãy" ở lần chuyển vị thứ 2 [6].



Hình 1: Các vùng điểm gãy và các tổ hợp gen BCR-ABL1

Kích thước của tổ hợp gen BCR-ABL1 có thể thay đổi từ 190 – 230 kDa, tùy thuộc vào vị trí gãy trên gen BCR (breakpoint cluster region). Điểm gãy của gen BCR trên 22q11 gồm có 3 vùng là minor-BCR, major-BCR và micro-BCR, những tổ hợp gen được tạo ra là e1a2, b2a2 hoặc b3a2, và e19a2 (Hình 1) mã hóa ra các dạng tổ hợp protein $p190^{BCR-ABL1}$, $p210^{BCR-ABL1}$ và $p230^{BCR-ABL1}$ tyrosine kinase tương ứng [8].

NST đồ hay FISH hay RT-PCR thì mỗi kỹ thuật đều có những điểm mạnh và hạn chế riêng, chẳng hạn như những trường hợp có chuyển vị NST Ph phức tạp hoặc không điển hình không thể phát hiện NST Ph bằng NST đồ hoặc FISH nhưng vẫn có thể phát hiện có tổ hợp gen BCR-ABL1 bằng PCR. Mặt khác, ngoài NST Ph thì NST đồ và FISH còn có thể phát hiện thêm được các bất thường khác mà kỹ thuật PCR không phát hiện được. Việc thực hiện cùng lúc cả 3 kỹ thuật tại thời điểm chẩn đoán sẽ vừa giúp phát hiện được các bất thường khác ngoài NST Ph cũng như không bỏ sót một số trường hợp NB mang NST Ph thể ẩn. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu khảo sát NST Ph và tổ hợp gen BCR-ABL1 trên các NB CML được thực hiện đồng thời cả 3 kỹ thuật NST đồ, FISH và RT-PCR tại thời điểm chẩn đoán để xác định có hay không sự hiện diện của NST Ph thể ẩn trên quần thể NB CML ở Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

NB được chẩn đoán CML và được thực hiện đồng thời 3 xét nghiệm di truyền học phân tử gồm NST đồ, FISH và RT-PCR từ tháng 01/2018 đến hết tháng 01/2020 tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM (BV.TMHH).

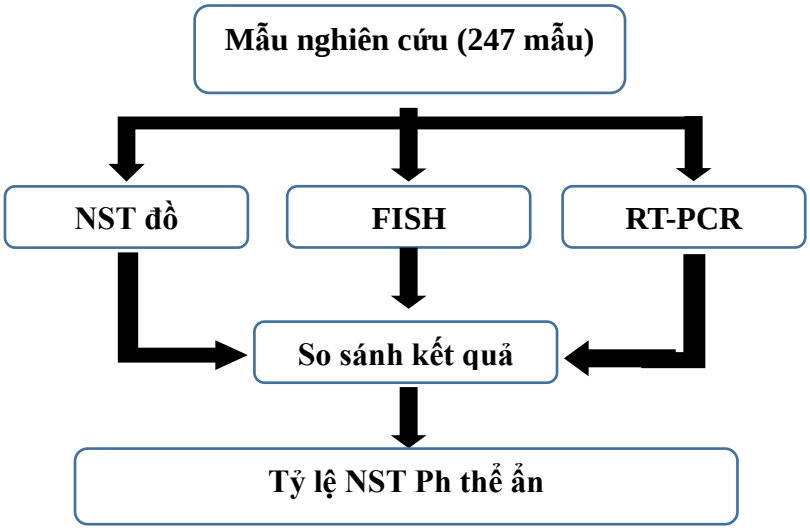
2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả loạt ca, hồi cứu.

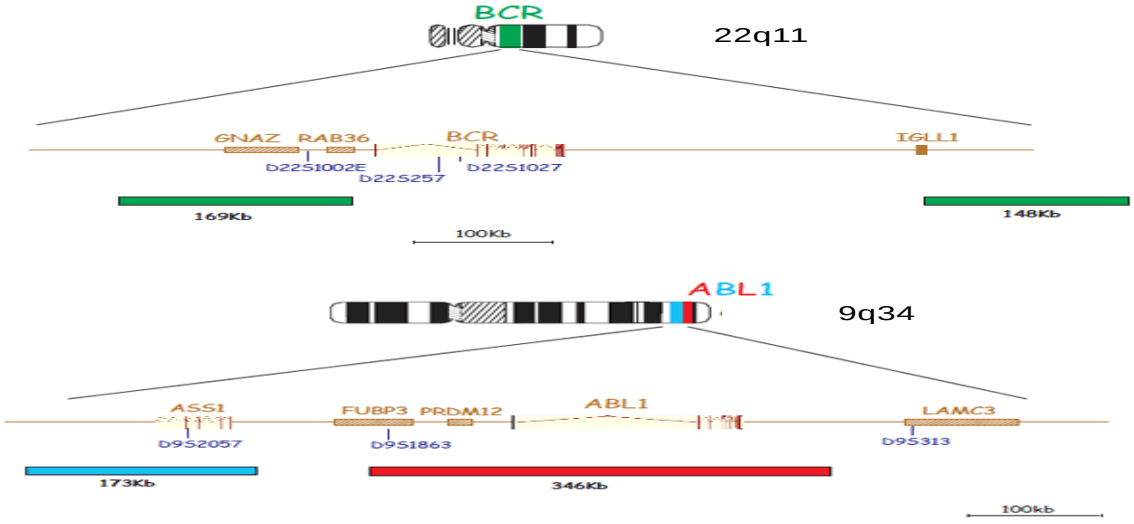
2.2.2. Phương pháp tiến hành

Sơ đồ nghiên cứu:



Các bước trong quy trình xét nghiệm NST đồ bao gồm lấy mẫu và nuôi cấy tế bào (lấy 2 mL tủy xương hoặc máu ngoại vi cho vào ống có chứa chống đông heparine), thu hoạch, nhuộm băng G, phân tích bộ nhiễm sắc thể (sử dụng phần mềm Ikaros (MetaSystems, Đức). Đối với mỗi người bệnh, phân tích trung bình 20 bộ NST để phát hiện những bất thường về số lượng và cấu trúc).

Các bước trong quy trình xét nghiệm FISH bao gồm lấy mẫu và thu hoạch trực tiếp (tương tự mẫu thực hiện xét nghiệm NST đồ), cố định tế bào trên lam, lai hóa với đoạn dò đặc hiệu BCR-ABL1 Plus Translocation, Dual Fusion Probe của hãng Cytocell (UK) (Hình 2), rửa sau lai, phân tích kết quả (phân tích các bất thường của NST 9 và 22 trên 200 tế bào dưới kính hiển vi huỳnh quang BX51 trong phòng tối với các kính lọc tương ứng).



Hình 2: Cấu trúc đoạn dò BCR-ABL1

Đoạn dò tại 9q34: gen ASS được gắn chất phát huỳnh quang màu xanh dương dài 173 kb và gen ABL được gắn chất phát huỳnh quang màu đỏ dài 346 kb. Đoạn dò tại 22q11 gắn chất phát huỳnh quang màu xanh lá phủ ở 2 đầu gen BCR với độ dài 169 kb và 148 kb.

Các bước trong quy trình xét nghiệm RT-PCR bao gồm lấy mẫu và xử lý loại hồng cầu (Lấy 2 mL tủy xương hoặc máu ngoại vi có tế bào non hiện diện trong máu ngoại biên từ 10% trở lên cho vào ống có chứa chống đông EDTA), ly trích RNA và tổng hợp cDNA, thực hiện phản ứng multiplex RT-PCR với 2 mồi xuôi Mul-BCR-F1 và Mul-BCR-F2 kết hợp với mồi ngược Mul-ABL-R, điện di sản phẩm RT-PCR, phân tích kết quả điện di PCR (kết quả dương tính nếu như sản phẩm điện di có kích thước băng tương ứng với các kiểu tổ hợp của tổ hợp gen BCR-ABL1) (Bảng 1).

Bảng 1: Danh sách các mồi dùng cho phản ứng multiplex RT-PCR và các sản phẩm PCR tương ứng

Mồi xuôi	Mồi ngược	Các kiểu tổ hợp và kích thước sản phẩm PCR
Qmulti-BCR-F1	Qmulti-ABL-R	b3a2 627 bp b2a2 552 bp b2a3 378 bp b1a1 580 bp e1a2 429 bp c3a2 1167bp e1a3 255bp
Qmulti-BCR-F2		

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

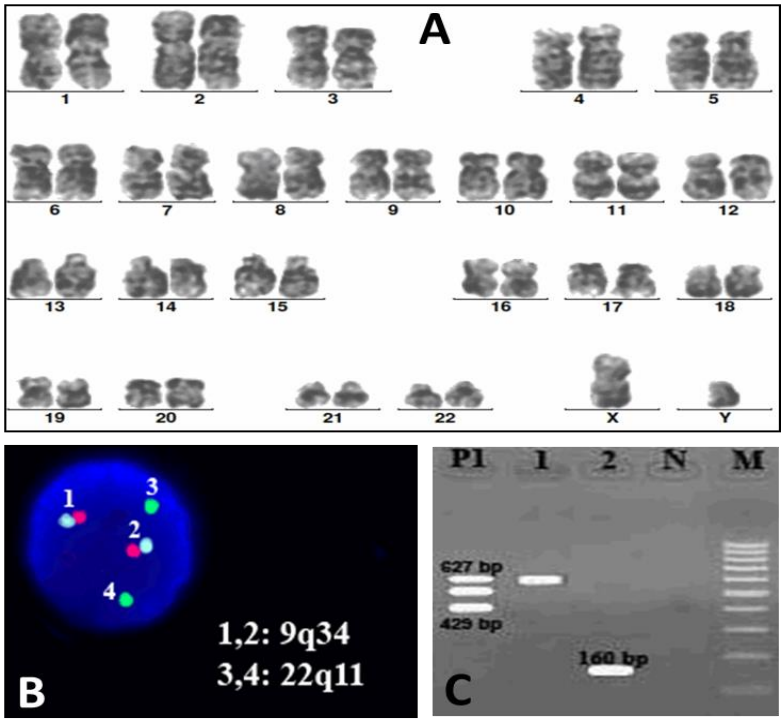
Kết quả khảo sát trên 247 NB CML được thực hiện đồng thời 3 xét nghiệm NST đồ, FISH và RT-PCR có 3 NB (1,21%) mang NST Ph thể ẩn. Cụ thể, 3 trường hợp này không phát hiện NST Ph bằng NST đồ hoặc FISH nhưng RT-PCR xác định có tổ hợp gen BCR-ABL1 (NB CML016, 17 và 247). Trong đó, 2 trường hợp không phát hiện NST Ph bằng NST đồ nhưng phát hiện được bằng FISH và RT-PCR xác định có tổ hợp gen BCR-ABL1 (NB CML017 và 247); và 1 trường hợp không phát hiện NST Ph bằng cả NST đồ và FISH nhưng RT-PCR thì xác định có tổ hợp gen BCR-ABL1 (NB CML016) (Bảng 2).

Bảng 2: Kết hợp 3 kỹ thuật NST đồ, FISH và RT-PCR giúp xác định các trường hợp NB có NST Ph thể ẩn.

	NST Ph		Tổ hợp gen BCR-ABL1
	NST đồ	FISH	RT-PCR
CML016	-	-	+
CML017	-	+	+
CML247	-	+	+

Người bệnh CML016

Kết quả NST đồ là 46,XY[20]. Như vậy, dựa trên kết quả nhuộm băng G và phân tích trên 20 bộ NST thì không phát hiện chuyển vị t(9;22)(q34;q11) hay NST Ph (Hình 3A). Tương tự, kết quả FISH cũng không phát hiện chuyển vị t(9;22)(q34;q11) hay NST Ph (phân tích 200 tế bào) (Hình 3B). Tuy nhiên, kết quả RT-PCR lại xác định có sự biểu hiện của tổ hợp gen BCR-ABL1 kiểu tổ hợp b3a2 (Hình 3C).

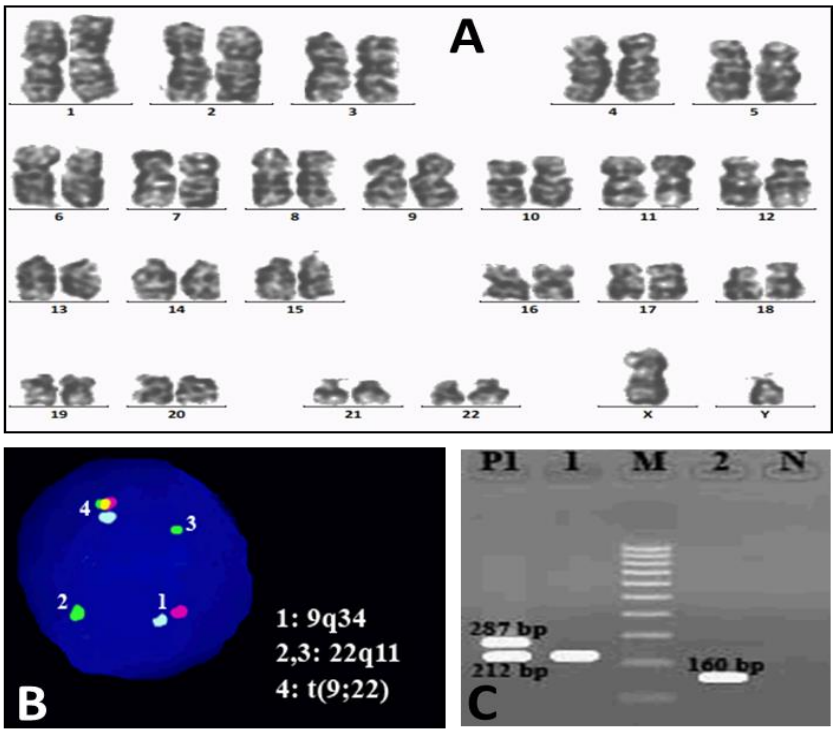


***Hình 3**: Kết quả khảo sát chuyển vị t(9;22)(q34;q11) và tổ hợp gen BCR-ABL1 của NB CML016 bằng 3 kỹ thuật NST đồ (A), FISH (B) và RT-PCR (C)*

***A:** 46,XY[20]; **B:** Không phát hiện chuyển vị t(9;22)(q34;q11), với kiểu tín hiệu là 2 xanh lá của NST 22q11 và 2 đỏ/xanh dương của NST 9q34; **C:** Biểu hiện Major BCR-ABL1 kiểu b3a2, kích thước băng là 627 bp (P1: Chứng dương BCR-ABL1, 1: Người bệnh (khảo sát BCR-ABL1), 2: Người bệnh (khảo sát ABL), N: Chứng âm (nước), M: Thang chuẩn 100 bp)*

Người bệnh CML017

Kết quả NST đồ là 46,XY[20]. Như vậy, dựa trên kết quả nhuộm băng G và phân tích trên 20 bộ NST thì không phát hiện chuyển vị t(9;22)(q34;q11) hay NST Ph (Hình 4A). Tuy nhiên, kết quả FISH phát hiện 99% tế bào có chuyển vị t(9;22)(q34;q11) với kiểu tín hiệu quan sát được là 1 tín hiệu NST 9q34, 2 tín hiệu NST 22q11, 1 tín hiệu tổ hợp giữa NST 9 và 22 trên NST 9 (phân tích 200 tế bào) (Hình 4B). Phù hợp với kết quả FISH, RT-PCR cũng xác định có sự biểu hiện của tổ hợp gen BCR-ABL1 kiểu tổ hợp b2a2 (Hình 4C).

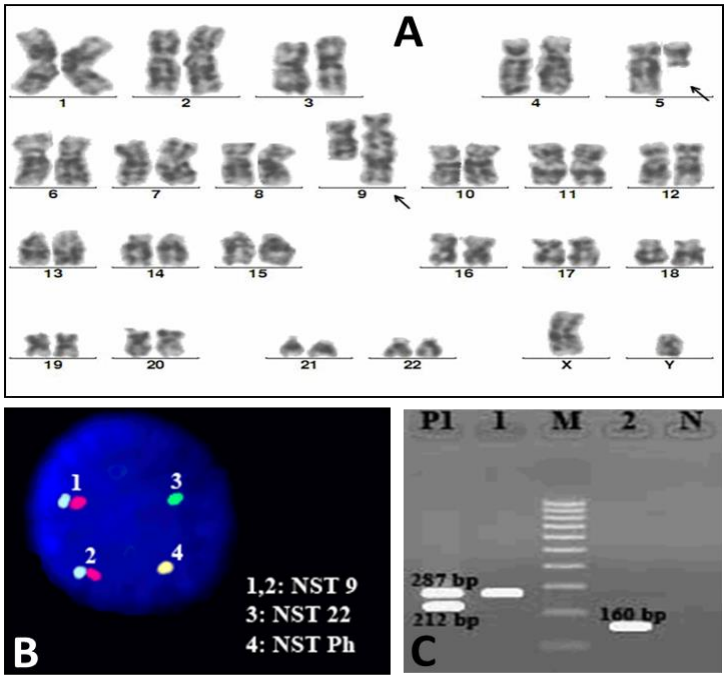


***Hình 4**: Kết quả khảo sát chuyển vị t(9;22)(q34;q11) và tổ hợp gen BCR-ABL1 của NB CML017 bằng 3 kỹ thuật NST đồ (A), FISH (B) và RT-PCR (C)*

***A:** 46,XY[20]; **B:** Tế bào có chuyển vị t(9;22)(q34;q11) với kiểu tín hiệu là 1 đỏ/xanh dương của NST 9q34, 2 xanh lá của NST 22q11, 1 vàng/xanh dương của chuyển vị t(9;22) trên der(9); **C:** Biểu hiện Major BCR-ABL1 kiểu b2a2, kích thước băng là 212 bp (P1: Chứng dương BCR-ABL1, 1: Người bệnh (khảo sát BCR-ABL1), 2: Người bệnh (khảo sát ABL), N: Chứng âm (nước), M: Thang chuẩn 100 bp)*

Người bệnh CML247

Kết quả NST đồ là 46,XY,t(5;9)(q12;q34)[20]. Như vậy, dựa trên kết quả nhuộm băng G và phân tích trên 20 bộ NST thì không phát hiện chuyển vị t(9;22)(q34;q11) hay NST Ph nhưng có chuyển vị t(5;9)(q12;q34) (Hình 5A). Tuy nhiên, kết quả FISH phát hiện 98,5% tế bào có chuyển vị t(9;22)(q34;q11) kèm mất đoạn gen BCR trên der(9) (phân tích 200 tế bào) (Hình 5B). Tương tự như vậy, kết quả RT-PCR cũng xác định có sự biểu hiện của tổ hợp gen BCR-ABL1 kiểu tổ hợp b3a2 (Hình 5C).



***Hình 5**: Kết quả khảo sát chuyển vị t(9;22)(q34;q11) và tổ hợp gen BCR-ABL1 của NB CML247 bằng 3 kỹ thuật NST đồ (A), FISH (B) và RT-PCR (C)*
***A:** 46,XY,t(5;9)(q12;q34)[20]; **B:** Tế bào có chuyển vị t(9;22)(q34;q11) kèm mất đoạn gen BCR trên der(9) với kiểu tín hiệu là 2 đỏ/xanh dương của NST 9q34, 1 xanh lá của NST 22q11, 1 vàng của NST Ph; **C:** Biểu hiện Major BCR-ABL1 kiểu b3a2, kích thước băng là 287 bp (P1: Chứng dương BCR-ABL1, 1: Người bệnh (khảo sát BCR-ABL1), 2: Người bệnh (khảo sát ABL), N: Chứng âm (nước), M: Thang chuẩn 100 bp)*

IV. BÀN LUẬN

Kết quả khảo sát 247 NB CML thì có 3 NB (1,21%) mang NST Ph thể ẩn. Cả 3 trường hợp này đều không phát hiện NST Ph bằng kỹ thuật NST đồ. Trong đó, 2 trường hợp NST Ph và tổ hợp gen BCR-ABL1 được phát hiện bằng kỹ thuật FISH và RT-PCR, 1 trường hợp tổ hợp gen BCR-ABL1 được phát hiện bằng kỹ thuật RT-PCR. Như vậy, việc sử dụng kết hợp kỹ thuật RT-PCR giúp xác định các trường hợp NB có NST Ph thể ẩn mà nếu chỉ sử dụng NST đồ hoặc FISH thì sẽ bỏ sót các trường hợp này. Tỷ lệ NB CML mang NST Ph thể ẩn trong một số nghiên cứu khác là khoảng 1-3% [3, 9]. Như vậy, tỷ lệ NB CML mang NST Ph thể ẩn trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu khác trước đó.

Đối với trường hợp NB CML016 mang NST Ph thể ẩn với kết quả không phát hiện NST Ph bằng NST đồ và FISH nhưng xác định có tổ hợp gen BCR-ABL1 bằng RT-PCR. Kết quả này có thể giải thích là do sự thêm đoạn chứa toàn bộ hay một phần đoạn gen BCR trên NST 22q11 vào giữa gen ABL trên NST 9q34. Do kích thước của đoạn gen BCR rất nhỏ so với kích thước của NST nên không thể phát hiện được bằng kỹ thuật NST

đồ. Ngoài ra, trong kỹ thuật FISH do cách thiết kế đoạn dò trên NST 22q11 là ở 2 đầu của gen BCR nên nếu chỉ thêm đoạn gen BCR vào NST 9q34 thì FISH cũng không thể phát hiện được. Như vậy, với cách giải thích này thì tổ hợp gen BCR-ABL1 được xác định bởi kỹ thuật RT-PCR định vị trên NST 9q34 chứ không phải trên NST 22q11 như trong chuyển vị Ph chuẩn. Storlazzi CT và cs cũng đã báo cáo một trường hợp tương tự, là tổ hợp gen BCR-ABL1 được định vị trên NST 9q34 [7].

Đối với trường hợp NB CML017 mang NST Ph thể ẩn với kết quả không phát hiện NST Ph bằng NST đồ nhưng phát hiện được bằng FISH và xác định có tổ hợp gen BCR-ABL1 bằng RT-PCR. Theo kết quả FISH thì chuyển vị t(9;22) xảy ra trên NST 9q34. Vậy kết quả này cũng có thể giải thích là do sự thêm đoạn chứa gen BCR trên NST 22q11 vào giữa gen ABL trên NST 9q34 hoặc do sự chuyển vị 2 lần giữa NST 9 và 22 và tổ hợp gen BCR-ABL1 cũng nằm trên NST 9q34. Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu trước đó, phát hiện NST thể ẩn với kiểu tín hiệu FISH là 1 đỏ/xanh dương của NST 9q34, 2 xanh lá của NST 22q11, 1 vàng/xanh dương của chuyển vị t(9;22) trên NST 9q34 [5, 6].

Đối với trường hợp NB CML247 mang NST Ph thể ẩn với kết quả không phát hiện NST Ph bằng NST đồ nhưng phát hiện được bằng FISH và xác định có tổ hợp gen BCR-ABL1 bằng RT-PCR. Theo kết quả FISH thì chuyển vị t(9;22) xảy ra trên NST 22q11 (NST Ph) và kèm mất đoạn gen BCR trên NST 9q34 (đây là mất đoạn nhỏ nên sẽ không thể phát hiện được bằng NST đồ). Vậy kết quả này cũng có thể giải thích là do sự thêm đoạn chứa gen ABL trên NST 9q34 vào giữa gen BCR trên NST 22q11 hoặc do sự chuyển vị 2 lần giữa NST 9 và 22 và tổ hợp gen BCR-ABL1 nằm trên NST 22q11. Kết quả này phù hợp nghiên cứu trước đó của Haigh S và cs, phát hiện NST thể ẩn trên 3 trường hợp NB CML với kiểu tín hiệu FISH là 2 đỏ/xanh dương của NST 9q34, 1 xanh lá của NST 22q11, 1 vàng của NST Ph [6]. Ngoài ra, do kết quả NST đồ phát hiện có chuyển vị t(5;9)(q12;q34) nên cũng có thể xảy ra chuyển vị phức tạp giữa NST 9, 22 và 5. Bennour A và cs cũng đã báo cáo một trường hợp CML mang NST Ph thể ẩn với kết quả NST đồ có chuyển vị t(3;9)(p14;q34) và đưa ra giả thuyết về cơ chế chuyển vị giữa 3 NST 9, 22 và 3 gồm 2 bước [10]. Trong một nghiên cứu trên 674 NB CML tại Viện Huyết học – Truyền máu TW tác giả Trần Công Hoàng và cs cũng đã phát hiện có sự chuyển vị giữa NST 9, 22 và NST khác, cho thấy sự đa dạng và phức tạp trong cơ chế hình thành NST Ph trên NB CML [11]. Như vậy, với trường hợp của NB CML247 có thể có 3 cách giải thích về cơ chế hình thành NST Ph thể ẩn.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, với việc kết hợp 3 kỹ thuật NST đồ, FISH và RT-PCR để khảo sát NST Ph và tổ hợp gen BCR-ABL1 trên 247 NB CML, chúng tôi phát hiện có 3 trường hợp (1,21%) có NST thể ẩn. Nếu sử dụng kỹ thuật NST đồ hoặc FISH thì xác định được NST Ph chuẩn và các bất thường khác nhưng có thể bỏ sót các trường hợp NB mang NST thể ẩn mà chỉ có thể được phát hiện bằng RT-PCR. Kết quả này cho thấy

tầm quan trọng của kỹ thuật RT-PCR và sự cần thiết phải thực hiện RT-PCR lúc chẩn đoán để giúp không bỏ sót các trường hợp NST Ph thể ẩn trên NB CML.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Salesse S and Verfaillie CM. BCR-ABL1:** from molecular mechanisms of leukemia induction to treatment of chronic myelogenous leukemia. Oncogene, 2002. **21**(56): 8547-59.
2. **Bolufer P, et al.** Rapid quantitative detection of BCR-ABL1 transcripts in chronic myeloid leukemia patients by real-time reverse transcriptase polymerase-chain reaction using fluorescently labeled probes. Haematologica, 2000. **85**(12): 1248-54.
3. **Seong D, et al.** Analysis of Philadelphia chromosome-negative BCR-ABL1-positive chronic myelogenous leukemia by hypermetaphase fluorescence in situ hybridization. Ann Oncol, 1999. **10**(8): 955-9.
4. **Marzocchi G, et al.** Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. Blood, 2011. **117**(25): 6793-800.
5. **Bennour A, et al.** Molecular cytogenetic characterization of Philadelphia-negative rearrangements in chronic myeloid leukemia patients. J Cancer Res Clin Oncol, 2011. **137**(9): 1329-36.
6. **Haigh S, et al.** Fluorescence in situ hybridization characterization of diVerent cryptic BCR-ABL1 rearrangements in chronic myeloid leukemia. Cancer Genet Cytogenet, 2004. **155**:132–137.
7. **Storlazzi CT, e al.** Molecular cytogenetic characterization of a complex rearrangement involving chromosomes 9 and 22 in a case of Ph negative chronic myeloid leukemia. Cancer Genet Cytogenet, 2002. **136**:141–145.
8. **Tuszynski A, et al.** Detection and significance of BCR-ABL1 mRNA transcripts and fusion proteins in Philadelphia-positive adult acute lymphoblastic leukemia. Leukemia, 1993. 7(10): 1504-8.
9. **Acar K, et al.** A chronic myeloid leukemia case with a variant translocation t(11;22)(q23;q11.2): masked Philadelphia or simple variant translocation? Pan Afr Med J, 2018. **30**: 161.
10. **Bennour A, et al.** A masked BCR-ABL1 rearrangement in a case of chronic myeloid leukemia with translocation t(3;9)(p14;q34). Cancer Genet Cytogenet, 2008. **181**(1): 72-4.
11. **Trần Công Hoàng, Nguyễn Thị Hồng Vân, Kim Thị Ngọc Vân, Nguyễn Hà Thanh, Lê Quang Tường, Dương Quốc Chính, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Anh Trí.** Nghiên cứu các biến thể Philadelphia gặp ở bệnh nhân lơxêmi kinh dòng bạch cầu hạt tại Viện Huyết học – Truyền máu TW. Y học Việt Nam, 2016. 446: 620-626.

NGHIÊN CỨU TỶ LỆ CỦA MỘT SỐ BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN TRONG BỆNH LÝ LƠXÊMI KINH DÒNG LYMPHO TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW TỪ THÁNG 6/2015 ĐẾN 6/2020

Trần Công Hoàng, Kim Thị Ngọc Vân, Nguyễn Thị Hồng Vân, Vũ Quang Hưng, Nguyễn Hà Thanh, Bạch Quốc Khánh, Dương Quốc Chính.(*)

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tỷ lệ một số bất thường di truyền ở các bệnh nhân lơxêmi kinh dòng lympho của các bất thường này trong bệnh lý lơxêmi kinh dòng lympho tại Viện Huyết học – Truyền máu TW. **Đối tượng**: 350 bệnh nhân lơxêmi kinh dòng lympho mới tại Viện Huyết học – Truyền máu TW từ tháng 6/2015 đến 6/2020. **Phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả**: Phát hiện được 63,4% bệnh nhân mang bất thường di truyền. Tỷ lệ bất thường del(13q) là 39,1% và trisomy 12 là 20,6%, còn del(11q) và del(17p) cùng có tỷ lệ thấp hơn với tỷ lệ lần lượt là 10% và 9,7%. Bước đầu xếp loại nhóm nguy cơ cho bệnh nhân CLL tại Viện Huyết học – Truyền máu TW cho thấy nhóm nguy cơ trung bình là cao nhất, tương ứng với 52,3%. Nhóm nguy cơ thấp có tỷ lệ 26,6%. Nhóm nguy cơ cao và rất cao có tỷ lệ lần lượt là 8,3% và 12,8%.

Từ khóa: bất thường di truyền, lơxêmi kinh dòng lympho.

SUMMARY

FREQUENCY OF SOME GENETIC ABNORMALITIES IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Objective: Utilize cytogenetic techniques to assess the incidence of some specific cytogenetic abnormalities for chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients at Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Patients and Methods**: Cross-sectional descriptive, 350 patients of CLL at National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 6/2015 to 6/2020. **Results:** 63,4% of the patients had genetic abnormalities. Among them, the incidence of del(13q) and trisomy 12 was 39,1% and 20,6% for each group, del(11q) and del(17p) had the results with 10% and 9,7%. Initial applying Dohner's prognosis model for CLL patients at National Institute of Hematology and Blood Transfusion showed the ratio of intermediate risk group was highest, with 52,3%. The low risk group was 26,6%. The high and very high risk group were 8,3% and 12,8%, respectively.

Key words: chromosomal abnormalities, chronic lymphocytic leukemia, FISH.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơxêmi kinh dòng lympho (Chronic Lymphocytic Leukemia - CLL) là bệnh lý tăng sinh lympho ác tính đặc trưng bởi sự tích lũy các tế bào lympho trưởng thành, kích thước nhỏ trong máu ngoại vi, tủy xương và hạch. Tỷ lệ mắc lơxêmi kinh dòng lympho dao động từ < 1 đến 5,5/100.000 người trên toàn Thế giới, chiếm 0,8% trong các bệnh ung thư và 30% của các bệnh lơxêmi. Bệnh

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Dương Quốc Chính
Email: chinh.nihbtsmp@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 01/10/2020
Ngày duyệt bài: 12/10/2020

hay gặp ở người lớn tuổi, nam nhiều hơn nữ. Tiếp xúc lâu ngày với các hóa chất nông nghiệp, chất độc màu da cam và làm việc lâu dài trong môi trường điện từ trường cũng như nhiễm virus viêm gan C, Epstein-Barr virus có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh [1]. Năm 1970, Rai và nhiều tác giả mô tả bệnh cảnh lâm sàng của bệnh bao gồm thiếu máu, giảm tiểu cầu, đồng thời các tác giả cũng đưa ra một số thuốc có hiệu quả kéo dài lui bệnh và ứng dụng phương pháp ghép tủy [2].

Tỷ lệ bất thường di truyền trong bệnh CLL được phát hiện từ 60% - 80% với kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (fluorescence in situ hybridization – FISH) tùy vào vị trí địa lý và chủng tộc. Nhiều loại bất thường di truyền phát hiện ở bệnh lơxêmi kinh dòng lympho đã được phát hiện và nghiên cứu. Tuy nhiên, có bốn bất thường chính trong lơ-xê-mi kinh dòng lympho có tỷ lệ gặp cao và liên quan đến tiên lượng bệnh là trisomy 12, del (13q14), del(11q), và del(17p) [3,4,5,6]. Năm 2000, Dohner và cộng sự đã công bố mô hình tiên lượng cho bệnh nhân CLL sử dụng các bất thường này chia thành bốn nhóm: tiên lượng tốt, tiên lượng trung bình, tiên lượng xấu và rất xấu. Đến nay, giá trị tiên lượng của mô hình này đã được kiểm chứng bởi một số nhóm nghiên cứu uy tín và ngày càng được áp dụng rộng rãi trên thế giới [6].

Tại Việt Nam, có rất ít công bố kết quả nghiên cứu sử dụng các kỹ thuật FISH với cỡ mẫu đủ lớn cho nhóm bệnh nhân CLL. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu khảo sát tỷ lệ các bất thường di truyền ở các bệnh nhân lơxêmi kinh dòng lympho trong bệnh lý lơ xê mi kinh dòng lympho tại Viện Huyết học – Truyền máu TW.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: 350 bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng lympho mới có thực hiện xét nghiệm FISH tại khoa Di truyền và Sinh học phân tử, Viện Huyết học – Truyền máu TW từ tháng 06/2015 đến tháng 06/2020.

2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.
- Bệnh phẩm nghiên cứu: 2 ml dịch hút tủy xương đựng trong ống chống đông Sodium – Heparin.
- Kỹ thuật thực hiện:

+ Tách tế bào đơn nhân bằng ficoll.

+ Thực hiện kỹ thuật FISH với các loại probe sau: MetaSystemXL ATM/TP53 và MetaSystem XL DLEU/LAMP/12cen.

+ Kết quả được phân tích bằng phần mềm ISIS của MetaSystem.

- Phân tích, xử lý số liệu trên phần mềm Microsoft Office Excel 2007.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Tỷ lệ giữa bệnh nhân nam và nữ

Bảng 1. Tỷ lệ bệnh nhân nam và nữ

Giới tính	Số bệnh nhân (n=350)	Tỷ lệ (%)
Nam	206	58,85%
Nữ	144	41,15%

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân nam mắc bệnh lơ xê mi kinh dòng lympho cao hơn bệnh nhân nữ, cụ thể tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm tới 58,85% còn bệnh nhân nữ chiếm 41,15%.

2. Tỷ lệ về độ tuổi của bệnh nhân

Bảng 2. Tỷ lệ độ tuổi của bệnh nhân

Độ tuổi	Số bệnh nhân (n=350)	Tỷ lệ (%)
>=50 tuổi	313	89,4%
20 - 50 tuổi	36	10,3%
<=20 tuổi	1	0,3%

Nhận xét: Đa số bệnh nhân mắc bệnh lơ xê mi kinh dòng lympho có độ tuổi từ 50 tuổi trở lên. Tỷ lệ bệnh nhân trên 50 tuổi chiếm tới 89,4%, còn tỷ lệ bệnh nhân có độ tuổi từ 20-50 tuổi chiếm 10,3%. Trong khi đó chỉ có 1 trường hợp dưới 20 tuổi chiếm 0,3%.

3. Tỷ lệ bệnh nhân phát hiện có bất thường di truyền

Bảng 3. Tỷ lệ bệnh nhân phát hiện có bất thường di truyền

	Số bệnh nhân (n=350)	Tỷ lệ
Có bất thường di truyền	222	63,4%
Không có bất thường di truyền	128	36,6%

Nhận xét: Sử dụng kỹ thuật FISH với 4 marker đặc hiệu đã phát hiện được 63,4% bệnh nhân CLL có bất thường di truyền và 36,6% bệnh nhân không có bất thường di truyền.

4. Đặc điểm các bất thường phát hiện bằng kỹ thuật FISH

4.1. Tỷ lệ các bất thường phát hiện bằng kỹ thuật FISH

Bảng 4. Tỷ lệ các bất thường cụ thể được phát hiện bằng kỹ thuật FISH

Bất thường di truyền	Số bệnh nhân (n=350)	Tỷ lệ (%)
Del(13q)	137	39,1%
Trisomy 12	72	20,6%
Del(11q)	35	10,0%
Del(17p)	34	9,7%

Nhận xét: Tỷ lệ bất thường del(13q) là cao nhất, chiếm 39,1%. Tỷ lệ bất thường của trisomy 12 và del(11q) lần lượt chiếm 20,6% và 10%. Bất thường del(17p) có tỷ lệ thấp nhất, chiếm 9,7%.

4.2. Đặc điểm các bất thường phát hiện bằng kỹ thuật FISH:

Bảng 5. Đặc điểm các bất thường di truyền phát hiện bằng kỹ thuật FISH:

Kiểu bất thường	del(17p)	del(11q)	del(13q)	Trisomy 12	n(%)
Bất thường đơn độc	+	-	-	-	**15(4,3%)**
	-	+	-	-	**10(2,9%)**
	-	-	+	-	**93(26,6%)**
	-	-	-	+	**55(15,7%)**
Bất thường phối hợp	+	+	-	-	**1(0,3%)**
	+	-	+	-	**10(2,9%)**
	+	-	-	+	**2(0,6%)**
	+	+	+	-	**3(0,9%)**
	+	+	-	+	**0(0%)**

	+	-	+	+	**2(0,6)**
	+	+	+	+	**1(0,3%)**
	-	+	+	-	**17(4,9%)**
	-	+	-	+	**2(0,6%)**
	-	+	+	+	**1(0,3%)**
	-	-	+	+	**10(2,9%)**

Nhận xét: 173 bệnh nhân mang bất thường di truyền đơn độc chiếm tỷ lệ 49,4%. Về bất thường di truyền phối hợp, tỷ lệ bất thường del(13q) phối hợp với del(11q) chiếm tỷ lệ cao nhất 4,9%. Tỷ lệ del (13q) phối hợp trisomy 12 và del(13q) phối hợp del(17p) đều chiếm 2,9%. Tỷ lệ trisomy 12 phối hợp del(17p) và trisomy12 phối hợp del(11q) chiếm tỷ lệ 0,6%. Tỷ lệ 3 bất thường di truyền phối hợp với nhau chiếm 0,6% và 0,3%. Duy nhất một bệnh nhân có tổ hợp bốn bất thường di truyền phối hợp với nhau.

5. Xếp loại tiên lượng bệnh nhân CLL dựa vào kỹ thuật FISH tại Viện Huyết học Truyền máu TW

Bảng 6. Xếp loại nhóm nguy cơ bệnh nhân CLL

Nhóm nguy cơ	Số bệnh nhân (n=350)	Tỷ lệ (%)
Thấp	93	26,6%
Trung bình	183	52,3%
Cao	29	8,3%
Rất cao	45	12,8%

Nhận xét: Tỷ lệ nhóm nguy cơ trung bình là cao nhất, tương ứng với 52,3%. Nhóm nguy cơ thấp có tỷ lệ 26,6%. Nhóm nguy cơ cao và rất cao có tỷ lệ lần lượt là 8,3% và 12,8%.

IV. BÀN LUẬN

Theo các nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ mắc bệnh CLL ở Anh và Mỹ là 4.2/100000/năm. Tỷ lệ này tăng theo tuổi, ở nam cao hơn ở nữ (1.7:1) và người da trắng cao hơn các nhóm chủng tộc khác. Tuổi trung bình là từ 67 đến 72 tuổi, 11% bệnh nhân đã được chẩn đoán dưới 50 tuổi [3,4]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ nam cao hơn nữ (1,43:1), tuổi trung bình là 63, trong đó có 10,3 % bệnh nhân dưới 50 tuổi.

Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) có thể phát hiện những bất thường đặc hiệu về nhiễm sắc thể trong các nhân tế bào không phân chia một cách dễ dàng. Sử dụng kỹ thuật FISH phối hợp với kỹ thuật công thức nhiễm sắc thể có thể phát hiện các bất thường lên đến 80% ở các ca bệnh CLL bằng các đầu dò đặc hiệu. Trong số đó mất đoạn của 11q, 13q, 17p, và trisomy 12 có tỷ lệ gặp cao và có giá trị tiên lượng, đóng một vai trò quan trọng với bệnh lý CLL [5,6,7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy với kỹ thuật FISH để phát hiện chỉ riêng 4 loại tổn thương này đã phát hiện được 63,4% bệnh nhân CLL có bất thường di truyền. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu ở Trung Quốc (67,8%), Mỹ (68,6%), Ả rập Xê út (70%) [7.8,9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bất thường del(13q) là cao nhất, chiếm 39,1% trên tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Tiếp theo đó, tỷ lệ của các bất thường trisomy 12, del(11q) và del(17p) tương ứng là 20,6%, 10% và 9,7%. Kết quả của chúng tôi tương

đồng với nghiên cứu ở Trung Quốc và có sự khác biệt với nghiên cứu ở Mỹ và Ả rập Xê út và được thể hiện ở bảng 6 [7,8,9]. Điều này có thể giải thích là do sự khác biệt giữa các chủng tộc và vị trí địa lý trên thế giới [9].

Bảng 6. So sánh tỷ lệ bất thường với một số nghiên cứu trên thế giới:

Bất thường	**Nghiên cứu này (n=350) %**	**Hong X. Q. 2008 (n=143) %**	**Reddy K. S. 2005 (n=509) %**	**Rawas M. 2018 (n=147) %**
	Việt Nam	Trung Quốc	Mỹ	Ả rập Xê út
del(13q)	39,1	47,6%	45,8%	42,4%
del(17p)	9,7	12,6%	5,0%	9,2%
Trisomy 12	20,6	21,7%	20,3%	10,7%
del(11q)	10,0	11,9%	3,4%	36,6%

Trong số 350 bệnh nhân nghiên cứu có 173 bệnh nhân mang bất thường di truyền đơn độc chiếm tỷ lệ 49,4%. Về bất thường di truyền phối hợp có 49 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 14%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Isabel và cộng sự (2017) cho thấy có 15,4% số bệnh nhân nghiên cứu mang bất thường phối hợp [10].

Ở nhóm bất thường di truyền phối hợp, tỷ lệ bất thường del(13q) phối hợp với del(11q) chiếm tỷ lệ cao nhất 4,9%. Tỷ lệ del(13q) phối hợp trisomy 12 và del(13q) phối hợp del(17p) đều chiếm 2,9%. Tỷ lệ trisomy 12 phối hợp del(17p) và trisomy12 phối hợp del(11q) chiếm tỷ lệ 0,6%. Tỷ lệ 3 bất thường di truyền phối hợp với nhau chiếm 0,6% và 0,3%. Đặc biệt có một bệnh nhân có tổ hợp bốn bất thường di truyền phối hợp với nhau. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Isabel và cộng sự (2017) khi cho thấy bất thường del(13q) phối hợp với del(11q) chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp sau đó là del(13q) phối hợp trisomy 12 và del(13q) phối hợp del(17p) [10].

Có rất nhiều nhóm nghiên cứu đã đưa ra những mô hình tiên lượng cho bệnh nhân CLL. Trong số đó, mô hình tiên lượng của Dohner được công bố vào năm 2000 dựa vào bất thường di truyền và chia bệnh nhân CLL thành bốn nhóm tiên lượng: nhóm tiên lượng tốt là những bệnh nhân có bất thường del(13q) đơn độc (thời gian sống thêm trung bình là 133 tháng), nhóm tiên lượng trung bình bao gồm những bệnh nhân có bất thường trisomy 12 đơn độc và những bệnh nhân không phát hiện có bất thường di truyền (thời gian sống thêm trung bình là 114 tháng), nhóm tiên lượng xấu là những bệnh nhân có bất thường del(11q) đơn độc và bệnh nhân có hai bất thường di truyền không bao gồm del(17p) (thời gian sống thêm trung bình là 72 tháng), nhóm tiên lượng rất xấu là những bệnh nhân có bất thường del(17p) đơn độc và bệnh nhân có từ 3 tổn thương trở lên (thời gian sống thêm trung bình là 32 tháng) [5,6]. Từ kết quả thu được, nhóm nghiên cứu đã xếp loại tiên lượng bệnh nhân CLL tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương thành bốn nhóm nguy cơ với tỷ lệ nhóm nguy cơ trung bình là cao nhất, tương ứng với 52,3%. Nhóm nguy cơ thấp có tỷ lệ

26,6%. Nhóm nguy cơ cao và rất cao có tỷ lệ lần lượt là 8,3% và 12,8%. Đây là cơ sở để hỗ trợ các bác sỹ lâm sàng tiên lượng, lựa chọn phác đồ và theo dõi điều trị cho bệnh nhân tại Viện.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này, chúng tôi đã sử dụng kỹ thuật FISH phát hiện được có 63,4% bệnh nhân CLL tại Viện Huyết học – Truyền máu TW có bất thường di truyền. Tỷ lệ bất thường del(13q) và trisomy 12 lần lượt là 39,1% và 20,6%, còn del(11q) và del(17p) cùng có tỷ lệ thấp hơn lần lượt với 10% và 9,7%. Bước đầu xếp loại nhóm nguy cơ cho bệnh nhân CLL tại Viện Huyết học – Truyền máu TW cho thấy nhóm nguy cơ trung bình là cao nhất, tương ứng với 52,3%. Nhóm nguy cơ thấp có tỷ lệ 26,6%. Nhóm nguy cơ cao và rất cao có tỷ lệ lần lượt là 8,3% và 12,8%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Molica S. et al (2006).** Sex differences in incidence and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients. Leuk Lymphoma, vol. 47, pp. 1477-1480.
2. **Watson L. et al (2008).** Disease burden of chronic lymphocytic leukemia within the European Union, Eur J Haematol, vol.81, pp. 253-258.
3. **Chadi N. et al (2015).** Predicting Prognosis in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Contemporary Era, JAMA Oncology, pp. 1-10.
4. **Anthony M. et al (2018),** Prognosis testing patterns and outcomes of Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Stratified by fluorescence in situ hybridization/cytogenetics: A real-world Clinical Experience in the Connect CLL Registry, Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, vol. 18, no.2, pp. 114 - 124.
5. **Amel S. et al. (2019).** Cytogenetic landscape in 1012 newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia, European Journal of Hematology, vol. 01, pp. 01 - 07.
6. **Daniel L. et al. (2016).** The Dohner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): the CLL Research Consortium experience , Bristish Journal of Hematology, vol. 173, pp. 105 – 113.
7. **Hong X. Q. et al. (2008).** Cytogenetic characterisation in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia: A prospective, multicenter study on 143 case analysed with interphase fluorescence in situ hybridisation, Leukemia & Lymphoma, vol. 49, no. 10, p. 1887-1892.
8. **Reddy K. S. et al. (2005).** Chronic lymphocytic leukaemia profiled for prognosis using a fluorescence in situ hybridisation panel, Bristish Journal of Hematology, vol. 132, pp. 705 - 722.
9. **Rawas W. M. et al. (2018).** B-cell chronic lymphocytic leukaemia fluorescence in situ hybridisation panel findings at Tertiary Care Hospital in Saudi Arabia, Journal of Applied Hematology, vol. 9, no. 3, pp. 81–84.
10. **Isabel M. et al. (2017).** Characterizing patients with multiple chromosomal aberrations detected by FISH in chronic lymphocytic leukemia, Leukemia & Lymphoma, http://doi.org/10.1080/104281194.2017.1349901.

CÁC ĐẶC TÍNH CỦA PCR KỸ THUẬT SỐ DÙNG TRONG ĐỊNH LƯỢNG BCR/ABL

Châu Thúy Hà*, Nguyễn Trần Nam An*, Nguyễn Quốc Dũng*, Phù Chí Dũng*, Nguyễn Tấn Bỉnh, Phan Thị Xinh*****

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát các đặc tính kỹ thuật của PCR kỹ thuật số.

Đối tượng: Mẫu chứng dương các mức nồng độ BCR/ABL khác nhau để khảo sát độ lặp lại. Mẫu chuẩn của WHO được dùng để khảo sát độ đúng của xét nghiệm. Mẫu pha loãng tế bào K562 để khảo sát giới hạn phát hiện và khoảng tuyến tính.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca, tiến cứu.

Kết quả: Độ biến thiên của dPCR khi thực hiện lặp lại các mức chứng dương từ 3,773 đến 25%. Hệ số tương quan giữa kết quả BCR-ABL/ABL % (IS) của chúng tôi so với kết quả tham chiếu là R^2 = 0,9962. Giới hạn phát hiện của dPCR là 10^{-6} đối với dòng tế bào K562 pha loãng, khoảng tuyến tính từ 10^{-2} đến 10^{-6}.

Kết luận: PCR kỹ thuật số mang những ưu điểm: kết quả có độ chính xác cao, giới hạn phát hiện tế bào ung thư ở mức thấp. Với những ưu điểm này, dPCR có thể là phương tiện hữu ích giúp bác sĩ lâm sàng lựa chọn ứng viên đáp ứng sâu ổn định để tiến tới ngưng thuốc cho người bệnh.

Từ khóa: Bạch cầu mạn dòng tủy, PCR kỹ thuật số.

**Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học*
***Sở Y tế TPHCM, Đại Học Y dược TPHCM*
****Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học, Đại Học Y dược TPHCM*
Chịu trách nhiệm chính: Châu Thúy Hà
Email: drthuyha@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 27/9/2020

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF DIGITAL PCR USED IN QUANTITATING BCR/ABL

Objectives: To investigate the technical characteristics of digital PCR.

Subjects: The different BCR/ABL copy levels of positive control samples were used to investigate repeatability. WHO standard samples were used to evaluate the accuracy. K562 cell line diluted samples were used for determination of limited detection and linear range.

Method: Case series.

Results: The variability of dPCR results which quantify repeatly positive control levels were from 3,773 to 25%. The correlation coefficient of our BCR-ABL / ABL% (IS) results in comparision with the reference resulst was R^2 = 0.9962. The limited detection was 10^{-6} when we used the diluting K562 cell line with the linear range of 10^{-2} to 10^{-6}.

Conclusion: Digital PCR has the advantages: high accuracy, detection of cancer cell clone at low level. With these advantages, dPCR can be a useful device to help clinicians in selecting candidates who have stable deep response for discontinuing TKI treatment.

Key word: chronic myeloid leukemia, digital PCR.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT) là bệnh của tế bào gốc đa năng đặc trưng bởi thiếu máu, sự gia tăng quá mức bạch cầu hạt và các giai đoạn bạch cầu hạt không trưởng thành, bạch cầu ưa kiềm trong máu, thường

kèm theo tăng tiểu cầu và lách to. Các tế bào tạo máu chứa chuyển vị tương hỗ của hai nhiễm sắc thể (NST) 9 và 22 gặp trong hơn 90% người bệnh (NB), dẫn đến nhánh dài của một NST 22 bị ngắn lại gọi là NST Philadelphia (Ph) [1, 2]. Điều trị nhắm trúng đích vào cơ chế phân tử của sự tăng sinh và tiến triển của BCMDT, hay nói cách khác là ức chế hoạt tính BCR/ABL và làm giảm số lượng tế bào mang NST Ph là điều trị nền tảng của bệnh BCMDT [3]. Các thuốc ức chế tyrosine kinase BCR/ABL (TKI: tyrosine kinase inhibitor), giúp cải thiện dự hậu ngoạn mục trên NB BCMDT, đưa NB đạt các mức đáp ứng ngày càng sâu hơn. PCR định lượng đã trở thành công cụ quan trọng để theo dõi tổ hợp gen BCR/ABL tồn lưu sau điều trị TKI ở NB BCMDT. Từ năm 2015, Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học đã dùng kỹ thuật RQ PCR để định lượng BCR/ABL. RQ PCR là một kỹ thuật có độ nhạy và đặc hiệu cao. Tuy nhiên, kỹ thuật này bộc lộ điểm hạn chế, khoảng 1/3 NB khảo sát bằng RQ PCR chỉ cho phép đánh giá đến $MR^{4,0}$. Nghiên cứu theo dõi trên các NB BCMDT ngưng thuốc cho thấy một số NB đạt lui bệnh kéo dài trong khi đó nhiều NB khác thì tái phát. Điều này cho thấy giới hạn phát hiện của kỹ thuật RQ PCR này không đủ để phân nhóm đáp ứng sâu ở NB. Hơn nữa, sự ra đời của các thuốc TKI thế hệ 2 giúp nhiều NB đạt đáp ứng sâu về sinh học phân tử hơn. Do đó, việc cải thiện giới hạn phát hiện của kỹ thuật định lượng là thực sự cần thiết để giúp bác sĩ lâm sàng lựa chọn ứng viên có thể ngưng thuốc ức chế tyrosine kinase mà nguy cơ tái phát thấp. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy PCR kỹ thuật số (dPCR) có độ chính xác cao, có thể đánh giá số bản sao với giá trị tuyệt đối mà không cần dựa vào đường chuẩn. Do đó chúng tôi triển khai thực hiện so sánh các đặc tính kỹ thuật của dPCR để tìm điểm ưu thế của kỹ thuật này trong theo dõi NB BCMDT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Mẫu

- Các mẫu chứng dương để khảo sát độ lặp lại.
- Mẫu chuẩn của WHO được dùng để khảo sát độ đúng của xét nghiệm.
- Mẫu pha loãng tế bào K562 với tế bào HL60 theo bậc thang nồng độ BCR/ABL là 10^0, 10^{-1}, 10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6} dùng để khảo sát giới hạn phát hiện và khoảng tuyến tính.

Vật liệu

- QXDx BCR-ABL %IS Kit (Biorad)

Qui trình kỹ thuật dPCR

Mẫu được xử lí làm vỡ hồng cầu bằng dung dịch RBC lysis buffer, quay li tâm để thu cặn tế bào. Chia cặn tế bào thành từng ống nghiệm chứa $5x10^6$ tế bào. Lưu trữ các tế bào này trong dung dịch Trizol Reagent (Invitrogen, Mỹ). Tiếp theo, li trích RNA từ tế bào lưu trữ trong Trizol bằng cách xử lí với phenol – chloroform. Sau đó tổng hợp cDNA, tạo giọt, thực hiện PCR định lượng BCR/ABL với bộ hóa chất QXDX Kit (Biorad, Mỹ). Dùng kỹ thuật dòng chảy để phát hiện tín hiệu huỳnh quang phát ra trong từng giọt. Kết quả thu được là tỉ số BCR-ABL/ABL copies (Ratio). % IS và MR được tính theo công thức:

- % IS = Ratio x 100 x CF (CF được in trên kit)
- $MR = \log_{10}(100\%IS) - \log_{10}(\%IS)$

Cách tiến hành khảo sát các thông số kỹ thuật xét nghiệm dPCR

- Độ lặp lại: thực hiện thử nghiệm trên các mẫu thử đồng nhất, cùng phương pháp, cùng người thao tác, với độ biến thiên là tỉ lệ

của độ lệch chuẩn so với giá trị trung bình %CV = SD / mean x 100.

- Độ đúng: thực hiện thử nghiệm trên các mẫu chuẩn, so sánh kết quả với giá trị quy chiếu được chấp nhận.
- Giới hạn phát hiện: nghiên cứu giá trị nhỏ nhất của khoảng phát hiện của 1 phương pháp nhưng không cần định lượng nồng độ chính xác.
- Tính tuyến tính: nghiên cứu khoảng nồng độ thích hợp cho 1 phương pháp, diễn đạt bằng đường hồi qui và hệ số R.

- $\text{Độ nhạy} = \dfrac{\text{Số mẫu dương đúng}}{\text{Số mẫu dương đúng + Số mẫu âm giả}} \text{ X } 100$
- $\text{Độ đặc hiệu} = \dfrac{\text{Số mẫu âm đúng}}{\text{Số mẫu âm đúng + Số mẫu dương giả}} \text{ X } 100$

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Độ lặp lại

Độ lặp lại của kết quả định lượng BCR/ABL được xác nhận khi kết quả dPCR nằm trong khoảng tham chiếu của nhà sản xuất, độ biến thiên trong giới hạn cho phép theo mức đáp ứng về sinh học phân tử (SHPT) (bảng 1).

Bảng 1. Độ lệch chuẩn và độ biến thiên cho phép [4]

Mức MR	Độ biến thiên cho phép của tỉ lệ BCR-ABL/ABL % (IS)
< 3,5	≤ 50%
3,5 – 4,25	≤ 75%
> 4,25	≤ 100%

Chúng tôi thực hiện lặp lại 10 lần các mẫu dương tính các mức 10 – 50% (IS); 10% (IS); 0,1% (IS) và 0,001 – 0,1% (IS), 1 lần mỗi tuần trong 10 tuần. Kết quả tỉ lệ BCR-ABL/ABL % đạt được so sánh với khoảng giới hạn cho phép của nhà sản xuất như bảng 2.

Bảng 2. Độ lặp lại của kỹ thuật dPCR

Mức dương tính	Kết quả lặp lại			Khoảng tham chiếu
	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Độ biến thiên %	
10 – 50% (IS)	25,6	0,966	3,773	10 - 50
10% (IS)	10,76	0,965	8,968	5,73 – 18,1
0,1% (IS)	0,115	0,018	15,65	0,05 – 0,25
0,001 – 0,1% (IS)	0,033	0,006	25	0,001 – 0,1

Như vậy, các kết quả tỉ lệ BCR-ABL/ABL % đều nằm trong khoảng cho phép của nhà sản xuất, độ biến thiên nhỏ hơn hoặc bằng 25%.

Độ đúng

Chúng tôi thực hiện định lượng số bản sao BCR/ABL và ABL bằng kỹ thuật dPCR các mẫu mù của WHO và so sánh với kết quả của Trung tâm đánh giá ngoại kiểm Hoa Kì (NEQAS: External Quality Assessment Services). Độ đúng được xác nhận khi hệ số tương quan R > 0,98 [5]. Kết quả dPCR của chúng tôi đều phù hợp với ngoại kiểm, R^2 = 0,9962.

Giới hạn phát hiện

Chúng tôi sử dụng dòng tế bào K562 là tế bào thuần chủng của NB BCMDT mang đột biến BCR/ABL kiểu b3a2 và dòng tế bào HL60 là dòng tế bào bạch cầu cấp dòng tủy không có biểu hiện BCR/ABL. Nuôi cấy 2 dòng tế bào này trong môi trường RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute) đã bổ sung 10% FBS (Fetal Bovine Serum) và 1% Antibiotic. Khi tế bào mọc dày và khỏe mạnh, chúng tôi thu hoạch, đếm số tế bào bằng buồng đếm Neubauer. Lấy các thể tích thích hợp để pha loãng tế bào K562 với tế bào HL60 theo bậc thang nồng độ BCR/ABL là 10^0, 10^{-1}, 10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}, với tổng lượng tế bào trong mỗi tube là 10^7 tế bào/µL. Sau đó li trích RNA từ các hỗn dịch tế bào này, đo nồng độ RNA thu được, pha về nồng độ RNA mục tiêu 100 ng/µL. Giới hạn phát hiện được định nghĩa là giá trị nhỏ nhất khoảng phát hiện của một phương pháp nhưng không cần định lượng nồng độ chính xác. Nếu có từ 95% số lần khảo sát trở lên cho kết quả dương tính thì giới hạn phát hiện đó được xác nhận [6]. Kết quả chúng tôi thu được dPCR có khả năng khảo sát đến 10^{-6} khi pha loãng dòng tế bào K562 (bảng 3).

Bảng 3. Bảng kết quả định lượng BCR/ABL theo bậc thang nồng độ bằng dPCR

Mức pha loãng K562	Kết quả dương tính	Số bản sao BCR/ABL	Số bản sao ABL	BCR-ABL/ABL % (IS)
100% (10^0) pha loãng	2/2 lần khảo sát	94.550	131.830	82%
10% (10^{-1})	2/2 lần khảo sát	74.370	293.100	29%
1% (10^{-2})	2/2 lần khảo sát	29.830	202.700	17%
0,1% (10^{-3})	2/2 lần khảo sát	3.324	229.500	1,7%
0,01% (10^{-4})	2/2 lần khảo sát	360	275.500	0,15%
0,001% (10^{-5})	2/2 lần khảo sát	11	319.600	0,0039%
0,0001% (10^{-6})	2/2 lần khảo sát	3	181.200	0,0019%

Tính tuyến tính

Chúng tôi khảo sát mối quan hệ giữa kết quả định lượng BCR-ABL/ABL% (IS) với bậc thang nồng độ pha loãng K562:HL60. Kết quả định lượng BCR-ABL/ABL% (IS) bằng kỹ thuật dPCR tương quan với nồng độ tế bào K562 ở các mức pha loãng 10^{-2} đến 10^{-6}; R = 1; p = 0,0000; y = 17x. Ở mức 10^{-1} và 10^0, kết quả dPCR nằm ngoài khoảng tuyến tính. Như vậy, dPCR có khả năng theo dõi những mẫu còn tồn lưu thấp, phân nhóm chính xác các trường hợp đáp ứng sâu hơn về SHPT.

Độ nhạy và độ đặc hiệu

Chúng tôi thực hiện dPCR lặp lại 2 lần các mẫu các mẫu đã biết dương tính ở mức 10 – 50% (IS); 10% (IS); 0,1% (IS) và 0,001 – 0,1% (IS), mẫu tế bào K562 ở các mức pha loãng 10^0, 10^{-1}, 10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6} và các mẫu âm tính là tế bào HL60, 2 mẫu NB

mắc hội chứng tăng sinh tủy có BCR/ABL âm tính với kỹ thuật multiplex PCR, chứng âm. Kết quả thu được độ nhạy và độ đặc hiệu của dPCR là 100% (bảng 4).

Bảng 4. Bảng kết quả khảo sát độ nhạy, độ đặc hiệu của dPCR

Mẫu dương tính (n=22)				**Mẫu âm tính (n=10)**			
		Kết quả 1	**Kết quả 2**			**Kết quả 1**	**Kết quả 2**
Tế bào K562	10^0	+	+	Mẫu NB tăng sinh tủy BCR/ABL âm tính	HL60	-	-
	10^{-1}	+	+				
	10^{-2}	+	+		NB1	-	-
	10^{-3}	+	+				
	10^{-4}	+	+		NB2	-	-
	10^{-5}	+	+				
	10^{-6}	+	+		Chứng âm	-	-
Mẫu chứng dương	10 – 50% (IS)	+	+				
	10% (IS)	+	+		Nước	-	-
	0,1% (IS)	+	+				
	0,001 – 0,1% (IS)	+	+				

IV. BÀN LUẬN

Độ lặp lại

Kết quả độ biến thiên của dPCR khi lặp lại 4 mức chứng dương 10 – 50% (IS); 10% (IS); 0,1% (IS); 0,001 – 0,1% (IS) lần lượt là 3,773%; 8,968%; 15,65%; 25%. Do kỹ thuật dPCR ước tính số giọt dương theo phân phối Poisson, độ biến thiên của số bản sao BCR/ABL càng lớn khi số bản sao BCR/ABL càng nhỏ, đặc biệt là dưới 100, tương ứng với $MR^{3,0}$ trở lên khi khảo sát trên quần thể có 100.000 bản sao ABL. Điều đó giải thích vì sao trong nghiên cứu của chúng tôi, độ biến thiên tăng cao từ 15,65% khi lặp lại mức chứng dương 0,1% và khi lặp lại mức chứng dương 0,001 – 0,1% lên đến 25%. Dù vậy, độ biến thiên này ≤ 25% cho thấy kết quả dPCR đáng tin cậy. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu khác trên thế giới. Theo nghiên cứu của Maier và cộng sự, độ biến thiên của kết quả định lượng BCR-ABL/ABL % (IS) là 9% khi thực hiện dPCR ở 6 mức pha loãng 10 lần K562 từ 100.000 đến 1 bản sao. Cũng trong nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu đã khảo sát độ biến thiên khi lặp lại 16 lần mỗi mẫu cho 3 mẫu NB trên mỗi mức đáp ứng về SHPT $MR^{3,0}$, $MR^{4,0}$, $MR^{4,5}$, $MR^{5,0}$, $MR^{5,5}$, kết quả độ biến thiên lần lượt là 20%, 52%, 82%, 143%, và 288% [7]. Nghiên cứu của Hee-Jung Chung và cộng sự lặp lại dPCR định lượng mức chứng dương 10% (IS), giá trị trung bình là 9,4% (IS) với độ biến thiên 3% và mức chứng dương 0,1% (IS), giá trị trung bình 0,031% (IS) với độ biến thiên 9,3% [8]. Ngoài ra, một nghiên cứu khác nhận thấy rằng độ biến thiên của dPCR luôn thấp hơn RQ PCR ở mọi mức đánh giá, cho thấy kỹ thuật dPCR chính xác hơn, đặc biệt là ở mức $MR^{4,0}$ và $MR^{4,5}$ [9].

Độ đúng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 10 mẫu ngoại kiểm có các mức MR khác nhau từ $MR^{1,3}$ đến $MR^{4,9}$ đều cho kết quả phù hợp với NEQAS, độ tương quan $R^2 = 0,9962$, cho thấy độ chính xác của xét nghiệm. Hơn nữa, nhiều phòng xét nghiệm khác trên thế giới dùng dPCR cũng cho kết quả tương tự. Trong nghiên cứu của Alaxandra S. Whale và cộng sự, khảo sát kết quả định lượng thực hiện tại 21 phòng xét nghiệm với 6 mẫu mù cho thấy dPCR có độ tái lập cao, độ biến thiên giữa các phòng xét nghiệm <12%, có khả năng chính xác cho các mẫu < 1% [10].

Giới hạn phát hiện

Chúng tôi định lượng BCR/ABL các mẫu pha loãng tế bào K562 với HL60 theo bậc thang nồng độ từ 10^0 đến 10^{-6} bằng dPCR, chúng tôi không khảo sát mức pha loãng 10^{-7} (chỉ 1 tế bào K562 trong tổng số 10^7 tế bào có nhân) để đảm bảo sự chính xác của quá trình pha loãng. Giới hạn phát hiện của dPCR trong nghiên cứu của chúng tôi là 10^{-6} đối với dòng tế bào pha loãng. Giới hạn này không đồng nhất một số nghiên cứu khác trên thế giới. Nghiên cứu của Wang và cộng sự cũng cho thấy dPCR có khả năng phát hiện đến 10^{-6} đối với mẫu pha loãng từ dòng tế bào thuần chủng K562 [11]. Hyun-Gyung Goh và cộng sự nhận thấy dPCR có thể phát hiện đến mức pha loãng 10^{-7} từ dòng tế bào thuần chủng K562 [12]. Theo nghiên cứu của Franke và cộng sự, dPCR có thể phát hiện đến 1,96 bản sao BCR/ABL trên nền cDNA wild type có 100.000 bản sao ABL [13]. Lawrence và cộng sự ghi nhận giới hạn phát hiện của dPCR là 0,001% đối với mẫu chuẩn IS pha loãng và 0,0001% đối với mẫu NB [14]. Sự khác biệt về giới hạn phát hiện có thể do khác nhau về bộ kit sử dụng, độ tinh sạch của RNA thu được, tỉ lệ tế bào thuần chủng còn sống sau nhân dòng. Ngoài ra, nếu xét nghiệm được thực hiện đồng thời nhiều giếng cho mỗi mẫu, số bản sao phát hiện được là tổng các kết quả trong từng giếng, giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng sẽ tối ưu hơn [14]. Nhìn chung, dPCR có thể phát hiện đến mức $10^{-5} – 10^{-7}$.

Tính tuyến tính

Chúng tôi ghi nhận khoảng tuyến tính của dPCR là 10^{-2} đến 10^{-6}. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới. Nghiên cứu của Hee-Jung Chung và cộng sự cho thấy dPCR cho kết quả tuyến tính từ 0,032% (IS) đến 20% (IS), R = 0,996 [8]. Franke và cộng sự nhận thấy kết quả định lượng bằng dPCR tuyến tính ổn định khi pha loãng theo log10 cho tổ hợp gen BCR/ABL và gen ABL, $R^2 = 0,9997$ [13]. Lawrence và cộng sự cũng nhận thấy kết quả định lượng của dPCR tuyến tính khi pha loãng theo bậc thang nồng độ 10^0, 10^{-1}, 10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, và 10^{-5}, $R^2 = 0,999$ [14]. Maier và cộng sự pha loãng tế bào K562 6 mức10 lần từ 100.000 đến 1, kết quả cho thấy tuyến tính tốt cho cho tổ hợp gen BCR/ABL và gen ABL, $R^2 = 0,9962$ và 0,9999. Việc phát hiện BCR/ABL tuyến tính cao hơn khi số bản sao dưới 4.000 (mức pha loãng từ 2 đến 6). Ở nồng độ cao nhất, số bản sao BCR/ABL chỉ định lượng thực tế được là 18.000 thay vì 40.000 như tính toán. Điều này cho thấy phản ứng PCR bị ức chế khi nồng độ cao. Ở các mức pha loãng BCR/ABL từ 4.000 đến 1 bản sao trong mẫu có 4.000 bản sao ABL, tỉ lệ BCR-ABL/ABL cũng tuyến tính từ 10% đến 0,0025% tương ứng $MR^{4,5}$ [7].

Độ nhạy và độ đặc hiệu

Độ nhạy và độ đặc hiệu của dPCR trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới. Maier và cộng sự khảo sát độ nhạy của dPCR theo từng mức

đáp ứng về SHPT, mỗi mức tác giả dùng 3 mẫu lặp lại 16 lần. Kết quả độ nhạy là 100% ở $MR^{3,0}$ và $MR^{4,0}$, 92% ở $MR^{4,5}$, 54% ở $MR^{5,0}$. Độ đặc hiệu của dPCR là 95% [7]. Theo nghiên cứu của Franke và cộng sự, độ đặc hiệu của dPCR > 95% cho cả tổ hợp gen BCR/ABL và gen ABL [15].

V. KẾT LUẬN

Kỹ thuật dPCR có độ chính xác cao, ưu thế khi khảo sát các mẫu còn tồn lưu thấp, thể hiện bởi khoảng tính tuyến tính của dPCR từ 10^{-2} đến 10^{-6} và giới hạn phát hiện của dPCR là 10^{-6} khi pha loãng K562.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu thuộc đề tài cấp thành phố "Đánh giá đáp ứng sâu về sinh học phân tử trên bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy điều trị thuốc ức chế tyrosine kinase", được hỗ trợ kinh phí bởi Sở Khoa học Công nghệ TPHCM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Xinh, P.T.,** Sinh bệnh học phân tử của bệnh lý huyết học ác tính. 2017, TP Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản y học.
2. **Sanders, R., et al.,** Evaluation of Digital PCR for Absolute RNA Quantification. PLOS ONE, 2013. **8**(9): p. e75296.
3. **Jabbour, E., et al.,** Targeted therapy in chronic myeloid leukemia. Expert Review of Anticancer Therapy, 2008. **8**(1): p. 99-110.
4. **Brown, J.T., et al.,** Analytical Validation of a Highly Sensitive, Multiplexed Chronic Myeloid Leukemia Monitoring System Targeting BCR-ABL1 RNA. The Journal of Molecular Diagnostics, 2019. **21**(4): p. 718-733.
5. **Muller, M.C., et al.,** Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. Leukemia, 2009. **23**(11): p. 1957-63.
6. **Armbruster, D.A. and T. Pry, Limit of blank**, limit of detection and limit of quantitation. The Clinical biochemist. Reviews, 2008. **29 Suppl 1**(Suppl 1): p. S49-S52.
7. **Maier, J., et al.,** Optimized Digital Droplet PCR for BCR-ABL. The Journal of Molecular Diagnostics, 2019. **21**(1): p. 27-37.
8. **Chung, H.J., et al.,** Performance Evaluation of the QXDx BCR-ABL %IS Droplet Digital PCR Assay. Annals of laboratory medicine, 2020. **40**(1): p. 72-75.
9. **Fava, C., et al.,** A Comparison of Droplet Digital PCR and RT-qPCR for BCR-ABL1 Monitoring in Chronic Myeloid Leukemia. Blood, 2019. **134**(Supplement_1): p. 2092-2092.
10. **Whale, A.S., et al.,** An International Inter-Laboratory Digital PCR Study Demonstrates High Reproducibility for the Measurement of a Rare Sequence Variant. bioRxiv, 2016: p. 077917.
11. **Wang, W.-J., et al.,** Droplet digital PCR for BCR/ABL(P210) detection of chronic myeloid leukemia: A high sensitive method of the minimal residual disease and disease progression. European Journal of Haematology, 2018. **101**(3): p. 291-296.
12. **Goh, H.-G., et al.,** Sensitive quantitation of minimal residual disease in chronic myeloid leukemia using nanofluidic digital polymerase chain reaction assay. Leukemia & Lymphoma, 2011. **52**(5): p. 896-904.
13. **Franke, G.-N., et al.,** Comparison of Real-Time Quantitative PCR and Digital Droplet PCR for BCR-ABL1 Monitoring in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. The Journal of Molecular Diagnostics, 2020. **22**(1): p. 81-89.
14. **Jennings, L.J., et al.,** Detection and Quantification of BCR-ABL1 Fusion Transcripts by Droplet Digital PCR. The Journal of Molecular Diagnostics, 2014. **16**(2): p. 174-179.
15. **Franke, G.-N., et al.,** Increasing the Sensitivity of BCR-ABL Monitoring By Digital PCR By Reducing the Background Noise. Blood, 2016. **128**(22): p. 3085-3085.

NGHIÊN CỨU ĐỘT BIẾN GEN THIẾU ENZYME G6PD CỦA MỘT SỐ GIA ĐÌNH MIỀN BẮC VIỆT NAM

Ngô Thị Thảo*, Trần Vân Khánh**

TÓM TẮT

Thiếu G6PD là bệnh lý enzyme di truyền phổ biến nhất ở người, do đột biến gen G6PD. Đa số các trường hợp thiếu hụt G6PD không có triệu chứng nhưng khi tiếp xúc với các tác nhân oxy hóa có thể dẫn đến các cơn tan máu. Bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể giới tính X. Hiện nay đa phần phát hiện bệnh dựa trên xét nghiệm định lượng enzyme G6PD. Xác định được mức độ đột biến gen, phát hiện người lành mang gen và tư vấn di truyền là giải pháp hiệu quả nhất nhằm giúp ngăn ngừa và giảm tỉ lệ mắc bệnh. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đột biến gen G6PD ở một số gia đình khu vực miền Bắc Việt Nam cho ra các kết quả sau nhằm mục đích: Nhận định dạng di truyền của các đột biến gen G6PD. Với 7 cặp mồi, bằng kỹ thuật giải trình tự gen từ các thành viên trong 12 gia đình của trẻ thiếu G6PD, từ 8 tỉnh khu vực miền Bắc thuộc 5 dân tộc Kinh, Mường, Tày, Nùng, Thái, kết quả đột biến gen G6PD như sau: xác định 6 loại đột biến: Orissa (131 C>G), Valladolid (406 C>T), Viangchang (c.871G>A), Union (c.1360C>T), Canton (c.1376 G>T), Kaiping (c.1388 G>A), có 2 loại đột biến chưa từng được phát hiện ở Việt Nam là Orissa (131 C>G) và Valladolid (406 C>T). phát hiện 42 người bị đột biến trong đó 24 là dị hợp tử, 01 là đồng hợp tử, 17 là nam giới mang 1 alen đột biến; Dạng di truyền: 7 trường hợp mẹ truyền cho con gái, có 5 bố truyền cho con gái và 1 mẹ truyền cho con trai.

Keywords: đột biến gen G6PD, thiếu G6PD

SUMMARY

G6PD deficiency is the most common genetic enzyme disease in humans, caused by a gene mutation in the G6PD. The majority of cases of G6PD deficiency are asymptomatic but exposure to oxidizing agents can lead to hemolytic episodes. Genetic diseases recessive on the sex chromosome X. Currently, most of the detection of the disease is based on quantitative testing of enzyme G6PD. Determining the level of genetic mutations, detecting healthy carriers and genetic counseling are the most effective solutions to help prevent and reduce the incidence of disease. Studies in the North of Vietnam have discovered 8 types of mutations of the gene. There have been no studies on the whole genome sequencing of 13 exons of the G6PD gene, especially through patient families. In this study, using genetic sequencing technique from 12 families with 5 ethnic groups of Kinh, Muong, Tay, Nung, Thai gave the following results: 6 types of mutations: Orissa (131 C> G), Valladolid (406 C> T), Viangchang (c.871G> A), Union (c.1360C> T), Canton (c.1376G> T), Kaiping (c.1388G> A), there are 2 types that have never been played. Currently in Vietnam (Orissa, Valladolid, 42 people have been found with mutations, of which 24 are heterozygous, 01 are homozygous, 17 are homozygous; Genetic form: 7 cases passed by mother to daughter, 5 fathers passed to a daughter and 1 mother passed to the son.

Keywords: G6PD gene mutation, G6PD deficiency

**Trường ĐH Kỹ thuật Y tế Hải Dương*
***Trường Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Ngô Thị Thảo
Email: thaohhtmyhd@gmail.com
Ngày nhận bài: 21/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 21/9/2020
Ngày duyệt bài: 14/10/2020

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) là một enzym điều tiết quan trọng trong đường pentose phosphate (PPP) tạo ra nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) để duy trì một môi trường thích hợp trong tế bào tham gia vào quá trình chống lại các tác nhân oxy hóa, giúp bảo vệ màng hồng cầu được bền vững, bảo vệ cấu trúc hemoglobin, cấu trúc các enzyme có trong hồng cầu để duy trì sự sống cho tế bào hồng cầu [1]. Vì vậy, thiếu G6PD được coi là bệnh hồng cầu di truyền phổ biến nhất ở người, khoảng 500 triệu người bị trên toàn thế giới với tỷ lệ khoảng 5%, gặp nhiều ở Địa Trung Hải, Châu Phi và Châu Á [2].

Thiếu enzyme này bao gồm nhiều biểu hiện và biểu hiện lâm sàng chính là thiếu máu tan máu kèm theo vàng da sơ sinh [3]. Tùy thuộc vào mức độ hoạt động của enzyme, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã phân loại sự thiếu hụt này thành bốn loại tùy vào nồng độ enzyme và biểu hiện lâm sàng bệnh thiếu máu tan máu mạn tính [3]

Cơ sở di truyền học của bệnh là do đột biến gen mã hóa G6PD nằm trên nhánh dài, vùng 2, băng 8 của nhiễm sắc thể giới tính X (Xq28) gồm 13 exon và 12 intron, không có alen tương ứng trên nhiễm sắc thể Y nên gặp nhiều ở nam dị hợp tử (Hemi), nữ giới có thể đồng hợp tử (Homo) hoặc dị hợp tử (Hete) và thường là người mang gen bệnh, di truyền cho con trai. Nữ dị hợp tử thường không có dấu hiệu về mặt lâm sàng, khiến cho việc chẩn đoán khó khăn. Mức độ nghiêm trọng của tình trạng tan máu và các biến chứng tỷ lệ thuận với nồng độ G6PD bị thiếu. Hiện tại, là dù nữ hay nam thiếu G6PD đa số không có biểu hiện lâm sàng nên rất khó phát hiện ra bệnh cho đến khi họ tiếp xúc với tác nhân gây vỡ hồng cầu như nhiễm trùng do vi khuẩn hoặc virus, ăn đậu fava hoặc thuốc. Một phần nhỏ người bị thiếu G6PD có bệnh thiếu máu tan máu mãn tính, thường phải truyền máu, một số phải truyền máu lâu dài khi hoạt động của G6PD ít hơn 10% so với bình thường [1].

Việc nghiên cứu xác định đột biến gen là tiền đề lựa chọn liệu pháp điều trị gen hiệu quả nhất. Ngoài ra, còn giúp cho chẩn đoán người lành mang bệnh, tư vấn di truyền trước sinh nhằm giảm tỉ lệ mắc bệnh, giảm hậu quả cho gia đình bệnh nhân và xã hội, nâng cao chất lượng chăm sóc sức khỏe trong cộng đồng. Trên thế giới nghiên cứu mới nhất cho biết có hơn 400 biến thể với 217 đột biến [4]. Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc bệnh là khoảng 9,7%, thay đổi tùy theo dân tộc và khu vực. Các nghiên cứu đã phát hiện 8 đột biến hay gặp ở người Việt Nam [8,9,10]. Tuy nhiên cho đến nay chưa có công trình nào nghiên cứu toàn diện về đột biến gen G6PD ở các gia đình khác nhau với trên toàn bộ các vùng gen gây đột biến ở người miền Bắc Việt Nam. Do vậy, chúng tôi tiến hành "Nghiên cứu đột biến gen G6PD ở một số gia đình khu vực miền Bắc Việt Nam" được thực hiện với mục tiêu: *"Nhận định dạng di truyền của các loại đột biến gen G6PD ở một số gia đình miền Bắc Việt Nam"*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu:

12 hộ gia đình có con đã được chẩn đoán thiếu enzyme G6PD dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng và hóa sinh tại bệnh viện Nhi Trung Ương, đến tận nhà lấy mẫu toàn bộ các thành viên của gia đình bằng hình thức gọi điện thoại, tổng số 67 người gồm 12 bệnh nhi, 10

anh, chị, em trong gia đình, 24 bố, mẹ và 21 ông bà (9 ông ngoại, 11 bà ngoại và 1 bà nội). Đóng gói, vận chuyển, bảo quản mẫu bệnh phẩm ở 4°C.

* **Địa điểm nghiên cứu:**

- Bệnh nhân được làm xét nghiệm G6PD tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Các xét nghiệm sinh học phân tử thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu Gen và Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

2. Phương pháp nghiên cứu:

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

2.2. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Kỹ thuật định lượng hoạt độ G6PD: Lấy 2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA với hàm lượng 1,5mg/mL, xét nghiệm G6PD bằng phương pháp định lượng của máy hóa sinh tự động AU5800/AU680, tại khoa Sinh Hoá bệnh viện Nhi Trung ương theo quy trình chuẩn ISO 15189: 2012.

- Kỹ thuật chiết tách DNA từ máu ngoại vi: DNA được tách từ bạch cầu máu ngoại vi bằng kit Wizard Geromic DNA purification của hãng Promega. Quy trình tiến hành theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

- Kỹ thuật PCR khuếch đại các exon: Sử dụng kỹ thuật PCR được sử dụng để khuếch đại 13 exon của gen G6PD với 8 cặp mồi được thiết kế đặc hiệu.

Bảng 2.1. Các trình tự mồi dùng để khuếch đại 13 exon

Tên mồi	Trình tự mồi (5'->3')	Exon	Tm (ºC)	Kích thước(bp)
F1F	5’-CTCAAGAAAGGGGCTAACTTCTCAA-3’	2	63.5	241
F1R	5’-GCACTTCCTGGCTTTTAAGATTGGG-3’		63.1	
F2F	5’-AGGTCGTGTCCCCAGCCACT-3’	3 và 4	62	641
F2R	5’-GCACAGACACTGCCCCAGGC-3’		63.1	
F3F	5’-GGGCACCCTCCCTGGACCTC-3’	5	61.5	491
F3R	5’-TCGTGGAGCAACGCTGCCAC-3’		60.7	
F4F	5’-ACTCCCCGAAGAGGGGTTCAAGG-3’	6và 7	62.5	561
F4R	5’-GCTCTGCCACCCTGTGCCAG-3’		62.8	
F5F	5’-ACACAGCCAAGCACCCCACG-3’	8	62.1	607
F5R	5’-CAGGGCCCCTCCCTGAGGAC-3’		63.1	
F6.2F	5’-GACTCGAGATGGACCAGGGTG-3’	9	61.9	395
F6.2R	5’-CTCGAAGGCATCACCTACCATCC-3’		62.7	
F8F	5’-GGCCGTGTACACCAAGATGAT-3’	10,11	60.4	566
F8R	5’-AGAGTGACGGGTGGAGGAGAG-3’		62.7	
F9F	5’-TATGGCAGGTGAGGAAAGGGT-3’	12 và 13	60.8	297
F9R	5’-AATGTGCAGCTGAGGTCAATG-3’		59.2	

Thành phần của phản ứng PCR (thể tích 10µl) gồm: 1µl DNA mẫu, 0.5µl mồi xuôi 10 pM và 0.5µl mồi ngược 10 pM/µl, GoTaq G2 Hot Start master mix (2X) 5µl, H2O 3µl. Và chu trình nhiệt là: 94°C/2phút, 35 chu kỳ nhiệt [94°C/30 giây, 60°C/25 giây, 72°C/40 giây], 72°C/ 5 phút.

- Kỹ thuật giải trình tự gen: Sản phẩm PCR sẽ được tiến hành giải trình tự gen Sanger trên máy ABI 3500 Genetic Analyzer sử dụng bộ kit BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Kết quả giải trình tự của bệnh nhân được so sánh với trình tự chuẩn trên ngân hàng gen (genebank NG_009015) bằng phần mềm CLC main workbench.

3. Đạo đức trong nghiên cứu

- Các gia đình sẽ được thông báo kết quả xác định vị trí đột biến gen
- Các gia đình có trách nhiệm cung cấp đầy đủ các thông tin liên quan đến tình hình bệnh tật của mình.
- Các xét nghiệm phân tích gen chỉ thực hiện khi có sự đồng ý của các gia đình.
- Các thông tin về gia đình bệnh nhân, kết quả chẩn đoán được hoàn toàn giữ bí mật. Nghiên cứu được tiến hành hoàn toàn vì mục đích khoa học, không vì bất kỳ mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Một số thông tin theo giới, địa dư và dân tộc

1.1. Tỷ lệ phát hiện thiếu enzyme bằng định lượng G6PD của các gia đình

Bảng 3.1. Đặc điểm về địa dư của các đối tượng nghiên cứu

Giới	Trẻ đến khám		Anh chị em trong gia đình		Bố mẹ trong gia đình		Ông bà trong gia đình		Tổng	
	n	Tỉ lệ (%)	n	Tỉ lệ (%)	n	Tỉ lệ (%)	n	Tỉ lệ (%)	**n**	**Tỉ lệ (%)**
Nam	9	75%	4	57,1%	2	15,4%	5 ông ngoại	38,5%	**20**	**44,4%**
Nữ	3	25%	3	42,9%	11	84,6%	8 (7 ngoại, 1 nội)	61,5%	**25**	**55,6%**
Tổng số	**12**	**100%**	**7**	**100%**	**13_**	**100%**	**13**	**100%**	**45**	**100%**

Nhận xét: Phát hiện 45 người trong 12 gia đình thiếu G6PD, trẻ nam nhiều hơn trẻ nữ, chủ yếu bà ngoại thiếu di truyền cho mẹ.

1.2. Đặc điểm về địa dư: Các gia đình nằm trong địa dư 8 tỉnh trong khu mực miền Bắc Việt Nam trong đó Hải Dương, Hà Nội, Hưng Yên, Cao Bằng mỗi tỉnh có 2 gia đình, còn lại Hoà Bình, Ninh Bình, Điện Biên, Bắc Ninh mỗi tỉnh có 1 gia đình thiếu G6PD.

1.3. Đặc điểm về dân tộc: 12 gia đình thuộc 5 dân tộc khác nhau trong các dân tộc gặp tỷ lệ cao mắc bệnh này ở khu vực miền Bắc Việt Nam. Cụ thể: Dân tộc Kinh, Mường có 4 gia đình, dân tộc Tày có 2 gia

đình và dân tộc Nùng, Thái đều có 1 gia đình.

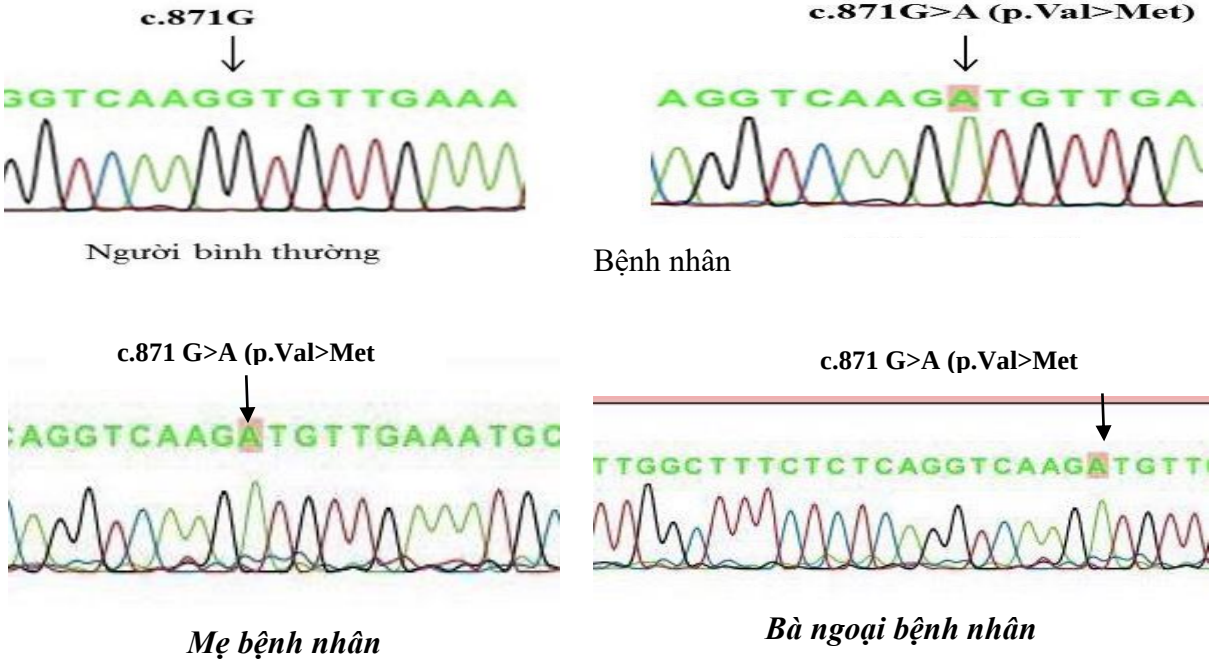
2. Kết quả đột biến gen G6PD:

2.1. Kết quả tách chiết DNA và khuếch đại các exon

Tất cả các mẫu DNA đều có độ tinh sạch cao với tỷ số mật độ quang ở bước sóng 260/280 nm nằm trong khoảng 1,8-2,0. Mẫu chuẩn hóa về nồng độ 20ng đạt được độ tinh sạch tốt, đảm bảo cho kỹ thuật PCR thực hiện thành công. Sản phẩm PCR thu được đều được điện di, đảm bảo lên các vạch tương ứng đủ điều kiện để thực hiện phản ứng giải trình tự để phát hiện đột biến.

2.3. Kết quả về đột biết gen G6PD:

Một số hình ảnh đột biến bằng kỹ thuật giải trình tự



Người bình thường

Bệnh nhân

Mẹ bệnh nhân

Bà ngoại bệnh nhân

Hình 2. Hình ảnh giải trình tự đột biến Viangchan trên exon 9 của gen G6PD ở gia đình bệnh nhân 5

Nhận xét: Vị trí c.871 trình tự nucleotid của Genbank là G, trong khi đó vị trí này ở bệnh nhân thuộc gia đình số 3 có trình tự là A. Sự thay đổi trên làm thay đổi bộ ba mã hóa acid amin tại codon 291 từ Valin thành Methionin.

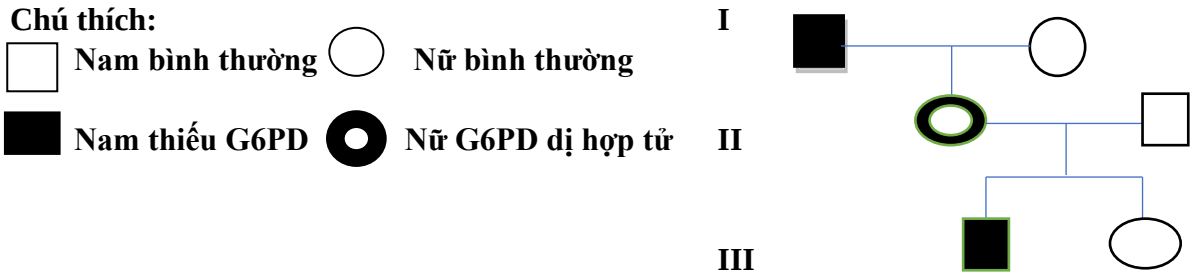
Bảng 3.2. Bảng tổng hợp về các loại đột biến theo kiểu gen

TT	Loại đột biến	Exon	Vị trí acid amin thay đổi	Số gia đình	Kiểu gen			Tổng
					Nữ		Nam	
					Homo	Hete	Hemi	
1	Orissa (131 C>G)	**3**	44 Ala thay cho Gly	**1(8,3%)**	**0**	**2**	**1**	3 (7,1%)
2	Valladolid (406 C>T)	**5**	142 Arg thay bằng Cys	**1(8,3%)**	**0**	**2**	**2**	4 (9,5%)

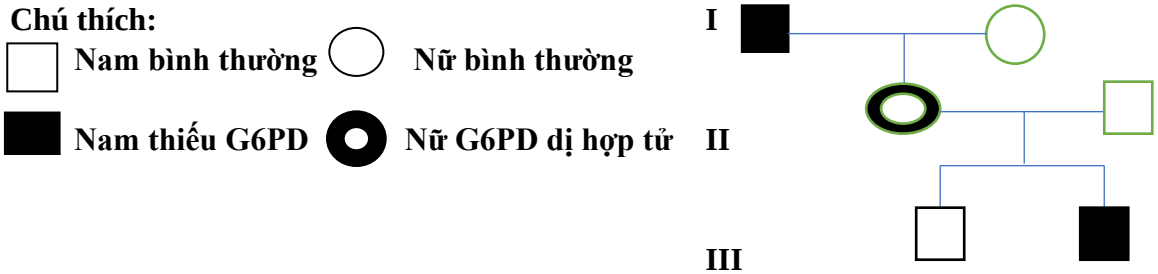
3	Viangchang (c.871G>A)	**9**	**291Val thay cho Met**	**3(25%)**	**0**	**5**	**3**	8 (19,1%)
4	Union (c.1360C>T)	**11**	**454 Arg thay cho Cys**	**2(16,7 %)**	**1 (mẹ)**	**3**	**5**	9 (21,4%)
5	Canton (c.1376G>T)	**12**	**459 Arg thay cho Leu**	**2(16,7 %)**	**0**	**7**	**1**	8 (19,1%)
6	**Kaiping (c.1388G>A)**	**12**	**463 Arg thay cho His**	**3(25%)**	**0**	**5**	**5**	10(23,8 %)
Tổng số				**12 (100%)**	**1 (2,4%)**	**24 (57,2%)**	**17 (40,4%)**	**42 (100%)**

Nhận xét: Phát hiện 42 người đột biến gen với 6 loại đột biến được phát hiện gồm Orissa (131 C>G), Valladolid (406 C>T), Viangchang (c.871G>A), Union (c.1360C>T), Canton (c.1376G>T), Kaiping (c.1388G>A) nằm trên các exon tương ứng 3, 5, 9, 12. Về kiểu gen: 25 nữ bị đột biến có 24/25 là loại kiểu gen dị hợp tử, chỉ có 1/25 (2,4%) là đồng hợp tử, 17/42 là dạng hemi ở nam (40,4%).

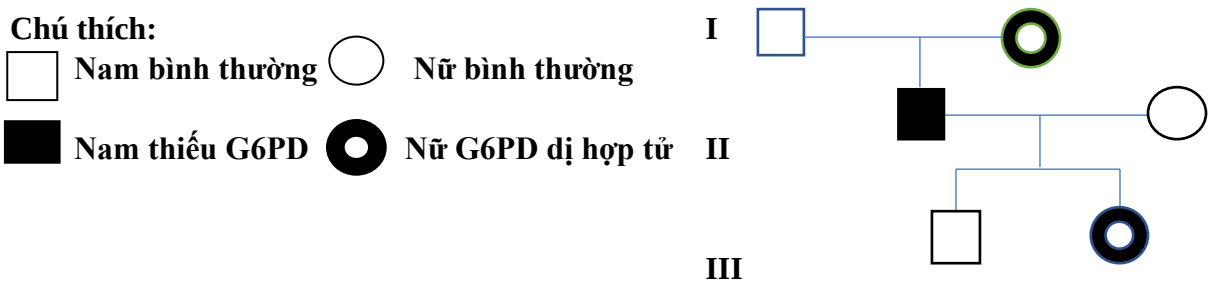
Một số hình ảnh di truyền sơ đồ di truyền của các loại đột biến



Hình ảnh 3. Sơ đồ phả hệ gia đình bệnh nhân 5 với lại đột biến Viangchang (c.871G>A) bà ngoại (Hete) truyền cho mẹ (Hete), mẹ truyền cho 50% con trai.



Hình ảnh 4. Sơ đồ phả hệ gia đình bệnh nhân 11 với lại đột biến dạng Kaiping (c.1388G>A ông ngoại truyền cho mẹ dị hợp tử, mẹ truyền cho 50% con trai



Hình ảnh 5. Sơ đồ phả hệ gia đình bệnh nhân 3 với lại đột biến Viangchang (c.871G>A) bà nội (Hete) truyền cho bố (Hemi), bố truyền cho con gái.

IV. BÀN LUẬN

1. Một số đặc điểm giới, địa dư, dân tộc của nhóm nghiên cứu

Về giới theo bảng 3.1 cho thấy, 12 gia đình với tổng số 67 người được lấy mẫu làm xét nghiệm phát hiện 44 trường hợp bị thiếu enzyme G6PD (65,67%). Cụ thể: bệnh nhi đến khám là nam bị thiếu G6PD nhiều hơn trẻ nữ do đặc thù đây là bệnh di truyền gen lặn trên NST giới tính X, vì vậy số trẻ nam chỉ cần nhận 1 alen từ mẹ hoặc bố nên dễ bị và gặp nhiều hơn. Có 6 gia đình có anh, chị em gồm 12 người khi chúng tôi làm xét nghiệm định lượng G6PD thì phát hiện được 7 trường hợp thiếu trong đó 4 cháu là nam, 3 cháu là nữ, các anh, chị em này hầu hết đều không có biểu hiện lâm sàng, chưa từng được đưa đi làm xét nghiệm. Về số ông bà và bố mẹ được phát hiện cho thấy, có 12 gia đình trong đó đa phần là di truyền từ mẹ do gen của ông hoặc bà ngoại, sau đó mẹ truyền gen bệnh cho con trai, và có 5 trường hợp truyền từ ông ngoại, 6 trường hợp truyền từ bà ngoại, duy nhất 1 trường hợp truyền từ bà nội cho bố. Sau đó mẹ hoặc bố truyền gen bệnh cho con trai, khiến con trai bị bệnh, con gái là người mang gen bệnh. Điều này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu ở Việt Nam và trên thế giới [4],[5],[6],[7] và cũng phù hợp vơi quy luật di truyền. Về địa dư và dân tộc, các gia đình nằm rải tương đối đều trong địa dư 8 tỉnh khu mực miền Bắc Việt Nam, mỗi tỉnh có 1-2 gia đình thiếu G6PD. Đồng thời lựa chọn được 5 dân tộc gặp tỷ lệ thiếu của bệnh này bao gồm dân tộc Kinh, Mường, Tày, Nùng, Thái. Điều này cũng phản ánh được phần nào về bệnh này có khả năng gặp ở các tỉnh thành và phần lớn cũng theo các tỷ lệ các dân tộc, gặp nhiều ở dân tộc Kinh, Mường. Theo nghiên cứu của tác giả Trần Thị Chính thì cũng gặp nhiều ở dân tộc Kinh và Mường ở Hà nội và Hoà Bình [6]

2. Kết quả đột biến gen G6PD:

Để có được các kết quả về đột biến gen trên toàn bộ 13 exon, chúng tôi đã tiến hành phản ứng PCR và giải trình tự Sanger nghiên cứu với tất cả các mẫu DNA đều có độ tinh sạch cao (mật độ quang ở bước sóng 260/280 nm khoảng 1,8-2,0), đảm bảo cho kỹ thuật PCR thực hiện thành công. Sử dụng 8 cặp mồi đặc hiệu cho kích thước của các sản phẩm PCR trên gel agarose 1,5% đều cho hình ảnh rõ nét. Kết quả đã xác định được 42/44 trường hợp có đột biến tương đương với 95,45%, đây là một tỷ lệ cao so với nghiên cứu của tác giả Hue NT khi nghiên cứu ở người Việt nam với tỷ lệ 89,7% [5]. 6 dạng đột biến gây bệnh đã được ghi nhận là: Tại exon 3 loại đột biến Orissa (131 C>G), vị trí amino acid 44 Ala thay cho Gly, gặp 1

gia đình (8,3%) với 1 bệnh nhi nam và 2 người trong gia đình là mẹ và bà ngoại. Theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới đột biến này thuộc nhóm III, nơi phát hiện đầu tiên là Ấn Độ (1995) và chưa từng được phát hiện ở Việt Nam qua các nghiên cứu trước đây [11]. Tại exon 5 là loại đột biến Valladolid (406 C>T), vị trí amino acid 142 Arg thay bằng Cys, cũng gặp 1 gia đình (8,3%) có 4 người bị (bệnh nhi nam, em gái, mẹ và ông ngoại). Đột biến loại này thuộc nhóm II, nơi phát hiện đầu tiên tại Tây Ban Nha (1997) và cũng chưa từng phát hiện ở Việt nam [12]. Còn lại 4 đột biến đã từng được tìm thấy nhiều ở khu vực Đông Nam Á cũng như Việt Nam, nằm trên các exon được coi là phổ biến hay xảy ra đột biến [2], [3] là: exon 9 có Viangchang (c.871G>A), vị trí amino acid 291 Val thay cho Met có 3 gia đình (25%) với 8 người bị (2 bệnh nhi nam do mẹ truyền từ bà ngoại kèm 1 em gái, 1 bệnh nhi nữ, do bố truyền gen từ bà nội và 1 em trai). Các đột biến này thuộc nhóm III, nơi phát hiện đầu tiên: Lào (1988). Tại exon 11 có đột biến dạng Union (c.1360C>T), vị trí amino acid 454 Arg thay cho Cys có 2 gia đình (16,7%) với 9 người bị (1 bệnh nhi nữ dị hợp tử cùng em trai do mẹ truyền gen từ ông ngoại, 1 bệnh nhi nam và anh trai được truyền gen do mẹ đồng hợp tử của cả ông bà ngoại). Đột biến này thuộc nhóm II, nơi phát hiện đầu tiên là Trung Quốc (1992). Trên exon 12 có 2 loại là Canton (c.1376G>T), vị trí amino acid 459 Arg thay cho Leu cũng có 2 gia đình (16,7%) với 8 người bị (1 bệnh nhi nữ cùng 2 chị gái đều dị hợp do bà ngaoị truyền gen cho mẹ và 1 bệnh nhi nam cũng do bà ngoại truyền gen cho mẹ) và loại Kaiping (c.1388G>A), vị trí amino acid 463 Arg thay cho His có 3 gia đình (25%) với 10 người bị (đều là 3 bệnh nhi nam với 1 anh trai, 2 do di truyền từ bà ngoại và 1 từ ông ngoại cho mẹ), hai loại này đều thuộc nhóm II và đều được phát hiện đầu tiên ở Trung Quốc (1991) [1], [2]. Kết quả này tương đồng với kết quả của Đặng Thị Lan Anh tại thành phố Hồ Chí Minh hay nghiên cứu của Matsuoka tại Lâm Đồng cũng cho thấy Viangchan và Canton là hai đột biến phổ biến trong nhóm dân tộc Kinh tại Việt Nam [5],[7]. Đây cũng là các đột biến phổ biến ở một số nước thuộc khu vực Đông Nam Á như Lào, Thái Lan, Campuchia [8],[9]. Điều này cho thấy bên cạnh các đột biến đã từng phát hiện ở Việt Nam thì nghiên cứu của chúng tôi với phương pháp giải trình tự trên toàn bộ vùng gen đã phát hiện các đột biến G6PD mới chưa từng được tìm thấy tại Việt Nam trong thời gian gần đây và như vậy giải trình tự gen là phương pháp tốt nhất hiện nay để phát hiện các dạng đột biến này. Về kiểu gen di truyền: đặc thù của bệnh này di truyền bệnh trên gen lặn của nhiễm sắc thể giới tính X nên thường nam giới bị bệnh khi mang 1 gen gây bệnh, nữ giới bị bệnh khi ở thể đồng hợp tử, còn nữ dạng dị hợp tử là người mang gen bệnh. Qua nghiên cứu cho thấy, chỉ có 1 nữ giới bị đồng hợp tử ở một người mẹ (gia đình số 7 đột biến Union) do có cả bố và mẹ của mình đều bị đột biến, còn lại 96% là loại kiểu gen dị hợp tử, 40,4% đồng hợp tử nam do mang 1 gen gây bệnh trên gen X. Điều này phù hợp với đặc thù của bệnh cũng như một số nghiên cứu trên thế giới về đột biến trên gen G6PD [10]. Và sự di truyền cũng không phụ thuộc vào loại đột biến, phần lớn là hiện tượng bà ngoại hoặc ông ngoại mang gen bệnh di truyền lại cho mẹ và mẹ lại truyền bệnh cho các con của mình. Duy nhất có 1 gia đình (gia đình số 4 đột biến Viangchan) là bà nội truyền gen cho bố, sau đó bố truyền lại cho cả con trai và con gái.

Sự di truyền tuân theo quy luật di truyền và không có sự khác biệt giữa các loại đột biến khác nhau. Ở Việt Nam chưa từng có nghiên cứu về điều này nhưng khi so sánh với nghiên cứu trên thế giới thì hoàn toàn phù hợp [12]

V. KẾT LUẬN

Qua lấy mẫu nghiên cứu ở 12 gia đình có trẻ thiếu hụt G6PD thuộc 5 dân tộc khác nhau chúng tôi có kết luận sau như sau:

1. Xác định 6 loại đột biến khác nhau: Orissa (131 C>G), Valladolid (406 C>T), Viangchang (c.871G>A), Union (c.1360C>T), Canton (c.1376G>T), Kaiping (c.1388G>A) nằm trên các exon tương ứng 3, 5, 9, 12.

2. Trong số 42 người có đột biến: dị hợp tử (hete): 24/42, 17/42 nam giới mang 1 alen (hemi), chỉ có 1/25 là đồng hợp tử (homo); Có 7/12 (58,3%) gia đình bà ngoại truyền cho con gái, có 5/12 (41,7%) ông ngoại truyền cho con gái và 1/12 (8.3%) bà nội truyền cho bố. Sự di truyền tuân theo quy luật di truyền của Mendel và không có sự khác biệt về kiểu hình các dạng đột biến của gen G6PD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-Phosphate** Dehydrogenase Deficiency. Hematol Oncol Clin North Am. 2016;30(2):373-393.
2. **Minucci A,** Moradkhani K, Hwang MJ, Zuppi C, Giardina B, Capoluongo E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: Review of the "old" and update of the new mutations. Blood Cells Mol Dis. 2012;48 (3):154-165.
3. **Gómez-Manzo S,** Marcial-Quino J, Vanoye-Carlo A, et al. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase: Update and Analysis of New Mutations around the World. Int J Mol Sci. 2016;17(12).
4. **Iwai K, Hirono A,** Matsuoka H, et al. Distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations in Southeast Asia. Hum Genet. 2001;108(6):445-449.
5. **Hue NT, Anh DT, Trinh HLT,** Hoang PN. Common mutations in G6PD of Vietnamese-Kinh deficient patients. Afr J Biotechnol. 2013;12(12).
6. **Trần Thị Chính, Nguyễn Thị Ngọc Dao**, Kaoru Nishiyama (2003). Phát hiện thiếu hụt G6PD và phân tích các dạng đột biến gen của nó ở một số trường hợp thuộc các dân tộc Kinh, Mường, Racley và Tày ở Hà Nội, Hoà Bình, và Khánh Hoà, Tạp chí nghiên cứu y học, 3, 98-104.
7. **Matsuoka H, Thuan DTV, van Thien H, et al.** Seven different glucose-6-phosphate dehydrogenase variants including a new variant distributed in Lam Dong Province in southern Vietnam. Acta Med Okayama. 2007;61(4):213-219.
8. **Nuchprayoon I, Sanpavat S, Nuchprayoon S.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Thailand: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common deficiency variant in the Thai population. Hum Mutat. 2002;19(2):185.
9. **Louicharoen C, Nuchprayoon I. G6PD Viangchan (871G>A)** is the most common G6PD-deficient variant in the Cambodian population. J Hum Genet. 2005;50(9):448-452.
10. **Tong et al. (2020)** A novel G6PD deleterious variant identified in three families with severe glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency, BMC Medical Genetics 21:150
11. **Kaeda, JS. et al. A new glucose** -- 6-phosphate dehydrogenase variant, G6PD Orissa (44 Ala ---> Gly), is the major polymorphic variant in tribal populations in Indian. Am J Hum Genet 57 (1995) , 1335-41.
12. **Tong et al. (2020)** A novel G6PD deleterious variant identified in three families with severe glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency, BMC Medical Genetics 21:150

ĐÁNH GIÁ TỶ LỆ MỌC MẢNH GHÉP TRÊN NGƯỜI BỆNH GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU ĐỒNG LOÀI BẰNG KỸ THUẬT MULTIPLEX STR-PCR

Đoàn Thị Tuyết Thu[1], Cao Sỹ Luân[1], Vũ Quang Huy[3], Phan Nguyễn Thanh Vân[4], Phan Thị Xinh[3]

TÓM TẮT

Đánh giá tỷ lệ tế bào của người cho trong cơ thể người bệnh (NB) bằng kỹ thuật STR-PCR là tiêu chuẩn vàng để xác định tình trạng mọc mảnh ghép (chimerim) sau ghép tế bào gốc tạo máu (TBGTM) đồng loài. Trong nghiên cứu, chúng tôi đánh giá chimerism trên 103 trường hợp NB có thực hiện ghép TBGTM đồng loài. Kết quả đánh giá chimeirm trên NB sau ghép cho thấy tỷ lệ NB đạt chimerism hoàn toàn cao hơn chimerism hỗn hợp. Tỷ lệ chimerism hoàn toàn tại thời điểm N28 ± 7 ngày gặp trên 91 NB (88,35%), N100 ± 30 ngày trên 65 NB (70,65%), tháng thứ 12 ± 3 tháng trên 40 NB (78,43%). Có 12 trường hợp NB đạt chimerism hoàn toàn ở lần đánh giá đầu tiên sau ghép nhưng sau đó thì có sự giảm dần tế bào của người cho trong cơ thể NB (tình trạng Chimerism hỗn hợp) và có nguy cơ tái phát cao hơn so với NB duy trì tình trạng chimerism hoàn toàn. Dựa trên kết quả chimerism, bác sĩ đã có những can thiệp điều trị kịp thời để cải thiện hiệu quả của việc mọc mảnh ghép và theo dõi bệnh tái phát sớm.

SUMMARY

EVALUATION OF CHIMERISM AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CEL TRANSPLANTATION USING MULTIPLEX STR-PCR

Evaluation of donor/recipient ratio using the STR-PCR technique is the gold standard for identifying chimerism in patient after allogenenic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT). In this study, we evaluate chimerism in 103 patients receiving HSCT. As the result, the ratio of complete chimerism is higher than mixed chimerism. The ratio of complete chimerism are seen in 91 patients (88,35%) at N28 ± 7 days, 65 patients (70,65%) at N100 ± 30 days, 40 patients (78,43%) at T12 ± 3 months. There are 12 cases showed complete chimerism at the first time of evaluation. During following up, mixed chimerism occur leading to risk of relapse compare with remaining complete chimerism cases. Based on our results, the doctor make a good and in time treatment decision for patients.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc tạo máu (TBGTM) là phương pháp truyền vào tĩnh mạch các TBGTM và các tế bào đầu dòng để kiến tạo lại chức năng tủy và chức năng miễn dịch của cơ thể NB mắc các bệnh lý của hệ tạo máu. Ghép TBGTM đồng loài đang là liệu pháp điều trị hiệu quả và ưu tiên lựa chọn cho nhiều thể bệnh huyết học khác nhau [1], [2] đặc biệt là người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao hoặc tái phát [3], [4].

Theo dõi mọc mảnh ghép trong cơ thể NB sau ghép là rất quan trọng, ngoài việc đánh giá kết quả ghép thành công, phân tích tỷ lệ tế bào của người cho trong cơ thể người nhận

[1]*Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM*
[3]*Đại học Y Dược TP.HCM*
[4]*Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh
Email: phanthixinh@yahoo.com.
Ngày nhận bài: 24/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 25/8/2020
Ngày duyệt bài: 12/10/2020

(Chimerism) có thể cung cấp thông tin quan trọng cho các can thiệp điều trị sớm đối với người bệnh có nguy cơ thải ghép hoặc tái phát trên cận lâm sàng. Sự phát triển của mảnh ghép (là các TBGTM của người cho trong cơ thể NB) ở giai đoạn đầu sau ghép TBGTM đồng loài có thể dự đoán các sự kiện bất lợi trong quá trình điều trị cho NB như tái phát bệnh, thải ghép nhằm can thiệp điều trị sau ghép [5], [6], [7]. Do đó, phân tích chimerism là tiêu chuẩn vàng trong việc đánh giá hiệu quả ghép và theo dõi sau ghép TBGTM đồng loài cho NB. Chimerism được định nghĩa là hoàn toàn khi CMR ≥ 99%D và CMR < 99%D thì được xem là Chimerism hỗn hợp. NB đạt chimerism hỗn hợp thì có nguy cơ thải ghép hoặc tái phát cao hơn so với chimerism hoàn toàn.

Có nhiều phương pháp để đánh giá mọc mảnh ghép và theo dõi sau ghép TBGTM đồng loài, đánh giá việc mọc mảnh ghép có thể dựa trên cơ sở là sự khác biệt về giới tính, nhóm máu, HLA hay các đoạn trình tự ngắn lặp lại ngẫu nhiên (STR: Short tandem repeat), các mất đoạn và chèn đoạn nhỏ (Indel), phenotype hồng cầu, các đoạn đa hình đơn nucleotide. Trong các kỹ thuật trên thì phân tích Indel đã được thực hiện để theo dõi mọc mảnh ghép tại Viện Huyết học Truyền máu TW [8]. Tuy nhiên, kỹ thuật PCR khuếch đại các đoạn STR (STR-PCR) để xác định tỷ lệ chimerism được sử dụng rộng rãi trong việc đánh giá tình trạng mọc mảnh ghép sau ghép TBGTM đồng loài với ưu điểm là ứng dụng dễ dàng, không dựa vào sự khác biệt giới tính giữa người cho và người nhận, độ chính xác cao và chỉ cần một lượng mẫu nhỏ cho phân tích [9]. Hiện nay, STR-PCR có gắn huỳnh quang được xem như là tiêu chuẩn vàng để đánh giá mọc mảnh ghép [5]. Bệnh viện Truyền máu Huyết học đã ứng dụng kỹ thuật multiplex STR-PCR trong việc đánh giá mọc mảnh ghép sau ghép từ năm 2013. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu đánh giá tỷ lệ mọc mảnh ghép trên NB từ năm 2013 đến nay. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đánh giá mọc mảnh ghép trên người bệnh ghép TBGTM đồng loài với mong muốn góp phần đánh giá một cách chính xác và đầy đủ tình trạng mọc mảnh ghép của NB.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: các NB ghép TBGTM đồng loài có thực hiện chimerism trước và sau ghép.

2.2 Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu: mô tả hàng loạt ca

2.2.2 Phương pháp tiến hành:

Ly trích DNA từ mẫu tủy xương/ máu của người cho, NB trước và sau ghép. Thực hiện phản ứng multiplex PCR với bộ kít Power Plex 18D system (Promega). Bộ kit gồm 18 dấu ấn STR (17 STR trên NST thường và 1 STR trên NST giới tính). Lượng DNA được sử dụng cho phản ứng là 10ng, và lượng hóa chất phản ứng theo hướng dẫn của bộ kit. PCR (trên máy AB2720 – Applied Biosystes, Mỹ) với chương trình: 96^0C trong 2 phút (1 chu kỳ), 94^0C trong 10 giây và 60^0C trong 1 phút (36 chu kỳ), 60^0C trong 20 phút và duy trì 4^0C. Sau đó, sản phẩm được điện di mao quản với hệ thống ABI 3130 Genetic Analyzer, Pop-4 polymerase và bộ mao quản 4x36 cm. Kết quả sau khi điện di được phân tích bằng phần mềm GeneMapper và tính tỷ lệ chimerism.

2.2.3 Tính toán tỷ lệ chimerism

Đối với kết quả điện di mẫu DNA của NB sau ghép, diện tích vùng đỉnh (peak) của các dấu ấn STR này được sử dụng để xác định tỷ

lệ chimerism. Mỗi dấu ấn STR thông tin (là các dấu ấn khác biệt tối thiểu 2 đơn vị lặp lại của người cho và NB) sẽ được sử dụng để tính tỷ lệ chimerism tương ứng. Tỷ lệ chimerism của NB sau ghép là giá trị trung bình của tỷ lệ chimerism từng dấu ấn STR. Tỷ lệ chimerism được tính theo công thức sau:

$$CM = \frac{\sum D}{\sum D + \sum R} \times 100$$

Trong đó:

+ ∑D: tổng diện tích peak của các dấu ấn mang thông tin ở người cho.

+ ∑R: tổng diện tích peak của các dấu ấn mang thông tin ở người nhận.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm của NB trước ghép với thông tin về tuổi, giới và thể bệnh của NB lúc chẩn đoán được mô tả ở bảng 1 và bảng 2.

Bảng 1: Đặc điểm của người cho, người bệnh và kiểu ghép

Đặc điểm		Chỉ số
Giới tính bệnh nhân: Nam/ Nữ, %		54/49
Tuổi trung vị (tuổi)		35 (2 - 60)
Giới tính người cho: Nam/ Nữ, %		60/43
Tuổi người cho trung vị (tuổi)		36 (6 - 65)
HLA, n (%)	Thuận hợp	86 (83,49)
	Nửa thuận hợp	17 (16,50)
Ghép khác giới, %		46 (44,66)

Bảng 2: Thể bệnh của người bệnh

Đặc điểm		Chỉ số
Thể bệnh, n (%)	Suy tủy (AA)	15 (14,56)
	Bạch cầu cấp dòng Lympho (ALL)	16 (15,53)
	Bạch cầu cấp dòng tủy (AML)	55 (53,40)
	Bạch cầu mạn dòng mono (CMML)	3 (2,91)
	Bạch cầu mạn dòng tủy (CML)	9 (8,74)
	Hội chứng thực bào máu (HLH)	1 (0,97)
	Lymphoma	1 (0,97)
	Loạn sinh tủy (MDS)	3 (2,91)

Trong 103 NB được thực hiện Chimerism sau ghép TBGTM đồng loài từ năm 2013 đến nay, tất cả đều được thực hiện CMR ngày (N) 28 ± 7 ngày (lần 1), 92 trường hợp có thực hiện CMR N 100 ± 30 ngày (lần 2) và 51 trường hợp thực hiện CMR vào tháng thứ 12 ± 3 tháng (lần 3). Kết quả Chimerism được mô tả ở bảng 3.

Bảng 3: Kết quả Chimerism sau ghép

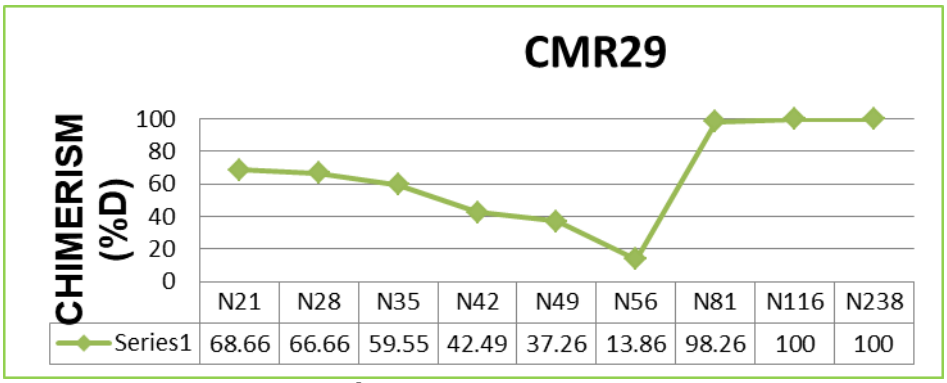
	N 28 ± 7 (CMR lần 1)	**N 100 ± 30** (CMR lần 2)	**12 tháng ± 3 tháng** (CMR lần 3)
Chimerism hoàn toàn, n (%)	91 (88,35)	65 (70,65)	40 (78,43)
Chimerism hỗn hợp, n (%)	12 (11,65)	27 (29,35)	11 (21,57)

4 trường hợp (CMR35, CMR37, CMR38, CMR39) có kết quả CMR lần 1 là 100%D. 4 trường hợp này được xuất viện và điều trị ngoại trú do kết quả chimerism hoàn toàn và được đề nghị thực hiện xét nghiệm định kỳ. Tuy nhiên, cả 4 trường hợp này đều không thực hiện xét nghiệm đánh giá CMR lần 2. Khoảng 1 năm sau, CMR lần 3 được kiểm tra ở cả 4 NB với kết quả NB CMR35 và CMR38 đạt 100%D, còn NB CMR37 đạt 47,93%D và CMR39 đạt 8,32%D. NB CMR39 sau đó đã tử vong do tái phát. Với NB CMR37, bệnh nhi sinh năm 2015, kết quả chimerism sau ghép tháng thứ 15 là 47,93%D và đến tháng thứ 17 thì giảm còn 20,64%D. NB được ghép lần 2, mẫu tế bào gốc của cùng người cho trước đó và kết quả Chimerism N21 là 100%D, và những lần thực hiện chimerism tiếp theo (N60 và N170) cũng đạt được kết quả là 100%D.

Nghiên cứu của Doney, K và cs cũng cho thấy có 2 NB không mọc mảnh ghép và đã tử vong do tái phát bệnh 4 tháng sau đó [10]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phát hiện duy nhất 1 trường hợp là NB mắc bệnh Lymphoma tế bào nhỏ (CMR30), NB 42 tuổi, được thực hiện ghép TBGTM đồng loài từ người cho 60 tuổi không đồng huyết thống với kết quả CMR lần 1 là 0%D và CMR lần 2 cũng cho kết quả tương tự. Trường hợp này được xem là NB không mọc mảnh ghép, đồng thời NB sau đó đã tử vong do tái phát.

4 trường hợp (CMR44, CMR48, CMR63, CMR65) có kết quả CMR lần 1 là 100%D, đồng thời cả 4 trường hợp này có Chimerism hỗn hợp vào lần 2 với tỉ lệ lần lượt là 12,16%D, 23,98%D, 1,39%D và 18,75%D. Cả 4 trường hợp này đều tử vong sau đó do tái phát.

Hiện nay, chúng tôi tiến hành đánh giá chimerism thường quy vào các N 28 ± 7 ngày, N 100 ± 30 ngày và tháng thứ 12 ± 3 tháng [11]. Tuy nhiên, với những trường hợp NB có kết quả Chimerism N 28 ± 7 thấp hơn 70%D có nghĩa là NB thuộc nhóm có nguy cơ thải loại mảnh ghép hoặc tái phát sau ghép [12], chúng tôi sẽ đánh giá Chimerism mỗi tuần sau đó nhằm đưa ra giải pháp điều trị phù hợp tiếp theo cho NB. Cụ thể trong trường hợp này là NB CMR29 có kết quả CMR lần 1 là 68,66%D và kết quả chimerism cũng giảm dần sau mỗi tuần đánh giá. Liệu pháp được sử dụng trong trường hợp này là NB này được truyền tế bào lympho T của người cho ở ngày thứ 52 sau ghép. Kết quả là tỷ lệ chimerism ở những ngày tiếp theo có xu hướng tăng lên, đạt mức 98,26%D vào N81, 100%D vào N116 và tỷ lệ này được giữ ổn định cho đến N238 (hình 1).



Hình 1: Kết quả chimerism NB CMR29

Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa kết quả Chimerism với thể bệnh, kiểu ghép cũng như sự khác biệt về giới của người cho và NB, tuy nhiên trong nghiên cứu này, qua phân tích tương quan và hồi quy tuyến tính bằng Stata 14.2, chúng tôi nhận thấy có mối tương quan nghịch giữa tuổi của người cho với kết quả CMR lần 1 (P=0.027) với hệ số tương quan là 0,2187 và kết quả CMR lần 1 được ước đoán = 104,1595 + (-0,2187) * tuổi người cho.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có 91/103 (88,35%) NB có tỷ lệ chimerism ≥ 99%D vào N 28 ± 7, kết quả này cao hơn nghiên cứu của Bader, P và cs với kết quả là 101/163 (61,96%) [13], 86/110 (78%) NB có tỷ lệ chimerism 100%D vào N30 trong nghiên cứu của Girgis, M và cs [14]. Đồng thời thấp hơn nghiên cứu của Doney, K và cs với kết quả có 45/47 (95%) NB có tỷ lệ chimerism > 90%D vào N28 [10].

Bader, P và cs khảo sát trên 163 NB BCCDL trẻ em có kết quả là 101 NB đạt tỷ lệ chimerism > 99% trong 100 ngày sau ghép, tỷ lệ sống không bệnh cao (54%), tỷ lệ tái phát thấp (8%) so với nhóm có chimerism hỗn hợp ở mức cao [15]. Ngoài ra, trong nghiên cứu của Reshef, R và cs khảo sát trên 121 NB trên nhiều thể bệnh cũng đã có báo cáo về đự đoán nguy cơ tái phát sau 1 năm ở những bệnh nhân có tỷ lệ Chimerism ở các mức 90, 95 và 100%D lần lượt là 52, 34 và 21% [16]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy đối với NB có kết quả CMR lần 2 càng thấp thì tử vong do tái phát sau ghép cao hơn so với nhóm có CMR lần 2 đạt 100%D.

V. KẾT LUẬN

Theo dõi nghiêm ngặt Chimerism sau ghép là rất cần thiết nhằm phát hiện sớm tái phát và cho phép can thiệp miễn dịch kịp thời. Tuy nhiên, cần kết hợp đánh giá tồn lưu tế bào ác tính với đánh giá tình trạng mọc mảnh ghép để theo dõi tiến triển bệnh một cách hiệu quả hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Appelbaum, F.R.,** Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. Nature, 2001. **411**(6835): p. 385-9.
2. **Switzer, G.E., et al.,** Health-related quality of life of bone marrow versus peripheral blood stem cell donors: a prespecified subgroup analysis from a phase III RCT-BMTCTN protocol 0201. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(1): p. 118-27.
3. **Goh, R.Y., S.H. Kim, and J.Y. Han**, Lineage-specific chimerism analysis in nucleated cells, T cells and natural killer cells

after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Korean J Hematol, 2011. **46**(1): p. 18-23.

4. **Weng, L., J. Dyson, and F. Dazzi,** Low-intensity transplant regimens facilitate recruitment of donor-specific regulatory T cells that promote hematopoietic engraftment. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(20): p. 8415-20.
5. **Bader, P., et al.,** How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? Bone Marrow Transplant, 2005. **35**(2): p. 107-19.
6. **Khan, F., A. Agarwal, and S.** Agrawal, Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: new variations on an old theme. Bone Marrow Transplant, 2004. **34**(1): p. 1-12.
7. **Kreyenberg, H., et al.,** Quantitative analysis of chimerism after allogeneic stem cell transplantation by PCR amplification of microsatellite markers and capillary electrophoresis with fluorescence detection: the Tuebingen experience. Leukemia, 2003. **17**(1): p. 237-40.
8. **Trần Tuấn Anh, N.T.T., Vũ Thị Bích Hường,** Võ Thị Thanh Bình, Dương Quốc Chính, Bạch Quốc Khánh,, Bước đầu ứng dụng chỉ thị phân tử indel để theo dõi mọc mảnh ghép tế bào gốc đồng loài tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. 2016, Tạp chí Y học Việt Nam. p. 927-936.
9. **Thiede, C., M. Bornhauser, and G. Ehninger**, Evaluation of STR informativity for chimerism testing--comparative analysis of 27 STR systems in 203 matched related donor recipient pairs. Leukemia, 2004. **18**(2): p. 248-54.
10. **Doney, K., et al.,** Lack of utility of chimerism studies obtained 2-3 months after myeloablative hematopoietic cell transplantation for ALL. Bone Marrow Transplant, 2008. **42**(4): p. 271-4.
11. **Phù Chí Dũng,** Phác đồ điều trị bệnh lý Huyết học. Tập 2. 2019, Thành phố Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Y học.
12. **Park, M., et al.,** Clinical implications of chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. Korean J Hematol, 2011. **46**(4): p. 258-64.
13. **Bader, P., et al.**, Increasing mixed chimerism defines a high-risk group of childhood acute myelogenous leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation where pre-emptive immunotherapy may be effective. Bone Marrow Transplant, 2004. **33**(8): p. 815-21.
14. **Girgis, M., et al.,** Chimerism and clinical outcomes of 110 recipients of unrelated donor bone marrow transplants who underwent conditioning with low-dose, single-exposure total body irradiation and cyclophosphamide. Blood, 2005. **105**(8): p. 3035-41.
15. **Bader, P., et al.,** Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? J Clin Oncol, 2004. **22**(9): p. 1696-705.
16. **Reshef, R., et al.,** Early donor chimerism levels predict relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(11): p. 1758-66.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA ADSORB OUT™ TRÊN NỀN CHỨNG ÂM CAO TRONG XÉT NGHIỆM KHÁNG THỂ KHÁNG BẠCH CẦU BẰNG KỸ THUẬT LUMINEX®

Lê Hoàng Oanh*, Trần Thị Mỹ Duyên*, Nguyễn Thị Cảm*, Nguyễn Thị Mỹ Tiên*, Phan Thị Thu Hà*, Đào Thị Thoan*, Huỳnh Thị Thanh Hà*,Võ Quốc Việt*, Vũ Hoàng Ý*, Trương Anh Dũng*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của Adsorb Out™ dùng để xử lý mẫu huyết thanh có giá trị chứng âm cao trong xét nghiệm kháng thể kháng HLA bằng kỹ thuật Luminex cho bệnh nhân ghép thận tại bệnh viện Chợ Rẫy. Đối tượng: Mẫu huyết thanh của bệnh nhân làm xét nghiệm định danh kháng thể kháng HLA tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy - Bệnh viện Chợ Rẫy có giá trị MFI của NC cao từ tháng 07 năm 2018 đến tháng 07 năm 2019. Phương pháp: Mô tả cắt ngang. Kết quả: Trong tổng số 26 mẫu huyết thanh (chiếm 4,16%) có chứng âm cao, sau khi được xử lý bằng thuốc thử Adsorb Out™, thì có 22 mẫu có chứng âm trở về giá trị bình thường, chiếm tỉ lệ 84,6%, và 04 mẫu có giá trị chứng âm không đổi, chiếm tỉ lệ 15,4%. Giá trị MFI trung bình của NC trước và sau xử lý (2113 và 263). Kết luận: Thuốc thử Adsorb Out™ có tác dụng trong xử lý huyết thanh, giúp làm giảm giá trị nền của nhiều mẫu có chứng âm cao.

Từ khóa: Định danh kháng thể kháng HLA; Người đăng ký nhận tạng; LAB Screen; PRA.NC, Adsorb Out™, Luminex®.

**Tt truyền máu Chợ Rẫy- Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Mỹ Duyên
Email: myduyen1208@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 01/10/2020

SUMMARY

EVALUATE THE EFFECT OF THE ADSORB OUT™ ON THE HIGH BACKGROUND IN LUMINEX® ASSAY FOR HLA ANTIBODY SCREENING

Objectives: To evaluate the effectiveness of Adsorb Out™ to treat high negative value serum samples in anti-HLA antibody test by Luminex technique for kidney transplant patients at Cho Ray Hospital.

Subjects: Serum samples of patients who are tested for HLA antibody identification at Cho Ray Blood Transfusion Center - Cho Ray Hospital have high MFI values of NCs from July 2018 to July 2019.

Method: Description of cross-sectional analysis.

Results: Out of 26 serum samples (accounting for 4.16%) with high negative, after being treated with Adsorb Out™ reagent, 22 samples had negative control returned to normal values, accounting for 84.6%, and 04 samples had negative control values, accounting for 15.4%. Average MFI values of NCs before and after treatment (2113 and 263).

Conclusion: The Adsorb Out™ reagent is effective in serum treatment, which helps to reduce the background value of many high-negative samples.

Key words: Anti- HLA antibodies; Kidney potential recipients; LABScreen; PRA. NC, Adsorb Out ™, Luminex®.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm kháng thể kháng bạch cầu người (HLA) rất cần thiết ở những bệnh nhân ghép thận để đánh giá và theo dõi tình trạng bệnh trước và sau ghép. Ngày nay, kháng thể kháng HLA được thực hiện bằng các xét nghiệm miễn dịch pha rắn như kỹ thuật Luminex®. Đây là phương pháp có độ nhạy cao, sử dụng một lượng nhỏ huyết thanh và có thể làm bán tự động hoặctự động hoàn toàn [1,2].

Nguyên tắc chung của phương pháp này là sử dụng các vi hạt polystyrene có gắn các kháng nguyên HLA để tạo phức hợp với kháng thể có trong huyết thanh bệnh nhân. Phức hợp này sau đó được gắn với hạt huỳnh quang Phycoerythrin (PE) và đọc trên hệ thống Luminex để phát hiện các hạt có phản ứng kháng nguyên – kháng thể. Mỗi lần xét nghiệm cho một mẫu thử đều cần phải có chứng dương là (Positive Control - PC) để xác nhận hoạt tính của hạt PE [3], và chứng âm (Negative Control - NC) đóng vai trò là chất chỉ thị cho những liên kết không đặc hiệu. Cường độ huỳnh quang đo được trên mỗi hạt gọi là cường độ huỳnh quang trung bình (Mean Flourscessen Intensity MFI) được tính dựa trên mức độ phản ứng của hạt NC so với hạt đó. Nếu MFI của NC cao (>500) làm khó khăn trong việc xác định mẫu huyết thanh có kháng thể kháng HLA do có kháng thể không đặc hiệu.

Tuy có độ nhạy vượt trội, nhưng cũng giống như bất kì các xét nghiệm miễn dịch ghép khác, không có phương pháp nào là hoàn toàn tuyệt đối [1,4,5]. Chúng tôi nhận thấy trong quá trình xét nghiệm kháng thể kháng HLA bằng kỹ thuật Luminex® thì có một số mẫu thử có giá trị MFI của NC cao. Điều này không những gây khó khăn cho việc phân tích kháng thể kháng HLA mà xét nghiệm cũng cần phải được làm lại.

Để giải quyết vấn đề này, một số phòng xét nghiệm đã xử lý mẫu huyết thanh có giá trị nền cao bằng một số thuốc thử như Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid (EDTA), Dithiothreitol (DTT) hoặc Hypnotic Dialysis (HD) [6,8]. Dung dịch Adsorb Out có các vi hạt không mang kháng nguyên đặc hiệu, có thể bắt giữ các IgG không đặc hiệu gắn với hạt Luminex [9]. Do đó, sau khi xử lý bằng dung dịch Adsorb Out thì MFI của NC trở về dưới 500. Vì vậy chúng tôi sử dụng dung dịch Adsorb Out để xử lý mẫu huyết thanh có MFI của NC trên 500 trong việc xác định kháng thể kháng HLA của bệnh nhân ghép thận tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy.

Mục tiêu nghiên cứu.

- Đánh giá hiệu quả của Adsorb Out™ đối với các mẫu có giá trị MFI của NC cao.

- Tỷ lệ chứng âm trở về giá trị bình thường.

- Tỷ lệ chứng âm không thay đổi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1. Đối tượng nghiêncứu

Mẫu huyết thanh của bệnh nhân được xét nghiệm kháng thể HLA tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy MFI của NC cao (>500) từ tháng 07 năm 2018 đến tháng 07 năm 2019.

Cỡ mẫu: lấy mẫu thuận tiện

Tiêu chuẩn chọn mẫu : MFI của NC trên 500.

3.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu cắt ngang có phân tích hàng loạt ca: đánh giá tỷ lệ chứng âm sau xử lý về bình thường, tỷ lệ không về bình thường.

3.2.1. Vật liệu, hóa chất

Mẫu huyết thanh có MFI trên 500.

Sinh phẩm làm để xác định kháng thể

kháng HLA bằng kỹ thuật Luminex (LABScreen PRA: LS1PRA cho lớp 1 và LS2 PRA cho lớp 2) của hãng One Lambda.

3.2.2. Quy trình kỹ thuật

Huyết thanh được lấy từ 04ml máu đông của bệnh nhân, đem ly tâm 3000 vòng/10phút, tách huyết thanh cho vào tube Eppedorf và lưu trữ ở -20 oC. Trước khi làm xét nghiệm mẫu máu để ở nhiệt độ phòng. Sau đó đem ly tâm 3000 vòng/trong 10 phút.

Mẫu huyết thanh cho giá trị NC cao trên 500 được ủ với dung dịch Adsorb Out™ (0.01M) theo tỉ lệ 1:1 trong 30 phút ở nhiệt độ phòng.

Sau đó đem ly tâm thu dịch nổivà tiếp tục làm xét nghiệm kháng thể kháng HLA bằng phương pháp Luminex®.

3.2.3. Xử lý số liệu

- Số liệu thu thập bằng bảng Exell.
- Sử dụng phần mềm SPSSphiên bản 20 để phân tích thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm của mẫu có giá trị NC cao

Trong số 625 mẫu huyết thanh xét nghiệm kháng thể kháng HLA bằng phương pháp Luminex®, có 26 mẫu có giá trị NC cao hơn 500 MFI, chiếm 4,16% tổng số xét nghiệm đã được thực hiện.

3.2 Đặc điểm về giới tính

Bảng 1: Đặc điểm về giới tính

Stt	Giới tính	Số lượng	Tỉ lệ (%)
1	Nam	19 (2466)	73,1
2	Nữ	7 (1154)	26,9
	Tổng cộng	**26**	**100**

Nam cao hơn nữ, tuy nhiên chưa có ý nghĩa (p > 0,05)

3.2.1 Đặc điểm về độ tuổi

Bảng 2: Đặc điểm về độ tuổi

Stt	Độ tuổi	Số lượng	Tỉ lệ (%)
1	< 25	2	7.7
2	25– 45	16	61,5
3	➢ 45	8	30.8
	Tổng cộng	**26**	**100**

Số lượng mẫu có giá trị NC cao tập trung nhiều ở độ tuổi từ 25 đến 45 (61,5%).

3.3 Tác dụng của Adsorb Out™ đối với giá trị NC

Bảng 3: Kết quả sau xử lý huyết thanh

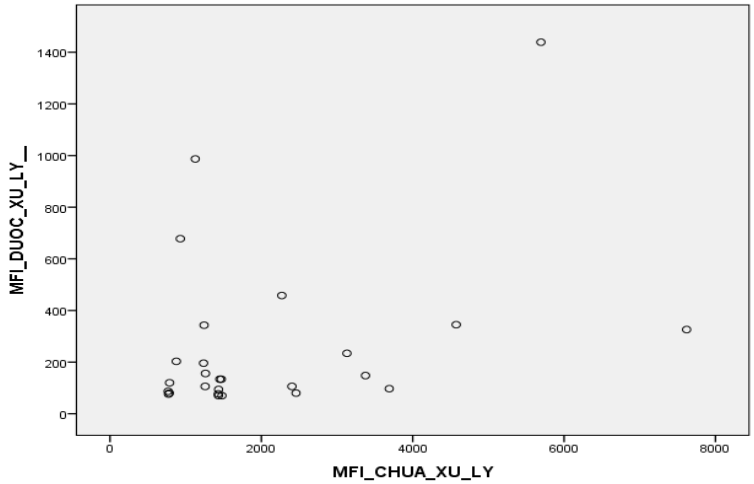
Stt	Kết quả	Số ca	Tỷ lệ (%)
1	Giảm giá trị MFI <500	22	84,6
2	Không giảm giá trị MFI <500	4	15.4

Sau khi đem xử lý 26 mẫu có giá trị NC cao bằng Absorb Out™ và tiếp tục làm xét nghiệm kháng thể HLA, kết quả thu được cho thấy Adsorb Out™ giúp làm giảm giá trị NC cao, đưa giá trị NC trở về mức chấp nhận là dưới 500 MFI (chiếm 84,6%) (p < 0,05).

Bảng 4: Hiệu quả của thuốc thử Adsorb Out™

	Trước xử lý	Sau xử lý	P-value
MFI trung bình của NC	2113	263	p<0.05).

Sau khi xử lý, giá trị MFI trung bình của NC là 263 (từ 70 đến 1439), thấp hơn so với trước xử lý là 2113 (từ 768 đến 7619). Sự khác biệt giữa mẫu trước và sau khi xử lý có ý nghĩa thống kê (p < 0.05).

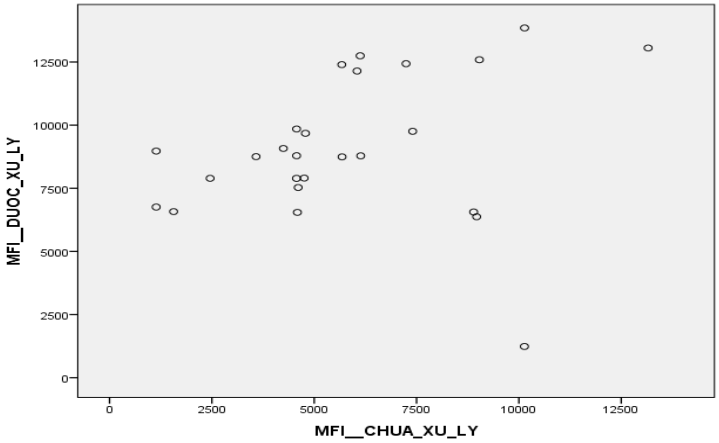


MFI: Mean Fluorscessen Intensity
NC: Negative Control

Biểu đồ1: Ảnh hưởng củaAdsorb Out™đối vớigiá trị NC trước và sau khi xử lý huyết thanh

3.4 Tác dụng của Adsorb Out™ đối với giá trị chứng dương

Sự khác biệt về giá trị của chứng dương (PC) có ý nghĩa thống kê giữa mẫu trước và sau khi được xử lý bằng Adsorb Out™ (p=0.02).



MFI: Mean Fluorscessen Intensity
PC: Positive Control

Biểu đồ 2: Ảnh hưởng của Adsorb Out™đối vớigiá trị PC trước và sau khi xử lý huyết thanh.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm của đối tượng nghiêncứu

Trong 26 mẫu huyết thanh chứng dương cao,chúng tôi nhận thấy tỷ lệ nam cao hơn tỷ lệ nữ, tập trung nhiều ở độ tuổi từ 25 đến 45 (61,5%).

4.2 Kết quả nghiên cứu

Xét nghiệm kháng thể kháng HLA có vai trò rấtquan trọng trong quá trình đánh giá và theo dõi lâm sàng của bệnh nhân trước và sau ghép thận. Một trong những phương pháp được sử dụng phổ biến ngày nay đó là phương pháp liên kết kháng thể trên pha rắn bằng kỹ thuật Luminex®. Tuy nhiên, hạn chế của phương pháp này là hay xảy ra các phản ứng không đặc hiệu. Sự liên kết của các kháng thể không đặc hiệu làm tăng giá trị của NC, làm cho việc phân tích kháng thể trở nên phức tạp hơn, ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có 26 mẫu huyết thanh bệnh nhân có giá trị NC cao, chiếm tỉ lệ 4.16%. Tuy số lượng không nhiều, nhưng nó ảnh hưởng đến kết quả phân tích kháng thể kháng HLA. Điều này đặc biệt quan trọng để đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân cũng như ra quyết định bệnh nhân có được ghép hay không. Rõ ràng là huyết thanh của một số bệnh nhân có chứa các chất nào đó gây cản trở sự gắn kết của kháng thể IgG đặc hiệu hoặc che dấu sự hiện diện của kháng thể kháng HLA [6,7]. Điều này dễ dẫn đến sai lầm là không phát hiện được kháng thể kháng HLA ở bệnh nhân ghép tạng.

Trong nghiên cứu này, mẫu huyết thanh có NC cao chiếm đa số là bệnh nhân nam(73.1%). Chúng tôi cũng nhận thấy giá trị NC ở bệnh nhân nam cũng cao hơn so với nữ (trung bình ở nam là 2466 so với nữ là 1154). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu trước đây của Asmae Zerroiki và cộng sự [15]. Các yếu tố khác của bệnh nhân như loại bệnh, loại thuốc đang sử dụng, liệu pháp ức chế miễn dịch hoặc tính trạng mỡ máu cao cũng chưa được biết rõ, tình trạng miễn dịch ở phụ nữ đã từng mang thai hoặc sảy thai trước đó, cũng có thể gây ảnh hưởng [16,17]. Do đó, vai trò của những yếu tố này làm tăng giá trị của NC cũng cần được chứng minh và làm rõ.

Một số tác giả khác cũng sử dụng Adsorb Out^{TM} để xử lý mẫu huyết thanh có giá trị NC cao như Asmae Zerroiki và cộng sự [15], Reva H.Goggin và cộng sự [11]. Kết quả sau khi xử lý của họ lần lượt là 57% và 62.2%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, Adsorb Out^{TM} giúp đưa giá trị NC về mức bình thường đạt 84.6% số mẫu. Giá trị trung bình của NC giảm tám lần so với trước khi xử lý (263 so với 2113). Sự khác biệt về giá trị của NC trước và sau khi xử lý có ý nghĩa thống kê $p<0.05$).

Ngoài làm giảm giá trị của NC, thuốc thử đồng thời làm tăng giá trị của PC (trung bình tăng từ lên). Ảnh hưởng này có thể là do cơ chế hoạt động của thuốc thử.

Tuy nhiên, nó vẫn không có tác dụng đối với một số huyết thanh (chiếm 15,4%). Trong huyết thanh của những mẫu này có thể chứa tự kháng thể hoặc các chất nào đó làm cản trở sự hoạt động của các vi hạt trong thuốc thử Adsorb Out^{TM}. Do đó, những mẫu huyết thanh này cần được xử lý bằng một số phương pháp khác như với EDTA, DTT hoặc HD [6,8].

V. KẾT LUẬN

– Tỷ lệ xét nghiệm HLA có giá trị MFI của NC cao chiếm tỷ lệ 4,16%.

– Sau xử lý bằng dung dịch Adorb Out^{TM} đối với các mẫu có giá trị MFI của NC cao:

+ Tỷ lệ giảm giá trị MFI < 500 là 84,6%.

+ Tỷ lệ không giảm giá trị MFI < 500 là 15,4%.

+ Giá trị MFI trung bình sau xử lý giảm rõ rệt so với trước xử lý (263 và 2113).

– Kiến nghị: Adorb Out™ rất hữu ích để xử lý trong trường hợp mẫu huyết thanh có giá trị nền NC cao trong xét nghiệm kháng thể kháng HLA của bệnh nhân ghép thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] A.A. Zachary, M.S. Leffell, Detecting and monitoring human leukocyte antigen-specific antibodies, Hum. Immunol. 69 (10) (2008) 591–604.

[2] N. El-Awar, P.I. Terasaki, HLA antibody identification with single antigen beads compared to conventional methods, Hum. Immunol. 66 (9) (2005) 987–989.

[3] J.M. Rebibou, J. Chabod, M.C. Bittencourt, et al., Flow-PRA evaluation for antibodyscreening in patients awaiting kidney transplantation, Transpl. Immunol. 8 (2)(2000) 125–128.

[4] A.M. Jackson, A.A. Zachary, The problem of transplanting the sensitized patient:whose problem is it? Front. Biosci. 13 (2008) 1396–1412.

[5] H.M. Gebel, S.B. Harris, G. Zibari, et al., Conundrums with Flow-PRA beads, Clin.Transpl. 16 (2002) (2002) 24–29.

[6] V. Kosmoliaptsis, J.A. Bradley, S. Peacock, et al., Detection of immunoglobulin Ghuman leukocyte antigen-specific alloantibodies in renal transplant patients usingsingle-antigen-beads is compromised by the presence of immunoglobulin Mhuman leukocyte antigen-specific alloantibodies, Transplantation 87 (6) (2009)813–820.

[7] A.A. Zachary, D.P. Lucas, B. Detrick, et al., Naturally occurring interference inLuminex assays for HLA-specific antibodies: characteristics and resolution, Hum.Immunol. 70 (7) (2009) 496–501.

[8] M. Schnaidt, C. Weinstock, M. Jurisic, et al., HLA antibody specification using single-antigen beads a technical solution for the prozone effect, Transplantation 92 (5)(2011) 510–515.

[9] www. onelambda. com. LABScreen reagents. Catalog ADSORB 2014; rev 3.

[10] T.M. Ellis, Interpretation of HLA single antigen bead assays, Transplant. Rev. 27 (4)(2013) 108–111.

[11] H.G. Reva, K. O'Keefe, K. Wolfe, Cuchara, et al., The use of Adsorb Out for antibodyidentification via flow bead immunoassays in difficult patients, Hum. Immunol. 66(2005) 84 (2005)

[12] A. Bosch, S. Llorente, J.A. Diaz, et al., Low median fluorescence intensity could be a nonsafety concept of immunologic risk evaluation in patients with shared molecular eplets in kidney transplantation, Hum. Immunol. 73 (5) (2012) 522–525.

[13] C. Perricone, C. de Carolis, R. Perricone, Pregnancy and autoimmunity: a commonproblem, Best Pract. REes. Clin. Rheumatol. 26 (1) (2012) 47–60.

[14] F. Mecacci, A. Pieralli, B. Bianchi, et al., The impact of autoimmune disorders and adverse pregnancy outcome, Semin. Perinatol. 31 (4) (2007) 223–226.

[15] Asmae Zerrouki, et al. High background in Luminex® assay for HLA antibody screening: Interest of Adsorb Out™. Transplant Immunology 36 (2016) 20-24.

[16] T.M. Ellis, Interpretation of HLA single antigen bead assays, Transplant. Rev. 27 (4)(2013) 108–111.

[17] L. Regan, P.R. Braude, D.P. Hill,A prospective study of the incidence, time of appearanceand significance of anti-paternal lymphocytotoxic antibodies in human pregnancy,Hum. Reprod. 6 (2) (1991) 294–298.

GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA XÉT NGHIỆM ĐỊNH LƯỢNG GEN BCR-ABL TRONG HUYẾT TƯƠNG BỆNH NHÂN BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY

Vy Thế Hà[2], Nguyễn Trường Sơn[1], Phạm Văn Lợi[2], Thái Minh Trung[2], Lê Hùng Phong[2], Phan Công Hoàng[2], Hoàng Thị Thúy Hà[2], Nguyễn Tự[2] ,Trần Thanh Tùng[2], Nguyễn Thị Bé Út[2], Huỳnh Hồng Hoa[2], Huỳnh Anh Dũng[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: nhằm làm rõ vai trò của huyết tương bệnh nhân CML trong xét nghiệm xác định tổ hợp gen BCR-ABL.

Phương pháp: mô tả cắt ngang; thực hiện trên 69 trường hợp CML đang điều trị TKI. Mẫu máu ngoại vi được thu thập và làm xét nghiệm BCR-ABL phục vụ cho nghiên cứu cùng lúc với xét nghiệm thường quy trên mẫu tủy xương. Thống kê Kappa được sử dụng để tính độ đồng thuận kết quả BCR-ABL định tính, trong khi hồi quy tuyến tính được sử dụng để ước lượng hệ số tương quan định lượng gen giữa hai loại mẫu.

Kết quả: BCR-ABL xuất hiện trong cả hai loại mẫu của 69 trường hợp; dương tính trong tủy xương nhưng âm tính trong huyết tương là 26 trường hợp; và âm tính trong cả hai loại mẫu là 8 trường hợp. Độ đồng thuận kết quả trong huyết tương so với trong tủy xương đạt 60,9% (Kappa=0,2, P<0,001). So với phương pháp sử dụng tủy xương, độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp xác định gen trong huyết tương lần lượt đạt 56,7% và 88,9%. Tương quan định lượng gen BCR-ABL trong huyết tương so với trong tủy xương khá cao (r=0,8391, P=<0,01).

Kết luận: Xét nghiệm BCR-ABL mẫu huyết tương chưa thể thay thế cho mẫu tuỷ xương trong việc chẩn đoán và theo dõi điều trị.

***Từ khóa*:** BCR-ABL, CML, huyết tương

SUMMARY

Purpose: to clarify the role of plasma sample of CML patients in detecting BCR-ABL fusion gene.

Methods: total of 69 CML patients were selected for this cross-sectional study. The matched plasma samples were used to test the appearance of BCR-ABL fusion gene parallel with the routine test in bone-marrow. The kappa statistical analysis was used to estimate the concordance rate of qualitative result while the linear regression was used to test the correlation of quantitative BCR-ABL transcript between samples.

Results: BCR-ABL fusion gene was detected in 69; positive in bone-marrow but negative in plasma of 26; and negative in 8 paired samples. The concordance rate of qualitative BCR-ABL transcript between methods was 60.9% (Kappa coefficient=0.2, P<0.001). Compared with bone-marrow method, sensitivity and specificity of plasma-based method in BCR-ABL detecting reach 56.7% and 88.9%, respectively. The quantitative BCR-ABL transcript in plasma correlated strong weakly with the result in bone-marrow (r=0.8391, P<0.01).

Conclusion: The BCR-ABL assay in plasma samples is not a substitute for bone marrow samples for diagnosis and follow-up treatment.

***Keywords*:** BCR-ABL, CML, plasma

[1]*Văn Phòng Bộ Y Tế*
[2]*Khoa Huyết Học, Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Vy Thế Hà
Email: havth88@gmail.com,
Ngày nhận bài: 12/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 15/10/2020

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy là bệnh thuộc hội chứng tăng sinh tủy mạn ác tính, đặc trưng bởi sự tăng các tế bào dòng bạch cầu hạt có biệt hóa trưởng thành, hậu quả là số lượng bạch cầu tăng cao ở máu ngoại vi với đủ các tuổi của dòng bạch cầu hạt [2]. Tổ hợp gen BCR-ABL, gây ra do sự đứt gãy và trao đổi giữa 2 nhiễm sắc thể số 9 và số 22 tạo chuyển đoạn t(9;22)(q34;q11) (hay nhiễm sắc thể Phi) [6,19]. Tổ hợp gen này xuất hiện trên 95% trường hợp CML, gồm nhiều kiểu gen khác nhau phụ thuộc vị trí đứt gãy và bắt cặp giữa 2 nhiễm sắc thể, trong đó 2 kiểu gen thường gặp nhất là P210 (b2a2 và b3a2) và P190 (e1a2). Kiểu gen P230 (e19a2) và một số kiểu gen khác của BCR-ABL rất hiếm gặp (<1%). Khoảng 5% trường hợp CML không mang gen BCR-ABL được xếp vào nhóm bất thường theo tiêu chí phân loại của WHO (World Health Organization) [6].

Trước những năm 2000, khi chưa có liệu pháp TKI (tyrosine kinase inhibitor), bệnh nhân CML thường được điều trị bằng các phác đồ cổ điển bao gồm các hóa chất Hydroxyurea, Cytarabin, Interferon-α…; và các thuốc điều trị hỗ trợ như Allopurinol; hay bằng gạn tách bạch cầu, và ghép tế bào gốc máu [6]. Năm 2003 thuốc điều trị nhắm đích gen BCR-ABL (Imatinib hay Gleevec) được sử dụng trong điều trị cho bệnh nhân CML mang lại hiệu quả vượt trội so với hóa trị cổ điển, do đó được chỉ định điều trị ngay từ bước đầu cho bệnh nhân nếu có nhiễm sắc thể Phi+ [12].

Xét nghiệm tìm nhiễm sắc thể Phi được khuyến cáo thực hiện trên mẫu tủy xương, bằng kỹ thuật nuôi cấy nhiễm sắc thể và lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH: flourescent in situ hybridization). Đồng thời, xét nghiệm xác định kiểu gen và định lượng bản phiên mã BCR-ABL được khuyến cáo thực hiện bằng kỹ thuật RT-PCR, đánh giá kết quả theo thang chuẩn quốc tế (IS-NCN: international scale normalize copy number) [19]. Trong quá trình điều trị với TKI, chỉ số định lượng BCR-ABL bằng kỹ thuật RT-PCR được khuyến cáo theo dõi liên tục. Xét nghiệm này được thực hiện trên tế bào máu ngoại vi rất gần đây nhằm giảm thiểu nguy cơ biến chứng do thủ thuật chọc hút tủy xương. Tuy nhiên, một vài nghiên cứu cho thấy ở những trường đáp ứng sâu về mặt sinh học phân tử, số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi ở mức thấp có thể ảnh hưởng tới số lượng và chất lượng RNA, do đó ảnh hưởng tới kết quả xét nghiệm [5,7,14]. Trong khi đó, có nghiên cứu cho thấy có thể sử dụng RNA trong huyết tương bệnh nhân CML cho xét nghiệm định lượng gen BCR-ABL [10,11]. Thậm chí tổ hợp gen này còn được phát hiện trong nước bọt bệnh nhân [3,17]. Mặc dù vậy, xét nghiệm BCR-ABL trong huyết tương có đáng tin cậy hay không vẫn là vấn đề đang được tranh luận, với những kết quả trái chiều [10,11,16]. Điều này cho thấy cần có thêm các bằng chứng thực nghiệm để làm rõ vai trò, giá trị của huyết tương trong thực tế. Nghiên cứu này được tiến hành trên cơ sở đó.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp mô tả cắt ngang, lấy phương pháp định lượng gen BCR-ABL trong tủy xương làm tiêu chuẩn vàng để so sánh. Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân CML, có

nhiễm sắc thể Phi+ trong tủy xương bằng kỹ thuật FISH; chưa hoặc đang được điều trị bằng TKI tại khoa Huyết học từ 12/2018 đến 07/2020. Theo thiết kế ban đầu, nghiên cứu cần ít nhất 70 bệnh nhân CML. Bên cạnh việc chọc hút tủy xương để làm xét nghiệm di truyền theo yêu cầu của bác sĩ lâm sàng (nghiên cứu không can thiệp vào bệnh nhân và quy trình khám chữa bệnh thường quy), bệnh nhân được tư vấn tham gia vào nghiên cứu, trước khi ký giấy đồng thuận và thu mẫu máu cho nghiên cứu BCR-ABL huyết tương.

Thu mẫu và tách chiết RNA

Khoảng 4ml máu ngoại vi được thu thập cùng lúc với quá trình chọc hút tủy xương thường quy, bảo quản trong tube chứa chất kháng đông EDTA và mang ngay tới phòng xét nghiệm Sinh học phân tử-Di truyền. Mẫu máu được ly tâm ở 4^{o}C/1200xg/5 phút để thu được khoảng 2ml huyết tương, sau đó được sử dụng ngay để tách RNA bằng bộ kit DSP Virus/Pathogene Midi, thực hiện trên máy QIAsymphony SP theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Qiagen, Hilden, Đức). Kỹ thuật này sử dụng hạt từ tính giúp nâng cao hiệu suất tách chiết so với phương pháp sử dụng màng lọc silica, đặc biệt là nucleic acid tự do trong huyết tương vốn tồn tại với hàm lượng rất thấp [1,9]. Quy trình tóm tắt gồm 4 bước: (1) bất hoạt protein có trong mẫu bằng dung dịch Proteinase K và dung dịch QSL ở 56^{o}C/15 phút; (2) thêm hạt từ tính để tương tác bắt cặp với RNA có trong mẫu; (3) thu hạt từ có RNA bằng thanh nam châm, chuyển qua giếng khác và rửa bằng dung dịch QSW 2 lần, sau đó để khô tự nhiên 3 phút; (4) tách RNA khỏi hạt từ bằng dung dịch AVE, sau đó loại bỏ hạt từ để thu 60µl dung dịch chứa RNA tổng số. RNA sau tách chiết được lưu trữ ở -80^{o}C khi chưa chạy PCR liền.

Phản ứng phiên mã ngược tạo cDNA

Phản ứng PCR phiên mã ngược được thực hiện bằng bộ kit RT, theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Qiagen, Hilden, Đức). Chuẩn bị phản ứng bằng cách trộn 5µl RT buffer + 2µl dNTP + 5,25µl Random nanomer + 0,5µl Rnase inhibitor + 1µl Transcriptase + 1,25µl DTT + 15µl mẫu RNA đã được ủ ở 65^{o}C/5 phút. Hỗn hợp RNA và men sao chép ngược được luân nhiệt bằng máy Rotor-Gene Q 5plex HRM (Qiagen, Hilden, Đức) tuần tự theo chu trình luân nhiệt: 25^{o}C/10 phút, 50^{o}C/60 phút, và 85^{o}C/5 phút. Mẫu cDNA ngay sau đó được ủ ở 4^{o}C/5 phút, và được sử dụng ngay để chạy phản ứng PCR định lượng gen BCR-ABL.

Phản ứng PCR định lượng gen BCR-ABL

Gen BCR-ABL P210 và P190 trong mẫu thử (nếu có) được định lượng bằng bộ kit Ipsogen BCR-ABL1 Mbcr RGQ RT-PCR và Ipsogen BCR-ABL mbcr (Qiagen, Hilden, Đức), ứng dụng công nghệ PCR TaqMan. Bộ kit có khả năng phát hiện và định lượng gen BCR-ABL với độ nhạy rất cao (LOD = 0,003% tương ứng 3 bản phiên mã gen BCR-ABL trong 10^5 copy được khảo sát), và độ tuyến tính từ 0,003-65%, giúp đánh giá MRD ở mức ≥4,5 log, hoặc thậm chí 5 log. Gen chứng nội được sử dụng trong phản ứng PCR là ABL theo khuyến cáo của WHO [19].

Các mẫu chuẩn thương mại của của 2 gen ABL và BCR-ABL ở nhiều mức nồng độ

(10^1, 10^2, 10^3, 10^4, 10^5, và 10^6 copy/5µl) được sử dụng để xây dựng đường chuẩn PCR. Phản ứng PCR được chạy song song trên các loại mẫu: mẫu chuẩn thương mại ở nhiều mức nồng độ, mẫu chứng (+) cao, mẫu chứng (+) thấp, mẫu chứng (-), mẫu chuẩn Calib (WHO), nước cất, và mẫu bệnh. Chuẩn bị phản ứng PCR bằng cách trộn 19,75µl qPCR mastermix tương ứng (cho gen ABL hoặc BCR-ABL) với 0,25µl Taq DNA Polymarase, và 5µl mẫu cDNA, sau đó chuyển toàn bộ vào tube PCR loại 100µl. Chu trình luân nhiệt được thực hiện, và đo tín hiệu trên máy Rotor Gene Q 5 Plex HRM: 95^{o}C/15 phút; 50 chu kỳ lần lượt ở 94^{o}C/15 giây và 60^{o}C/1 phút. Phản ứng PCR được phân tích bằng phần mềm Rotor Gene Q 2.0 (Qiagen, Hilden, Đức) để ghi nhận kết quả BCR-ABL theo thang chuẩn quốc tế (IS-NCN). Bệnh nhân được xác định có BCR-ABL dương tính khi IS-NCN≥0,003% theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Xử lý dữ liệu

Dữ liệu từ nghiên cứu được phân tích bằng phần mềm thống kê STATA 14.0. Độ đồng thuận kết quả BCR-ABL (định tính) giữa 2 loại mẫu được kiểm tra bằng thống kê Kappa. Tương quan định lượng gen BCR-ABL trong huyết tương so với trong tủy xương và với các chỉ số xét nghiệm khác được đánh giá qua hệ số tương quan Spearman/R (hồi quy tuyến tính). Các phép kiểm có ý nghĩa thống kê khi P<0,05, và với ước lượng 95% độ tin cậy (95%CI).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng-cận lâm sàng

Từ tháng 12/2018 đến hết tháng 7/2020, chúng tôi chọn được 69 trường hợp đủ tiêu chuẩn cho nghiên cứu (bảng 1). Trung vị tuổi của bệnh nhân trong nghiên cứu là 46, với tỉ lệ nam/nữ là 1,38. Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu (95%CI) lần lượt là 4,05 T/L (3,88-4,21 T/L), 10,02 G/L (4,59-15,45 G/L) và 236,8 G/L (189,2-284,5 G/L). Trung vị gen ABL trong máu ngoại vi, tủy xương và huyết tương lần lượt là (95%CI) $2,4x10^4$($1,9x10^4$-$2,9x10^4$), $4,4x10^4$ ($3,6x10^4$-$5,2x10^4$) và 700,88 (362,58-1039,17) (copies).

Bảng 1.Một số đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm		Tổng (n=69)
Độ tuổi		
	Trung vị	46
	Khoảng tuổi	22-77
Giới tính		
	Nữ	29
	Nam	40
Huyết đồ		
	RBC, T/L (95%CI)	4,05 (3,88-4,21)
	WBC, G/L (95%CI)	10,02(4,59-15,45)

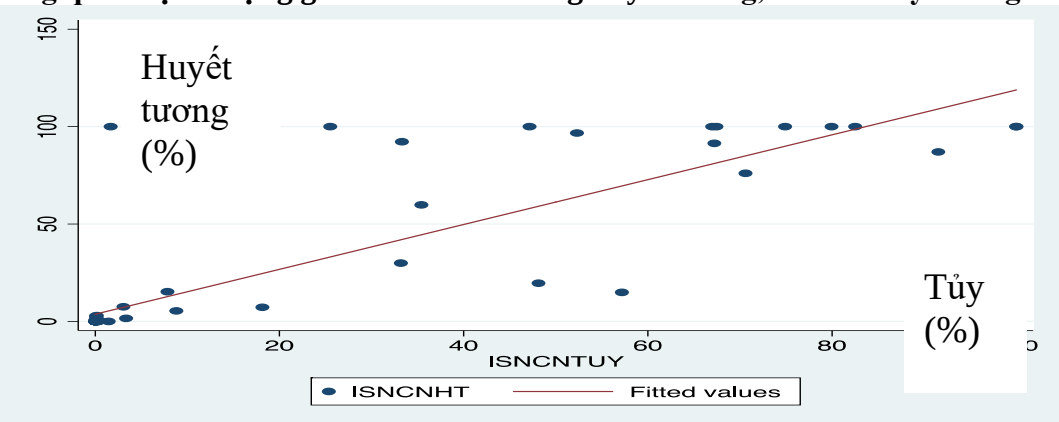
	PLT, G/L (95%CI)	236,8 (189,2-284,5)
BCR-ABL định lượng trong máu ngoại vi		
	ABL, copy (95%CI)	$2,4x10^4$ ($1,9x10^4$-$2,9x10^4$)
	BCR-ABL, IS-NCN % (95%CI)	13,46 (7,82-19,11)
BCR-ABL định lượng trong tủy xương		
	ABL, copy (95%CI)	$4,4x10^4$ ($3,6x10^4$-$5,2x10^4$)
	BCR-ABL, IS-NCN % (95%CI)	17,1 (9,92-24,28)
BCR-ABL định lượng trong huyết tương		
	ABL, copy (95%CI)	700,88 (362,58-1039,17)
	BCR-ABL, IS-NCN % (95%CI)	23,29 (13,85-32,94)

Bảng 2. Giá trị chẩn đoán

		Huyết tương		**Tổng**
		+	-	
Tuỷ xương	+	34	26	60
	-	01	08	09
Tổng		35	34	69
Độ đồng thuận kết quả %		60,9% (Kappa=0,2) , p< 0,001		
Độ nhạy, %		56,7		
Độ đặc hiệu, %		88,9		
Giá trị tiên đoán dương tính,%		97,1		
Giá trị tiên đoán âm tính,%		23,5		

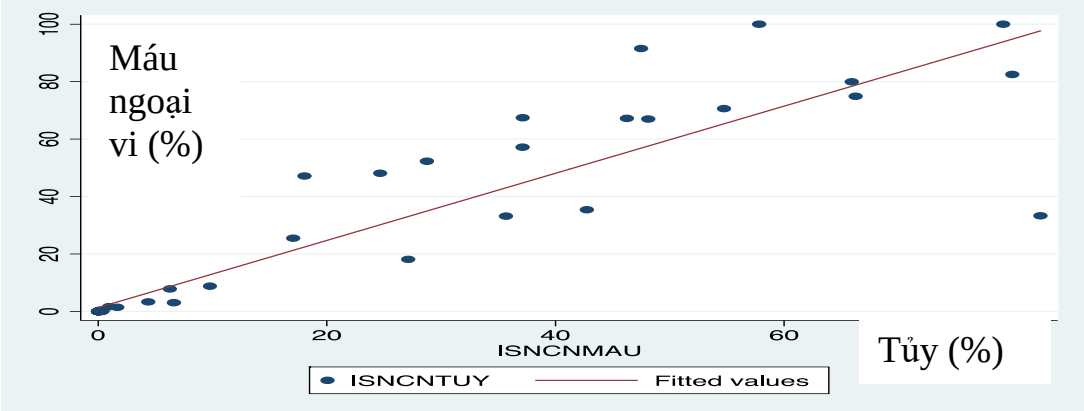
Trong 69 trường hợp, 34 trường hợp có BCR-ABL dương tính trong cả tủy xương và huyết tương (T+/HT+), 26 trường hợp dương tính trong tủy xương nhưng âm tính trong huyết tương (T+/HT-), 8 trường hợp âm tính trong cả 2 loại mẫu (T-/HT-), và 1 trường hợp dương tính trong huyết tương âm tính trong tuỷ xương(T-,HT+). Độ đồng thuận kết quả BCR-ABL trong huyết tương so với trong tủy xương đạt 60,9% (hệ số Kappa=0,2, P<0,001). Độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp xác định gen BCR-ABL sử dụng huyết tương lần lượt đạt 56,7% và 88,9%. Giá trị tiên đoán dương tính và âm tính (%) lần lượt là 97,1% và 23,5%.

Tương quan định lượng gen BCR-ABL trong huyết tương, máu và tủy xương



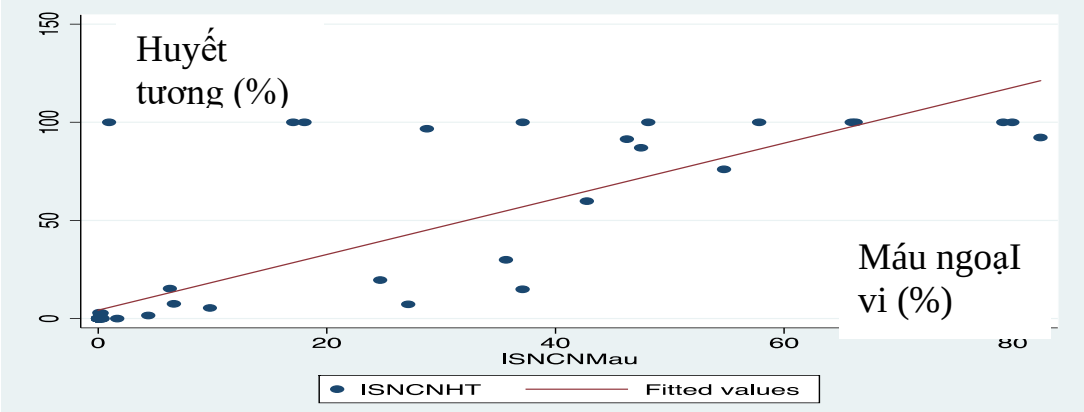
Hình 1. So sánh trung vị tỉ lệ BCR-ABL/ABL (IS-NCN) (B) trong huyết tương với tủy xương

Độ tương quan R là 0,8656 với p <0,01.



Hình 2 So sánh trung vị tỉ lệ BCR-ABL/ABL (IS-NCN) (B) trong máu ngoại vi với tủy xương

Độ tương quan R là 0,9191 với p < 0,01.



Hình 3 So sánh trung vị tỉ lệ BCR-ABL/ABL (IS-NCN) (B) trong máu ngoại vi với huyết tương.

Độ tương quan R là 0,8391 với p< 0,01.

IV. BÀN LUẬN

Sự xuất hiện của RNA trong huyết tương bệnh nhân được ghi nhận từ khá lâu [4,13]. Tuy nhiên, nguồn gốc và nguyên lý hiện diện của phân tử này trong máu ngoại vi vẫn chưa được hiểu rõ cho đến hiện tại. Một vài giả thuyết cho rằng các thuốc điều trị ung thư khiến tế bào bướu bị tiêu diệt và phóng thích RNA vào trong huyết tương [15]. Các nghiên cứu thực nghiệm sau đó cho thấy RNA thực sự tồn tại trong huyết tương và dịch tiết của bệnh nhân CML, và có thể được sử dụng trong xét nghiệm tìm tổ hợp gen BCR-ABL [3,10,11,16,17].

Nghiên cứu của Ma và cộng sự tại Trung tâm ung thư MD Anderson và Viện nghiên cứu Nichols (Mỹ) trên 160 bệnh nhân CML tại nhiều thời điểm (trước và sau điều trị) cho thấy hệ số tương quan định lượng gen BCR-ABL trong huyết tương so với trong tế bào máu ngoại vi đạt 0,83; trong huyết tương so với trong tủy xương đạt 0,33 [8]. Trong nhóm không đồng thuận kết quả giữa huyết tương và máu ngoại vi: tần suất phát hiện được tổ hợp gen BCR-ABL trong huyết tương (5-33%) cao hơn so với trong máu ngoại vi (0-9%) ($p<0,001$). Năm 2012, nghiên cứu của Narita và cộng sự tại đại học Niigata (Nhật Bản) trên 35 bệnh nhân CML cũng ghi nhận tổ hợp gen BCR-ABL có thể được phát hiện trong huyết tương của hầu hết bệnh nhân CML, đồng thời tương quan mạnh so với kết quả trong tế bào máu ngoại vi ($p = 0,048$) [11].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ giới tương đồng với các tác giả trong nước và ngoài nước. Khi xét về tuổi thì nghiên cứu của chúng tôi gần tương đồng với nghiên cứu của tác giả Vũ Quang Hưng [18], tuy nhiên lại trẻ hơn các nghiên cứu nước ngoài như của tác giả Kantarjian [8]. Tất cả bệnh nhân thu thập trong đợt này đều là bệnh nhân cũ đang điều trị TKI nên nhóm bệnh nhân trên chưa đại diện được nhóm bệnh mới chẩn đoán. Kết quả định lượng gen trong tế bào máu ngoại vi gần như tương đồng nhất với kết quả định lượng gen trong tuỷ xương. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Stock W [14] và cộng sự. Tuy nhiên sau điều trị, theo Stock W và cộng sự, mẫu tuỷ xương vẫn là nguồn mẫu tin cậy giúp đánh giá MRD chứ không phải mẫu máu ngoại vi.

Kết quả định lượng gen trong huyết tương có độ tương quan thấp hơn so với kết quả định lượng gen trong máu ngoại vi khi so sánh với mẫu tuỷ xương. Kết quả của chúng tôi ngược lại với nghiên cứu của Ma W [10] và cộng sự. Tuy vậy, nhóm bệnh nhân của chúng tôi hầu hết là sau điều trị TKI, còn nhóm bệnh nhân của Ma W và cộng sự đều là mới chẩn đoán. Do vậy, chúng tôi cần thu thêm mẫu mới chẩn đoán để làm rõ mức độ tương quan trên. Theo nghiên cứu của chúng tôi, mẫu huyết tương chưa thể thay thế mẫu máu ngoại vi, và càng chưa thể thay thế mẫu tuỷ xương để theo dõi điều trị bệnh nhân CML.

Kết quả chúng tôi cho thấy độ đồng thuận giữa mẫu huyết tương và mẫu tủy xương là 60,9%, kết quả chúng tôi tương tự với kết quả của Ting Cy [16] và cộng sự. Kết quả trên cho thấy mẫu huyết tương chưa thể thay thế mẫu tủy xương trong theo dõi điều trị CML. Xét nghiệm định lượng gen trên huyết tương có độ nhạy thấp (56,6%) và độ đặc hiệu 88,8%, giá trị tiên đoán dương cao (97,1%) tuy nhiên giá trị tiên đoán âm thấp

(23,5%). Chúng tôi cho rằng việc sử dụng mẫu huyết tương để thay thế mẫu tủy xương là chưa thoả đáng. Tuy nhiên do số lượng mẫu còn ít nên cần nghiên cứu trên số lượng mẫu lớn hơn trên cả nhóm bệnh mới chẩn đoán và nhóm đang điều trị để có kết quả cụ thể hơn.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 69 trường hợp CML đang điều trị TKI cho thấy:

- Huyết tương có thể chưa là nguồn mẫu tin cậy so với mẫu tủy xương để chẩn đoán bệnh nhân CML do kết quả đồng thuận giữa mẫu huyết tương và mẫu tủy chỉ đạt 60,9%

- So với máu ngoại vi, mẫu huyết tương có độ tương quan thấp hơn nếu cùng so sánh với mẫu tủy xương.

- Đối với mẫu huyết tương, giá trị chẩn đoán dương cao (97,1%), do vậy khi mẫu huyết tương có kết quả dương tính, có thể bệnh nhân không cần làm thêm mẫu tủy xương, tuy nhiên do giá trị tiên đoán âm thấp, bệnh nhân nên làm thêm mẫu tủy xương để chắc chắn kết quả định lượng gen là âm tính trong tủy xương.

- Kết quả độ nhạy 56,6% và độ đặc hiệu 88,8%, cho thấy phương pháp xét nghiệm định lượng gen trong huyết tương có thể giúp ích trong thực tế trong một số trường hợp bệnh nhân không đồng ý làm tủy đồ để theo dõi điều trị CML nhưng chưa thể áp dụng để quyết định ngưng điều trị TKI trên nhóm bệnh nhân có kết quả định lượng gen trong huyết tương âm tính.

Xét nghiệm BCR-ABL mẫu huyết tương chưa thể thay thế cho mẫu tuỷ xương trong việc chẩn đoán và theo dõi điều trị tuy có giá trị tiên đoán dương cao. Kiến nghị tiến hành những nghiên cứu số mẫu lớn hơn và trên cả nhóm bệnh nhân mới chẩn đoán để có được kết quả cụ thể hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alison S và cs (2014).** Towards standardisation of cell-free DNA measurement in plasma: controls for extraction efficiency, fragment size bias and quantification. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 406:6499-6512.
2. **Bộ Y Tế (2015),** " Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt", Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học, tr 34-37.
3. **Chen D và cs (2014).** Saliva as a sampling source for the detection of leukemic fusion transcripts. Journal of Translational Medicine, 12:321.
4. **El-Hefnawy T và cs (2004).** Characterization of amplifiable, circulating RNA in plasma and its potential as a tool for cancer diagnostics. Clinical Chemistry, 50:564-73.
5. **Foroni L và cs (2011).** Guidelines for the measurement of BCR-ABL1 transcripts in chronic myeloid leukaemia. British Journal of Haematology, 153:179-190.
6. **Hochhaus A và cs (2017).** Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 28:41-51.
7. **Jiang Q và cs (2012).** The differences and correlations of BCR-ABLtranscripts between peripheral blood and bone marrow assays are associated with the molecular responses in the bone marrow for chronic myelogenous leukemia. American Journal of Hematology, 87:1065-1069.
8. **Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, et al (2003),** "Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete

and major cytogenetic responses". Blood, 101(1):97-100.

9. **Kruhoffer M và cs (2010).** Evaluation of the QIAsymphony SP workstation for magnetic particlee based nucleic acid purification from different sample types for demanding downstream applications. Journal of the Association for Laboratory Automation, 15(1):41-51.
10. **Ma W và cs (2007).** Plasma RNA as an alternative to cells for monitoring molecular response in patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica, 92(02):170-175.
11. **Narita M và cs (2012).** Quantification of BCR-ABL mRNA in plasma/serum of patients with chronic myelogenous leukemia. International Journal of Medical Sciences, 9:901-908.
12. **O'Brien SG và cs (2003).** Imatinib compared with Interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. The New England Journal of Medicine, 348(11):994-1004.
13. **Silva JM và cs (2001).** Detection of epithelial messenger RNA in the plasma of breast cancer patients is associated with poor prognosis tumor characteristics. Clinical cancer Research, 7:2821-5.
14. **Stock W và cs (2006).** Quantitative real-time RT-PCR monitoring of BCR-ABL in chronic myelogenous leukemia shows lack of agreement in blood and bone marrow samples. International Journal of Oncology, 28:1099-1103.
15. **Stroun M và cs (2001).** About the possible origin and mechanism of circulating DNA apoptosis and active DNA release. Clinica Chimica Acta, 313(1-2):139-142.
16. **Ting CY và cs (2014).** Optimized RNA extraction for detection of BCR-ABL transcripts in chronic myeloid leukemia patients during treatment. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 6(1):415-418.
17. **Uzoma IC và cs (2019).** Detection of BCR-ABL1 fusion gene transcripts in the saliva of Nigerian patients with chronic myeloid leukemia. Nigerian Journal of Clinical Practice, 22:51-5.
18. **Vũ Quang Hưng (2011),** ''Nghiên cứu hiệu quả ban đầu điều trị Lơ-xê-mi kinh dòng hạt giai đoạn mạn bằng Imatinib '' Luận án thạc sĩ.
19. **WHO (2018).** NCCN-guidelines for Chronic myeloid leukemia. Version 1, 2018. National Comprehensive Cancer Network.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG DI TRUYỀN TRÊN GEN MÃ HÓA YẾU TỐ VIII Ở BỆNH NHÂN HEMOPHILIA A ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Vũ Thị Bích Hường, Trần Tuấn Anh, Ngô Thu Hằng, Nguyễn Lê Anh, Bùi Thúy Hường, Nguyễn Thị Mai, Bạch Quốc Khánh, Dương Quốc Chính.(*)

TÓM TẮT[13]

Mục tiêu: (1) Mô tả đặc điểm đột biến gen mã hóa yếu tố VIII (F8) ở bệnh nhân hemophilia A điều trị tại viện Huyết học – Truyền máu TW; (2) Bước đầu đánh giá mối liên quan giữa kiểu đột biến gen với kiểu hình bệnh và tình trạng kháng thể ức chế yếu tố VIII. **Đối tượng nghiên cứu:** 158 bệnh nhân hemophilia A gồm 129 bệnh nhân mức độ nặng, 19 bệnh nhân mức độ trung bình và 10 bệnh nhân mức độ nhẹ, được chỉ định xét nghiệm phân tích đột biến gen tại khoa Di truyền – Sinh học phân tử, Viện Huyết học - Truyền máu TW từ 1/2015 đến 9/2020. **Phương pháp nghiên cứu**: Mô tả cắt ngang, hồi cứu. **Kết quả nghiên cứu**: phát hiện đột biến ở 100% bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ đột biến đảo đoạn intron 22 là 53,16%; đột biến đảo đoạn intron 1 chiếm 2,53%; đột biến điểm chiếm 37,34%, đột biến mất đoạn nhỏ chiếm 3,17%, đột biến mất đoạn và lặp đoạn lớn chiếm 3,8%. Trong đó, 18 đột biến mới chưa được công bố trên cơ sở dữ liệu EAHAD và CHAMPS. Các đột biến đảo đoạn, đôt biến chèn đoạn, mất đoạn, lặp đoạn và đột biến điểm gặp ở bệnh nhân mức độ nặng. Đối với bệnh nhân mức độ trung bình, các đột biến thường gặp là đột biến sai nghĩa, vô nghĩa, dịch khung đọc. Tuy nhiên, ở bệnh nhân mức độ nhẹ, gặp chủ yếu là đột biến sai nghĩa. Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện kháng thể ức chế yếu tố VIII là 13,29%, chủ yếu gặp ở bệnh nhân mang đột biến đảo đoạn intron 22. **Kết luận**: Chúng tôi đã mô tả được đặc điểm đột biến gen F8 ở bệnh nhân hemophilia A và bước đầu đánh giá được mối liên quan giữa kiểu đột biến gen với kiểu hình bệnh và tình trạng kháng thể ức chế yếu tố VIII.

Từ khóa: Hemophilia, F8, yếu tố VIII.

**Viện Huyết học – Truyền máu TW*
Chịu trách nhiệm chính: Dương Quốc Chính
Email: chinh.nihbtsmp@gmail.com
Ngày nhận bài: 07/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 10/9/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

SUMMARY

STUDY ON CHARACTERISTICS OF F8 GENE MUTATION OF HEMOPHILIA A PATIENTS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Aims: (1) To describe gene mutations of factor VIII (F8) in hemophilia A patients at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion; (2) Initially evaluate the relationship between the genetic mutation with phenotype and inhibitors development. **Donors**: 158 hemophilia A patients including 129 patients with severe, 19 patients with moderate and 10 patients with mild, were tested for genetic mutation analysis in the Department of Genetics and Molecular Biology, National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 1/2015 to 9/2020. **Methods**: Cross-sectional description, retrospective. **Results**: detected mutations in 100% patients in this study, the percentage of intron 22 inversions were 53.16%; intron 1 inversions were 2.53%; point mutations accounted for 37.34%, small deletions were

3.17%, and large deletions and duplications were 3.8%. Of which, 18 novel mutations have not been reported in EAHAD and CHAMPS database. Inversions, insertions, deletions, duplications and point mutations were in severe. In moderate patients, the popular mutations were missense, nonsense, frame-shift mutations. However, in mild patients, just only missense was detected. The percentage of patients with inhibitors were 13.29%, mainly in patients with intron 22 inversion. **Conclusions**: Described the F8 gene mutation traits in hemophilia A patients and initially evaluate the relationship between the genetic mutation with phenotype and the risk of inhibitors development.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia A là bệnh rối loạn đông máu, di truyền lặn liên kết với nhiễm sắc thể X (NST X), gây ra bởi đột biến gen F8, dẫn đến tình trạng thiếu hụt yếu tố đông máu (FVIII). [1]

Gen F8 nằm ở vị trí locus 28 thuộc cánh dài trên NST X (Xq28), có kích thước khoảng 186 kb, bao gồm 26 exon, mã hóa mRNA có kích thước khoảng 9kb và protein kích thước 2332 axit amin.

Đột biến gen F8 khá đa dạng, các đột biến không khu trú trên một vùng gen nhất định mà trải dài từ đầu 5’ đến 3’ của gen, tần suất các đột biến không thống kê được (ngoại trừ đột biến đảo đoạn intron 22 và đảo đoạn intron 1). Đột biến đảo đoạn intron 22 chiếm 40-45% bệnh nhân thể nặng, xảy ra do sự tái tổ hợp giữa vùng int22h1 (vùng lặp lại gồm 9,5 kb) thuộc intron 22 với một trong hai bản sao vùng đồng nhất nằm ở telomere vùng int22h2, int22h3 (tương đồng đến 99,9%), dẫn đến đứt gãy gen F8 và gây bệnh hemophilia A mức độ nặng [1]. Xảy ra với nguyên lý tương tự là đột biến đảo đoạn intron 1, chiếm khoảng 5% bệnh nhân mức độ nặng. Ngoài ra, các dạng đột biến khác như đột biến điểm, đột biến mất đoạn nhỏ, đột biến mất đoạn và lặp đoạn lớn cũng làm thay đổi cấu trúc và chức năng yếu tố VIII. Các đột biến có thể tác động đến vị trí quyết định hoạt tính của yếu tố VIII, ảnh hưởng đến vị trí tương tác với yếu tố von Willebrand và yếu tố IX, hoặc là nguyên nhân làm giảm sự lưu thông và khả năng tiết yếu tố VIII ra ngoài tế bào [2].

Sự xuất hiện của kháng thể trung hòa trong đáp ứng điều trị có ý nghĩa trong việc lựa chọn phác đồ điều trị, đặc biệt là điều trị bằng liệu pháp gen. Một số đột biến trong bệnh hemophilia A được chứng minh có nguy cơ dẫn đến hình thành chất ức chế yếu tố VIII. [2] Chính vì vậy, mối liên quan giữa kiểu gen với kiểu hình bệnh và kiểu gen với tình trạng chất ức chế có vai trò quan trọng trong việc dự đoán nguy cơ xuất hiện ức chế yếu tố VIII và quyết định hiệu quả của phác đồ điều trị lựa chọn.

Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

(1) Mô tả đặc điểm đột biến gen mã hóa yếu tố VIII (F8) ở bệnh nhân hemophilia A điều trị tại viện Huyết học – Truyền máu TW.

(2) Bước đầu đánh giá mối liên quan giữa kiểu đột biến gen với kiểu hình bệnh và tình trạng kháng thể ức chế yếu tố VIII.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

158 bệnh nhân hemophilia A, được chẩn đoán và điều trị tại Trung tâm Hemophilia, Viện Huyết học – Truyền máu TW; trong đó 129 bệnh nhân mức độ nặng, 19 bệnh nhân mức độ trung bình và 10 bệnh nhân mức độ nhẹ (chẩn đoán và phân loại mức độ bệnh dựa vào nồng độ FVIII cơ sở của bệnh nhân

theo tiêu chuẩn của Liên đoàn Hemophilia thế giới).

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang, hồi cứu

2.2. Kỹ thuật sử dụng

- Kỹ thuật Longrange-PCR (LR-PCR) để phát hiện đột biến đảo đoạn intron 22 trên gen F8 ở bệnh nhân hemophilia A, theo quy trình chuẩn được thực hiện tại khoa Di truyền – Sinh học phân tử.

- Kỹ thuật Multiplex PCR được sử dụng để phát hiện đột biến đảo đoạn intron 1 trên gen F8 ở bệnh nhân hemophilia A, theo quy trình chuẩn được thực hiện tại khoa Di truyền – Sinh học phân tử.

- Kỹ thuật Giải trình tự gen Sanger để phát hiện đột biến trên các vùng exon, vùng nối exon-intron, vùng 5' và 3' UTR của gen F8, theo quy trình chuẩn được thực hiện tại khoa Di truyền – Sinh học phân tử. Phân tích đột biến gen sử dụng phần mềm CLC Genomic Workbench và khẳng định đột biến gây bệnh theo hướng dẫn của Tổ chức bác sỹ tại trung tâm hemophilia Vương Quốc Anh (United Kingdom Hemophilia center Doctor's organization, UKHCDO) [9].

- Kỹ thuật giải trình tự gen NGS để phát hiện các đột biến trên toàn bộ gen F8 bao gồm cả các exon, intron và các vùng gen chức năng, theo quy trình chuẩn được thực hiện tại khoa Di truyền – Sinh học phân tử. Phân tích đột biến gen sử dụng phần mềm CLC Genomic Workbench và khẳng định đột biến gây bệnh theo hướng dẫn của Tổ chức bác sỹ tại trung tâm hemophilia Vương Quốc Anh (United Kingdom Hemophilia Center Doctor's organization, UKHCDO) [9].

- Kỹ thuật MLPA để phát hiện các đột biến lặp đoạn/mất đoạn lớn trên gen F8 theo quy trình chuẩn được thực hiện tại khoa Di truyền – Sinh học phân tử.

2.3. Các bước nghiên cứu

- Thu thập tất cả các xét nghiệm phân tích đột biến gen, phân tích đa hình của bệnh nhân hemophilia A đã được thực hiện tại khoa Di truyền & Sinh học phân tử từ 1/2015 đến 9/2020.

- Thu thập kết quả theo từng loại kỹ thuật thực hiện.

- Thống kê và phân tích số liệu trên phần mềm Microsoft Office Excel 2016.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1.1. Đặc điểm các bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Giới tính	**Nam**	158	100
	Nữ	0	0
Mức độ bệnh	**Nặng**	129	81,65
	Trung bình	19	12,03
	Nhẹ	10	6,33

Nhận xét: 100% bệnh nhân trong nghiên cứu là nam giới, 129/158 bệnh nhân mức độ nặng, 19/158 bệnh nhân mức độ trung bình, 10/158 bệnh nhân mức độ nhẹ.

3.2. Đặc điểm kiểu đột biến gen gặp ở các bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.2.1. Đặc điểm kiểu đột biến gen F8 gặp ở các bệnh nhân nghiên cứu

Kiểu đột biến	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đảo đoạn intron 22	84	53,16
Đảo đoạn intron 1	4	2,53
Đột biến điểm	58	36,71
Đột biến chèn đoạn	1	0,63
Đột biến mất đoạn	10	6,33
Đột biến lặp đoạn	1	0,63
Tổng	**158**	**100**

Nhận xét: Trong nghiên cứu này, các kiểu đột biến gen F8 gây bệnh hemophilia A bao gồm: đột biến đảo đoạn intron 22, đột biến đảo đoạn intron 1, đột biến điểm, đột biến chèn đoạn, đột biến mất đoạn, đột biến lặp đoạn. Trong đó, đột biến đảo đoạn intron 22 chiếm tỷ lệ lớn nhất (53,16%).

Bảng 3.2.2. Đặc điểm phân bố đột biến điểm, chèn đoạn, mất đoạn, lặp đoạn gen F8

Vị trí trên exon/intron	Số lần gặp	Vị trí trên exon/intron	Số lần gặp
Exon 14	24	Exon 10	1
Exon 4	5	Exon 13	1
Exon 7	5	Exon 19	1
Exon 18	3	Exon 23	1
Exon 22	3	Exon 24	1
Exon 8	3	Exon 25	1
Exon 11	2	Exon 26	1
Exon 16	2	Intron 10	1
Exon 2	2	Intron 14	1
Exon 6	2	Intron 15	1
Intron 21	2	Intron 1 và exon 7	1

Nhận xét: Các đột biến điểm, chèn đoạn, mất đoạn và lặp đoạn phân bố nhiều nhất trên exon 14.

Bảng 3.2.3. Đặc điểm phân bố đột biến điểm, chèn đoạn, mất đoạn, lặp đoạn trên domain FVIII

Vị trí trên Domain	Số lần gặp
A1	14
α1	2
A2	6
α2	0
B	19
α3	4
A3	1
C1	4
C2	4

Nhận xét: Các đột biến điểm, chèn đoạn, mất đoạn và lặp đoạn phân bố nhiều nhất trên domain B và A1.

Bảng 3.2.4. Danh sách đột biến mới trong nghiên cứu

STT	Biến đổi nucleotide	Biến đổi axit amin	Vị trí	Domain	Mức độ bệnh
1	c.6392G>A	p.Trp2131*	exon 22	C1	Nặng
2	c.4626delG	p.Gly1542Glyfs*24	exon 14	B	Nặng
3	c.217T>G	p.Phe73Val	exon 2	A1	Nặng
4	c.3628G>T	p.Glu1210*	exon 14	B	Nặng
5	c.2434delC	p.Leu812Serfs*33	exon 14	B	Nặng
6	c.6273+38T>C		intron 21		Nặng
7	c.583delC, c..585-588delACTA	p.Leu195Cysfs*3	exon 4	A1	Nặng
8	c.3330delT	p.Asn1110Asnfs*28	exon 14	B	Nặng
9	c.592T>A	p.Cys198Ser	exon 4	A1	Nặng
10	c.1537+1delG		intron 10		Nặng
11	c.3063-3064insCAAA	p.Thr1022Glnfs*5	exon 14	B	Nặng
12	c.1240T>A	p.Tyr414Asn	exon 8	A2	Nặng
13	c.6098T>G	p.Phe2033Cys	exon 19	C2	Trung bình
14	c.1010-12G>A, c.1424A>G	p.Glu475Gly	intron 7, exon 9	A2	Nhẹ
15	c.1597A>C	p.Thr533Pro	exon 11	A2	Nhẹ
16	c.3330delT	p.Asn1110fs*26	exon 14	B	Nặng
17	c.985T>C	p.Cys329Arg	exon 7	A1	Trung Bình
18	c.440T>C	p.Val147Ala	exon 4	A1	Nhẹ

Nhận xét: có 18 đột biến mới chưa được công bố trên cơ sở dữ liệu EAHAD và CHAMPS

3.3. Mối tương quan giữa kiểu đột biến và mức độ bệnh

Bảng 3.3.1. Đặc điểm kiểu đột biến gen trong nhóm bệnh nhân mức độ nặng

Mức độ nặng (n=129)	Loại đột biến		Tác động	Số lượng	Tổng	Tỷ lệ (%)
	Đột biến đảo đoạn	Đảo đoạn intron 22	Sắp xếp lại (Large Rearrangement)	84	84	65,12
		Đảo đoạn intron 1		4	4	3,10
	Đột biến điểm	Đột biến thay thế	Vô nghĩa	6	30	23,26
			Sai nghĩa	9		

			Vị trí cắt nối	3		
		Đột biến chèn nu	Dịch khung đọc	1		
		Đột biến lặp nu	Dịch khung đọc	2		
		Đột biến mất nu	Dịch khung đọc	7		
			Vị trí cắt nối	1		
		Lặp nu kết hợp đột biến thay thế	Dịch khung đọc và sai nghĩa	1		
	Đột biến chèn đoạn	Đột biến chèn đoạn nhỏ	Dịch khung đọc	1	1	0,78
	Đột biến mất đoạn	Đột biến mất đoạn nhỏ	Dịch khung đọc	3	9	6,98
		Mất nu kết hợp mất đoạn nhỏ	Dịch khung đọc	1		
		Đột biến mất đoạn lớn	Mất đoạn lớn	5		
	Đột biến lặp đoạn lớn		Lặp đoạn lớn	1	1	0,78

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân mức độ nặng, đột biến đảo đoạn intron 22 chiếm tỷ lệ lớn nhất (65,12%), đột biến điểm chiếm 23,26%, còn lại là các đột biến mất đoạn, chèn đoạn và lặp đoạn.

Bảng 3.3.2. Đặc điểm kiểu đột biến gen trong nhóm bệnh nhân mức độ trung bình

Mức độ trung bình (n=19)	**Loại đột biến**		**Tác động**	**Số lượng**	**Tổng**	**Tỷ lệ (%)**
	Đột biến điểm	Đột biến thay thế	Vô nghĩa	2	18	94,74
			Sai nghĩa	11		
			Vị trí cắt nối	1		
		Đột biến lặp nu	Dịch khung đọc	1		
		Đột biến mất nu	Dịch khung đọc	3		
	Đột biến mất đoạn	Đột biến mất đoạn nhỏ	Dịch khung đọc	1	1	5,26

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân mức độ trung bình, đột biến điểm chiếm tỷ lệ cao nhất (94,74%), còn lại là đột biến mất đoạn nhỏ (5,26%).

Bảng 3.3.3. Đặc điểm kiểu đột biến gen trong nhóm bệnh nhân mức độ nhẹ

Mức độ nhẹ (n=10)	**Loại đột biến**		**Tác động**	**Số lượng**	**Tổng**	**Tỷ lệ (%)**
	Đột biến điểm	Đột biến thay thế	Sai nghĩa	9	10	100
			Sai nghĩa kết hợp với đột biến vị trí cắt nối	1		

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân mức độ nhẹ, đột biến điểm chiếm 100%

3.4. Mối liên quan giữa kiểu đột biến và tình trạng xuất hiện chất ức chế yếu tố VIII

Bảng 3.4.1. Mối liên quan giữa kiểu đột biến và tình trạng xuất hiện chất ức chế yếu tố VIII

Mức độ bệnh	Loại đột biến		Số lượng bệnh nhân có chất ức chế yếu tố VIII	Tỷ lệ(%)
Nặng	Đảo đoạn	Đảo đoạn intron 22	13	61,90
		Đảo đoạn intron 1	1	4,76
	Đột biến điểm		3	14,29
	Đột biến mất đoạn	Mất đoạn nhỏ	1	4,76
		Mất đoạn lớn	3	14,29
Trung bình			0	0
Nhẹ			0	0
Tổng			**21**	13,29

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, tình trạng xuất hiện kháng thể ức chế yếu tố VIII chỉ xuất hiện ở bệnh nhân mức độ nặng, chiếm 13,29% tổng số bệnh nhân. Trong đó, bệnh nhân mang đột biến đảo đoạn intron 22 có yếu tố ức chế với tỷ lệ cao nhất là 61,00%.

IV. BÀN LUẬN

Nhằm mục tiêu mô tả đặc điểm đột biến trên gen F8 gây bệnh hemophilia A và mô tả mối liên quan giữa kiểu gen với mức độ bệnh và tình trạng xuất hiện kháng thể ức chế yếu tố VIII, nghiên cứu thực hiện trên 158 mẫu bệnh nhân hemophilia A được thu thập dữ liệu từ tháng 1/2015 đến 9/2020 tại Viện Huyết học – Truyền máu TW. Dựa trên kết quả định lượng nồng độ yếu tố VIII, 158 mẫu bệnh nhân hemophilia A bao gồm 129 bệnh nhân mức độ nặng (81,65%), 19 bệnh nhân mức độ trung bình (12,03%) và 10 bệnh nhân mức độ nhẹ (6,33%). Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, 100% bệnh nhân là nam giới. Tỷ lệ giới tính này phản ánh đặc điểm của bệnh nhân hemophilia A. Hemophilia A là bệnh di truyền lặn liên quan đến NST X, chính vì vậy, bệnh nhân chủ yếu là nam giới [1] [6].

Kết quả phân tích đột biến trong nghiên cứu này cho thấy, đột biến đảo đoạn intron 22 chiếm 53,16%; đôt biến đảo đoạn intron 1 chiếm 2,53%; đột biến điểm chiếm 36,71%, đột biến chèn đoạn chiếm 0,63%; đột biến mất đoạn chiếm 6,33%; đột biến lặp đoạn chiếm 0,63% (Bảng 3.2.2). Tỷ lệ phát hiện đột biến đảo đoạn intron 22 trong nghiên cứu này cao hơn so với nghiên cứu tại Trường Đại học Y Hà Nội năm 2014 (đảo đoạn intron 22 chiếm 38,1%), và cũng cao hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới [8]. Điều này có thể được giải thích do cỡ mẫu và quần thể mẫu nghiên cứu khác so với các nghiên cứu trước đó. Bên cạnh đó, kết quả này phản ánh tính đa dạng của đột biến gây bệnh hemophilia A, trong đó xuất hiện đầy đủ các kiểu đột biến gen hemophilia đã được công bố trong các nghiên cứu trước đó [2]. Chính vì tính chất phức tạp này, nên để phát hiện đột biến gây bệnh hemophilia A, không thể chỉ dùng một kỹ thuật duy nhất, mà cần sự phối kết hợp nhiều phương pháp khác nhau, bao gồm: kỹ thuật LR-PCR phát hiện

đột biến đảo đoạn intron 22; kỹ thuật Multiplex PCR phát hiện đột biến đảo đoạn intron 1; kỹ thuật giải trình tự gen Sanger và NGS phát hiện đột biến điểm, đột biến chèn đoạn, mất đoạn và lặp đoạn nhỏ; kỹ thuật MLPA phát hiện đột biến mất đoạn và lặp đoạn lớn. Các kỹ thuật phát hiện đột biến được áp dụng theo phác đồ được khuyến cáo trong các nghiên cứu trước đó và đạt hiệu quả phát hiện là 100%[5]. Tỷ lệ này cao hơn so với các nghiên cứu trên Thế giới [1] [5].

Sự phân bố của các đột biến gen F8 (ngoại trừ đột biến đảo đoạn, mất đoạn và lặp đoạn lớn) thể hiện trên Bảng 3.2.2 và 3.2.3. Các đột biến gen F8 không chỉ trải dài trên các exon mà còn nằm trên vị trí cắt nối exon/intron, trong đó, đột biến trên exon 14 có số lần lặp lại nhiều nhất. Kết quả nghiên cứu này tương tự với nghiên cứu của tác giả Santacroce và cs (2008) [4]. Tương ứng với sự phân bố rải rác trên các exon và intron thì đột biến cũng làm thay đổi các axit amin rải rác trên các vùng domain. Đột biến phân bố trên các vùng domain khác nhau quyết định mức độ bệnh khác nhau do một số domain có vai trò quan trọng trong việc liên kết với yếu tố von-Willebrand như domain A3, C2, C1 [2]; ngoài ra, đột biến ở các domain này khiến bệnh nhân hemophilia A có khả năng xuất hiện kháng thể ức chế yếu tố VIII cao hơn đột biến ở domain A1, A2 [3]. Như vậy, nghiên cứu đã chứng minh được đột biến gen F8 có tính đa dạng và phân bố rải rác chứ không tập trung vào những vị trí cố định.

Trong nghiên cứu này, có 18 trường hợp đột biến gây bệnh mới chưa được công bố trên cơ sở dữ liệu EAHAD và CHAMPS. Trong đó, có 2 bệnh nhân mang 2 đột biến còn lại mỗi bệnh nhân chỉ phát hiện một đột biến. Có 16 đột biến mới là đột biến điểm, bao gồm: 2 đột biến vô nghĩa, 4 đột biến gây dịch khung đọc, 8 đột biến sai nghĩa, 2 đột biến ở vị trí cắt nối; 1 đột biến mất đoạn nhỏ và một đột biến chèn đoạn nhỏ. Các đột biến mới được phát hiện ở cả bệnh nhân mức độ nặng, trung bình và nhẹ.

Trong 158 bệnh nhân hemophilia A, các bệnh nhân được chia thành 3 nhóm tương ứng mức độ bệnh nặng, trung bình, nhẹ. Trong nhóm bệnh nhân mức độ nặng, đột biến gây bệnh chủ yếu là đột biến đảo đoạn intron 22 (chiếm 65.12% bệnh nhân mức độ nặng), sau đó là đột biến điểm (chiếm 23,26% bệnh nhân mức độ nặng), còn lại là đột biến chèn đoạn, mất đoạn và lặp đoạn; kết quả được thể hiện trên Bảng 3.4.1. Tuy nhiên, ở nhóm bệnh nhân mức độ trung bình, kiểu đột biến chiếm tỷ lệ cao nhất là đột biến điểm (chiếm 94,74% bệnh nhân mức độ trung bình), còn lại là đột biến mất đoạn nhỏ. Đối với nhóm bệnh nhân mức độ nhẹ, 100% bệnh nhân mang đột biến điểm. Mối tương quan này hoàn toàn phù hợp do bản chất các đột biến có sự tác động đến cấu trúc, chức năng và tính ổn định của protein yếu tố VIII. Các đột biến như đảo đoạn intron 22, đảo đoạn intron 1 làm xáo trộn trình tự bình thường của gen F8 dẫn tới cấu trúc yếu tố VIII cũng thay đổi. Các đột biến mất đoạn lớn, mất đoạn nhỏ, chèn đoạn làm dịch khung đọc trong quá trình dịch mã khiến trình tự protein bị thay đổi. Hầu hết các đột biến mất đoạn và chèn đoạn gây bệnh mức độ nặng, một số mất đoạn và chèn đoạn nhỏ gây bệnh mức độ trung bình [1]. Ngoài ra, các đột biến điểm có thể tác động gây sai

nghĩa axit amin hoặc tạo codon kết thúc làm dừng quá trình tổng hợp protein hoàn chỉnh, đặc biệt là các đột biến điểm tại vị trí quyết định hoạt tính yếu tố VIII có khả năng cao gây bệnh hemophilia A mức độ nặng. Tuy nhiên, tỷ lệ cao các đột biến điểm có tác động làm thay thế axit amin được gặp ở bệnh nhân mức độ trung bình và nhẹ do vị trí thay đổi axit amin không ảnh hưởng nhiều đến chức năng yếu tố VIII. Trong nghiên cứu này, ở bệnh nhân mức độ nhẹ, không có sự xuất hiện của đột biến có tác động làm dịch khung đọc hoặc đột biến vô nghĩa. Bên cạnh đó, các đột biến gây lỗi trong quá trình cắt nối cũng có khả năng gây bệnh mức độ nặng do các đột biến gây sai sót trong quá trình cắt bỏ intron tạo mRNA trưởng thành. Nghiên cứu này cho thấy, có 4 đột biến ở vị trí cắt nối gây bệnh hemophilia A mức độ nặng. Ngoài ra, đột biến trong vùng deep intron cũng được nghiên cứu có khả năng gây bệnh mức độ nặng do kích hoạt vị trí cắt nối khác trong vùng intron dẫn tới phiên mã một exon mới [1].

Sự phát triển của các chất ức chế FVIII làm cho bệnh khó kiểm soát hơn đáng kể và có liên quan đến việc gia tăng các biến chứng và tử vong của bệnh nhân. Cơ chế hình thành chất ức chế FVIII hiện nay còn nhiều bàn cãi, xong một số nghiên cứu cho rằng xu hướng phát triển chất ức chế có tác động do ít nhất hai thành phần có tính di truyền gồm đột biến gen tổng hợp yếu tố đông máu, phần còn lại do liên quan đến các yếu tố trong đáp ứng miễn dịch [6]. Nghiên cứu của Goodeve và cs (2003) cho thấy rằng loại đột biến gen có liên quan đến sự hình thành của yếu tố ức chế. Công cụ dự đoán mạnh nhất về tình trạng phát triển chất ức chế trong bệnh hemophilia A chính là kiểu đột biến gen F8 [3]. Trong nghiên cứu này, có tổng số 21/158 (13,29%) bệnh nhân có sự hình thành yếu tố ức chế và chỉ gặp ở bệnh nhân hemophilia A mức độ nặng. Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Lưu Vũ Dũng và cs (2014) (17,5%) [7], và cũng thấp hơn so với nghiên cứu của Jayandharan và cs (2012) (30%). Các đột biến liên quan đến sự không sản xuất được protein như đột biến mất đoạn, đột biến đảo đoạn, đột biến vô nghĩa có khả năng cao với sự hình thành yếu tố ức chế; các đột biến xảy ra nhưng vẫn có protein được tạo thành (thậm chí nồng độ protein thấp) như đột biến điểm có khả năng hình thành yếu tố ức chế thấp hơn [2]. Điều này là phù hợp khi trong nghiên cứu này bệnh nhân mang đột biến đảo đoạn intron 22 có tỷ lệ xuất hiện chất ức chế là cao nhất (61,90% bệnh nhân xuất hiện chất ức chế) [3].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đặc điểm tổn thương di truyền trên gen mã hóa yếu tố VIII ở 158 banahj nhân hemophilia A tại Viện Huyết học – Truyền máu TW, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Có 6 dạng tổn thương di truyền bao gồm đột biến đảo đoạn intron 22 chiếm 53,16%, đột biến đảo đoạn intron 1 chiếm 2,53%, đột biến điểm chiếm 36,71%, đột biến chèn đoạn chiếm 0,63%, đột biến mất đoạn chiếm 6,33%, đột biến lặp đoạn chiếm 0,63%. Có 18 đột biến mới chưa được công bố trên cơ sở dữ liệu EAHAD và CHAMPS ở thời điểm nghiên cứu.

2. Bước đầu nhận thấy có mối tương quan khá rõ ràng giữa kiểu gen và kiểu hình bệnh. Trong đó, các đột biến đảo đoạn intron 22, đảo đọa intron 1, đột biến mất đoạn lớn, đột biến vô nghĩa hay đột biến dịch khung đọc chỉ gặp ở bệnh nhân mức độ nặng. Đột biến điểm và đột biến mất đoạn nhỏ gặp ở bệnh nhân mức độ trung bình. Đối với bệnh nhân mức độ nhẹ, 100% bệnh nhân mang đột biến điểm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Goodeve, Anne C, and Ian R Peake. "The molecular basis of hemophilia A: genotype-phenotype relationships and inhibitor development." Seminars in thrombosis and hemostasis vol. 29,1 (2003): 23-30.

[2] Bowen, D J. "Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights." Molecular pathology : MP vol. 55,2 (2002): 127-44.

[3] Oldenburg, Johannes et al. "Historical review on genetic analysis in hemophilia A." Seminars in thrombosis and hemostasis vol. 40,8 (2014): 895-902

[4] Santacroce, R et al. "Identification of 217 unreported mutations in the F8 gene in a group of 1,410 unselected Italian patients with hemophilia A." Journal of human genetics vol. 53,3 (2008): 275-284.

[5] Pruthi, Rajiv K. "Hemophilia: a practical approach to genetic testing." Mayo Clinic proceedings vol. 80,11 (2005): 1485-99.

[6] Jayandharan, Giridhara Rao et al. "Role of molecular genetics in hemophilia: from diagnosis to therapy." Seminars in thrombosis and hemostasis vol. 38,1 (2012): 64-78.

[7] Lưu Vũ Dũng. "Nghiên cứu xác định đột biến gen F8 gây bệnh hemophilia A". Luận án tiến sỹ y học. (2014)

[8] Johnsen, Jill M et al. "Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative." Blood advances vol. 1,13 824-834. 18 May. (2017)

[9] Keeney, S et al. "The molecular analysis of haemophilia A: a guideline from the UK haemophilia centre doctors' organization haemophilia genetics laboratory network." Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia vol. 11,4 (2005): 387-97.

XÂY DỰNG CÁC QUY TRÌNH KỸ THUẬT ĐỂ HOÀN THIỆN PHÁC ĐỒ CHẨN ĐOÁN PHÂN TỬ BỆNH HEMOPHILIA TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Dương Quốc Chính, Vũ Thị Bích Hường, Trần Tuấn Anh, Nguyễn Lê Anh, Ngô Thu Hằng, Nguyễn Thị Mai, Nguyễn Hà Thanh, Bạch Quốc Khánh(*).

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) Triển khai đầy đủ các kỹ thuật phân tích đột biến để hoàn thiện phác đồ chẩn đoán bệnh hemophilia (A và B) tại Viện Huyết học – Truyền máu TW; (2) Áp dụng và đánh giá hiệu quả của phác đồ chẩn đoán đã hoàn thiện. **Đối tượng nghiên cứu:** Các quy trình phân tích đột biến gen hemophilia đã công bố trên thế giới (cho mục tiêu 1); 258 mẫu máu ngoại vi của bệnh nhân hemophilia (158 bệnh nhân hemophilia A và 100 bệnh nhân hemophilia B) được chỉ định xét nghiệm phân tích đột biến gen F8 và F9 (cho mục tiêu 2). **Phương pháp nghiên cứu:** Xây dựng các quy trình phân tích đột biến dựa trên các quy trình chẩn đoán chung. Áp dụng và đánh giá hiệu quả khi phối hợp các kỹ thuật. **Kết quả**: Xây dựng thành công các quy trình kỹ thuật phân tích đột biến gen trong bệnh hemophilia bao gồm: kỹ thuật Longrange PCR phát hiện đảo đoạn intron 22, kỹ thuật multiplex PCR phát hiện đảo đoạn intron 1, kỹ thuật giải trình tự gen Sanger (gen F8, F9), kỹ thuật giải trình tự gen NGS (gen F8, F9), kỹ thuật MLPA phát hiện các đột biến mất đoạn/lặp đoạn lớn trong gen F8, F9. Hoàn thiện phác đồ chẩn đoán phân tử bệnh hemophilia (A và B) tại Viện Huyết học – Truyền máu TW. Hiệu quả của phác đồ đạt 100% trong chẩn đoán phân tử bệnh hemophilia A và đạt 100% trong chẩn đoán phân tử bệnh hemophilia B. **Kết luận**: Đã hoàn thiện được phác đồ chẩn đoán phân tử bệnh hemophilia tại Viện Huyết học – truyền máu TW.

Từ khóa: Hemophilia, F8, F9, yếu tố VIII, yếu tố IX.

SUMMARY

DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR HEMOPHILIA AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Aim: (1) To complete diagnostic algorithm for hematology at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. (2) Apply and evaluate the effective of these protocols. **Donors:** 258 patients are subjected to either F8 or F9 genes mutations analysis. **Methods:** Newly designed and customized common molecular protocols for hemophilia mutation analysis, applied and evalutated effectiveness of new protocols for diagnosis of hemophilia. **Results:** Successfully designed testing algorithm for hemophilia mutation analysis, including Longrange-PCR for intron-22 inversion, multiplex PCR for intron-1 inversion, Sanger sequencing and next-generation sequencing for F8 and F9 genes, MLPA for large and/or novel deletions. The effectiveness of this algorithm is 100% for all of 258 tested cases. **In conclusion:** we have successfully optimized the mutation tests algorithm for hemophilia at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion.

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Dương Quốc Chính
Email: chinh.nihbtsmp@gmail.com
Ngày nhận bài: 07/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 10/9/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kết quả định lượng yếu tố VIII, IX và các thông tin khai thác từ tiền sử gia đình người bệnh hiện vẫn là những yếu tố quyết định trong chẩn đoán bệnh Hemophilia (A và B). Tuy nhiên, phân tích đột biến gen được khuyến cáo thực hiện cho tất cả các bệnh nhân vì thông tin đột biến ở người bệnh góp phần làm sáng tỏ chức năng sinh học của gen, về mối tương quan giữa kiểu gen và kiểu hình bệnh, dự đoán nguy cơ hình thành các chất ức chế và cơ sở quan trọng để chẩn đoán tình trạng mang gen, chẩn đoán trước sinh cũng như chẩn đoán trước chuyển phôi [1] [2].

Phân tích đột biến gen gây bệnh hemophilia là xét nghiệm phức tạp do: số lượng đột biến gen rất lớn (trên 2000 đột biến gen liên quan đến bệnh hemophilia A và trên 1000 đột biến trong bệnh Hemophilia B) [3] [4]; kiểu đột biến gen đa dạng (từ các đột biến điểm, đột biến đảo đoạn, chèn đoạn, các mất đoạn/ lặp đoạn nhỏ đến các mất đoạn/ lặp đoạn lớn); các đột biến không khu trú trên một vùng ADN nhất định mà trải dài từ đầu 5’ đến 3’ của gen; tần suất các đột biến không thống kê được (ngoại trừ đột biến đảo đoạn intron 22 và đảo đoạn intron 1 trong hemophilia A mức độ nặng) [5] [4]. Do tính chất phức tạp nêu trên, chúng ta không thể áp dụng một thuật chung cho tất cả các loại đột biến. Thực tế, mỗi kỹ thuật chỉ có khả năng phát hiện một số loại đột biến nhất định. Hiện tại, kỹ thuật giải trình tự gen (NGS, Sanger) là tiêu chuẩn vàng để phát hiện các đột biến điểm và các chèn xóa nhỏ. Trong khi đó, để phát hiện các đột biến đảo đoạn gen như intron 22 phòng xét nghiệm phải sử dụng kỹ thuật PCR khuếch đại chuỗi dài (Longrange - PCR). Với các đột biến mất đoạn hoặc lặp đoạn gen lớn, chúng ta cần sử dụng kỹ thuật MLPA [6] [7]. Chính vì vậy, để nâng cao hiệu quả chẩn đoán cho bệnh nhân và người mang gen, chúng tôi mong muốn xây dựng được bộ công cụ hoàn chỉnh gồm nhiều kỹ thuật sinh học phân tử hiện đại có khả năng phát hiện mọi loại đột biến hemophilia. Cụ thể, đề tài có các mục tiêu như sau:

(1) Triển khai các kỹ thuật phân tích đột biến để hoàn thiện phác đồ chẩn đoán bệnh hemophilia (A và B) tại Viện Huyết học – Truyền máu TW

(2) Áp dụng và đánh giá hiệu quả của phác đồ chẩn đoán đã hoàn thiện.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Các quy trình chẩn đoán phân tử bệnh hemophilia trên thế giới (thực hiện mục tiêu 1)[6] [7] [8] [9]

- 258 mẫu bệnh phẩm là máu ngoại vi của các bệnh nhân hemophilia được chỉ định xét nghiệm phân tích đột biến gen tại khoa Di truyền & Sinh học phân tử, Viện Huyết học-Truyền máu TW, từ tháng 1/2015 đến 9/2020. Trong đó, có 158 bệnh nhân hemophilia A, 100 bệnh nhân hemophilia B (thực hiện mục tiêu 2).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

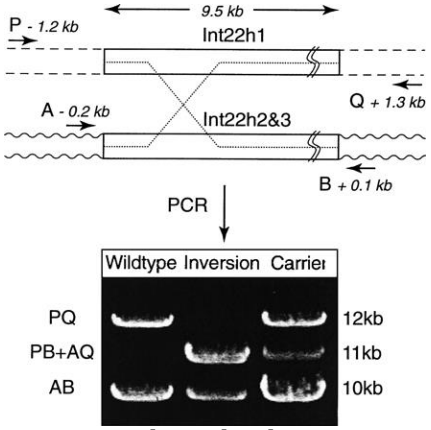
- Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang

2.2.2. Các bước nghiên cứu

2.2.2.1 Xây dựng các quy trình phân tích đột biến

Tối ưu quy trình theo phương pháp của Liu Q và cs (1998). Vị trí các mồi sử dụng và hướng dẫn phân tích kết quả thể hiện ở hình 1.

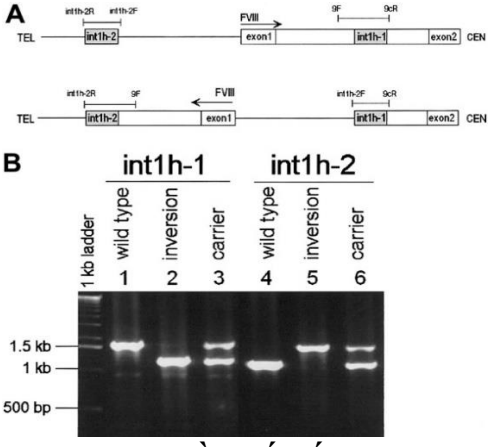
Quy trình Longrange PCR phát hiện các đảo đoạn intron 22



Hình 1: vị trí mồi thiết kế cho đảo đoạn intron 22 [8]

Tối ưu quy trình theo phương pháp của Rossetti và cs (2005). Vị trí các mồi sử dụng và hướng dẫn phân tích kết quả thể hiện ở hình 2

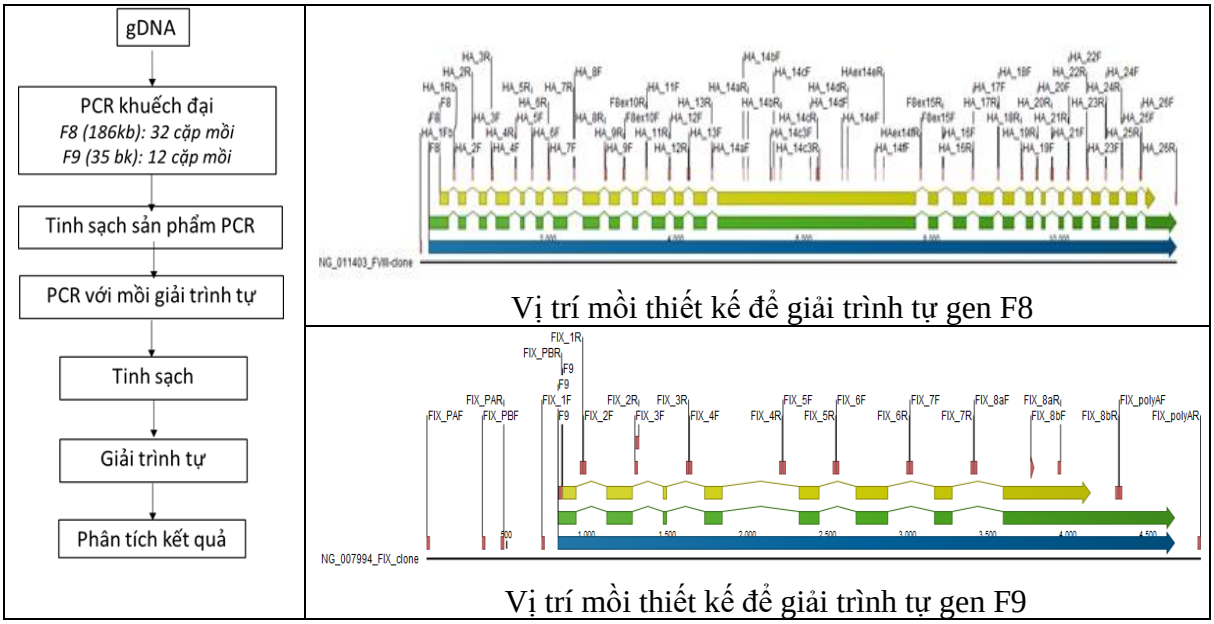
Quy trình Multiplex PCR phát hiện đảo đoạn intron 1



Hình 2: vị trí mồi thiết kế cho đảo đoạn intron 1 [9]

Quy trình giải trình tự gen Sanger: **giải trình tự toàn bộ các exon, vùng nối intron-exon, đầu 5; và 3' của gen F8 và F9**

Tối ưu quy trình giải trình tự gen F8, F9 theo hướng dẫn chẩn đoán phân tử bệnh hemophilia của Trung tâm hemophilia Vương Quốc Anh (United Kingdom Hemophilia center Doctors' organisation, UKHCDO) [6] [7].



Hình 3: Vị trí thiết kế mồi khuếch đại gen F8, F9 và các bước giải trình tự gen Sanger

Quy trình MLPA phát hiện các lặp đoạn/mất đoạn gen lớn trên gen F8, F9

Sử dụng bộ kit phát hiện các lặp đoạn/mất đoạn gen lớn trên gen F8 (SALSA MLPA P178-B4 F8) và gen F9 (SALSA MLPA P207 F9) của MRC Holland, Amsterdam, The Netherlands. Thực hiện quy trình theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Xây dựng quy trình giải trình tự gen NGS**: giải trình tự toàn bộ gen F9, toàn bộ 26 exon, đầu 5', 3' và phần lớn các intron của gen F8.**

a) Thiết kế các trình tự mồi khuếch đại gen F8, F9:

– Bước 1: Phân tích kích thước và tính toán khoảng cách giữa các vùng trình tự để chia gen F8, F9 thành các vùng gen có kích thước phù hợp, thuận lợi .

– Bước 2: Sử dụng phần mềm Primer3 để thiết kế các cặp mồi đặc hiệu cho mỗi vùng gen F8, F9 đã định sẵn. Các cặp mồi được thiết kế gối đầu nhau để đảm bảo khuếch đại được toàn bộ trình tự gen các vùng gen đích. Nhiệt độ nóng chảy (Tm) của các cặp mồi được tính toán để không chênh lệch nhau quá 5 độ.

– Bước 3: Sử dụng phần mềm Nucleotide Blast của NCBI để so sánh và kiểm tra độ đặc hiệu của các trình tự mồi đã thiết kế.

– Bước 4: Sử dụng phần mềm CLC Genomic Workbench để kiểm tra lại độ bao phủ gen F8, F9 của các trình tự mồi đã thiết kế trước khi sử dụng.

b) Tối ưu quy trình Longrange PCR khuếch đại gen F8, F9

c) Tinh sạch sản phẩm PCR; chuẩn bị thư viện và giải trình tự gen NGS

– Sử dụng bộ kit Agencourt Ampure XP (Beckman coulter), Nextera XT library prep kit 24 samples (Illumina), Miseq reagent kit v2 – 300 cycles PE, Nextera XT index kit (Illumina) và thực hiện quy trình theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

2.2.2.2. Áp dụng và đánh giá hiệu quả phác đồ chẩn đoán với các kỹ thuật đã hoàn thiện

2.2.3. Xử lý và thống kê dữ liệu

- Dữ liệu giải trình tự gen Sanger và NGS được phân tích trên phần mềm CLC Genomic Work bench; sử dụng gen tham chiếu cho gen F8 là NG.011403 và NP.000123.1, cho gen F9 là NG_007994.1 và NM_000133.3.

- Số liệu nghiên cứu được xử lý và thống kê trên phần mềm Microsoft Excel 2016.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả tối ưu quy trình Longrange PCR

Sử dụng các trình tự mồi theo thiết kế của Liu Q và cs, chúng tôi đã tối ưu được thành phần và điều kiện của phản ứng Longrange PCR (hình 4a). Kết quả của phản ứng Longrange PCR được thể hiện trên hình 4b.

(a) Thành phần phản ứng mix 1

STT	Sinh phẩm	T.phần/1 pứ
1	H2O	(6.6)
2	10X Buffer	2.0
3	DMSO	0.4
4	dATP 10mM	1.25
5	dCTP 10mM	1.25
6	dTTP 10mM	1.25
7	dGTP 10mM	0.625
8	7-deaza-dGTP 10mM	0.625
9	Oligo P+Q mix 4pM	2.0
10	Oligo A+B mix 2pM	3.0
11	DNA	(100ng)
	Tổng thể tích	20 ul

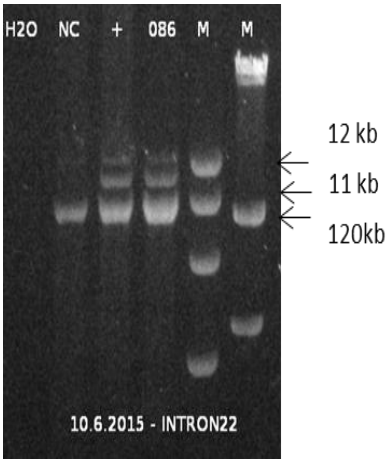
Thành phần phản ứng mix 2

Sinh phẩm	T.phần/1 pứ
H2O	4.0
10X Buffer	0.5
Longrange enzyme	0.5
Tổng thể tích	5 ul

Chu trình nhiệt phản ứng LR-PCR

Nhiệt độ	Thời gian	Số chu kỳ
95^{0}C	30 s	1
95^{0}C	2 p15 s	
95^{0}C	12 s	12
65^{0}C	**30 s**	
68^{0}C	12 p	
95^{0}C	12 s	
65^{0}C	**30 s**	1
68^{0}C	(12 p +20 s)n+1	20
68^{0}C	7 p	1

(b)



Kết quả của phản ứng LR-PCR

Hình 4: Thành phần, điều kiện tối ưu và kết quả của phản ứng Longrange PCR

Nhận xét: quy trình Longrange PCR cho kết quả đặc hiệu, các băng sản phẩm rõ nét, đúng kích thước.

3.2. Kết quả tối ưu quy trình multiplex PCR

Sử dụng các trình tự mồi theo thiết kế của Rossetti và cs, chúng tôi đã tối ưu được thành phần và điều kiện của phản ứng mutiplex PCR phát hiện đảo đoạn intron 1(hình 5a). Kết quả của phản ứng multiplex PCR được thể hiện trên hình bb.

(a)Thành phần phản ứng H1

STT	Sinh phẩm	T.phần/1 pứ
1	H2O	(10)
2	2X GoTaq MM	12.5
3	Primer H1 5pM	1.5
4	ADN	(100ng)
	Tổng thể tích	25 ul

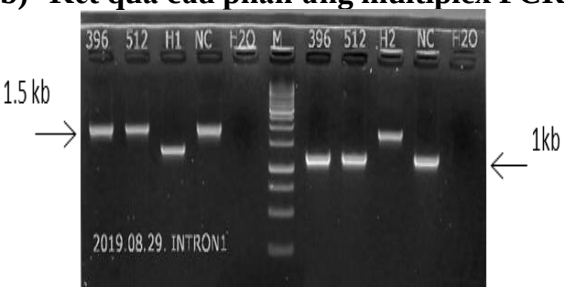
Chu trình nhiệt phản ứng multiplex PCR

Nhiệt độ	Thời gian	Số chu kỳ
91^{0}C	10 p	1
94^{0}C	30 s	30
57^{0}C	**30 s**	
72^{0}C	2 p	
72^{0}C	7 p	1

Thành phần phản ứng H2

STT	Sinh phẩm	T.phần/1 pứ
1	H2O	(10)
2	2X GoTaq MM	12.5
3	Primer H2 5pM	1.5
4	ADN	(100ng)
	Tổng thể tích	25 ul

(b) Kết quả của phản ứng multiplex PCR



Hình 5: Thành phần, điều kiện tối ưu và kết quả của phản ứng multiplex PCR

Nhận xét: Phản ứng multiplex PCR cho các băng ADN đặc hiệu, đúng kích thước theo tính toán lý thuyết.

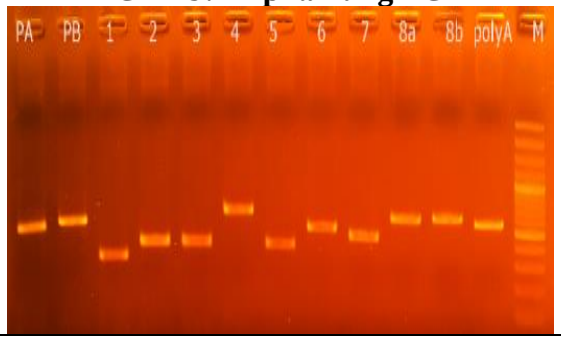
3.3. Kết quả tối ưu quy trình Sanger

Sử dụng các trình tự mồi theo hướng dẫn của UKHCDO, chúng tôi đã tối ưu thành công 32 phản ứng PCR để khuếch đại gen F8, 12 phản ứng PCR để khuếch đại gen F9 (hình 6) và thực hiện giải trình tự thành công các trình tự gen này (hình 7).

F8: 32 phản ứng PCR

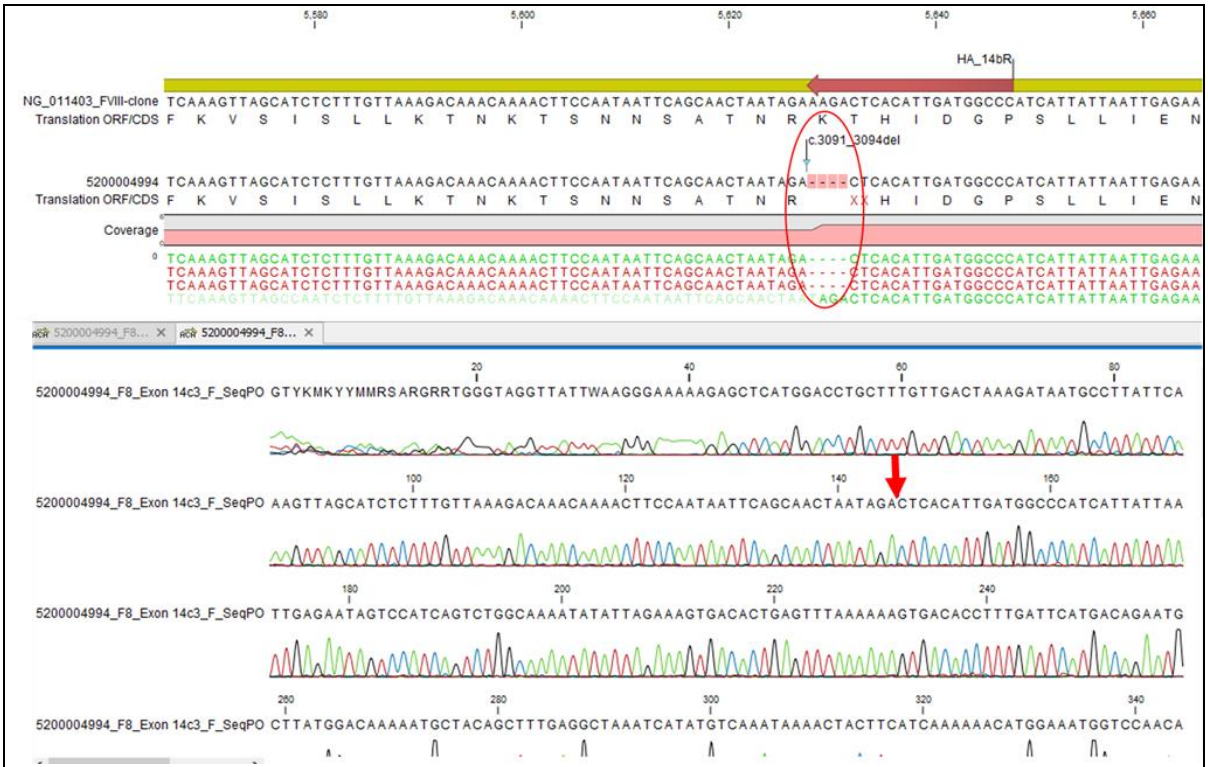


PCR F9: 12 phản ứng PCR



Hình 6: Kết quả khuếch đại gen F8, F9 bằng kỹ thuật PCR

Nhận xét: Phản ứng PCR cho kết quả rõ ràng, các băng sản phẩm đặc hiệu, đúng kích thước, không có sản phẩm phụ.



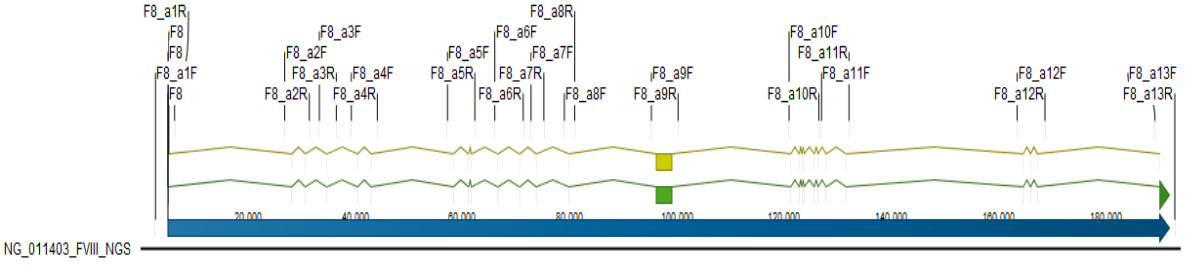
Hình 7: Kết quả giải trình tự gen Sanger

Nhận xét: Dữ liệu giải trình tự cho tín hiệu rõ ràng, sắc nét, cường độ tín hiệu cao

3.4. Kết quả tối ưu quy trình NGS

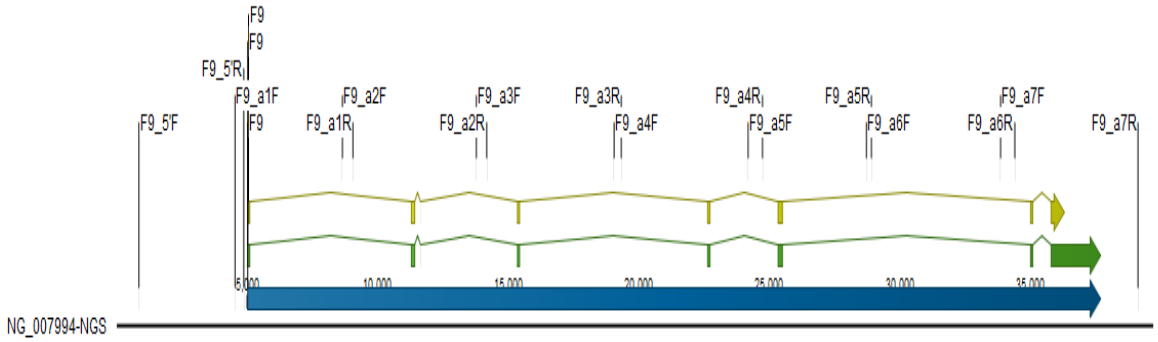
3.4.1. Kết quả thiết kế các cặp mồi F8:

Thực hiện các bước thiết kế như đã mô tả ở phần phương pháp, sử dụng phần mềm thiết kế mồi chuyên dụng Primer3, chúng tôi đã thiết kế thành công các trình tự mồi để khuếch đại toàn bộ gen F9; toàn bộ 26 exon, đầu 5', 3' cùng với phần lớn các intron của gen F8. Kết quả kiểm tra độ bao phủ của các trình tự mồi trên phần mềm CLC được trình bày ở hình 8 và hình 9.



Hình 8: Kết quả kiểm tra độ bao phủ gen F8 trên phần mềm CLC

Nhận xét: Trình tự mồi bao phủ hoàn toàn các vùng trình tự đích mong muốn

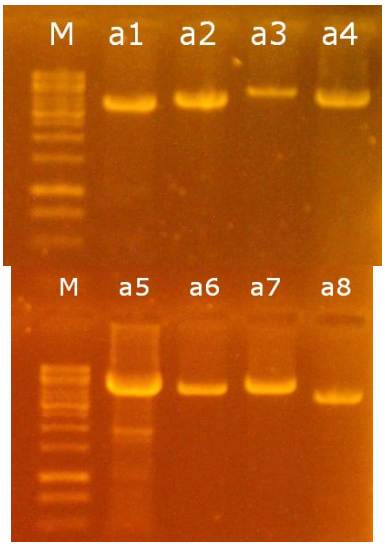


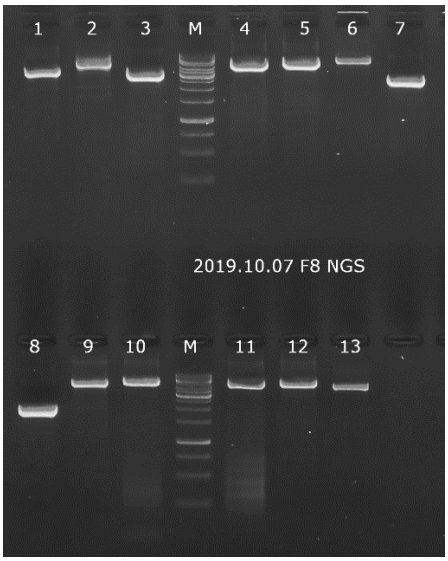
Hình 9: Kết quả kiểm tra độ bao phủ gen F9 trên phần mềm CLC

Nhận xét: Trình tự mồi bao phủ hoàn toàn gen F9 (35kb)

3.4.2. Kết quả tối ưu quy trình Longrange PCR khuếch đại gen F8, F9

Thực hiện tối ưu phản ứng Longrange PCR với các cặp mồi thiết kế cho gen F8 và F9, chúng tôi thu được kết quả ở hình 10.





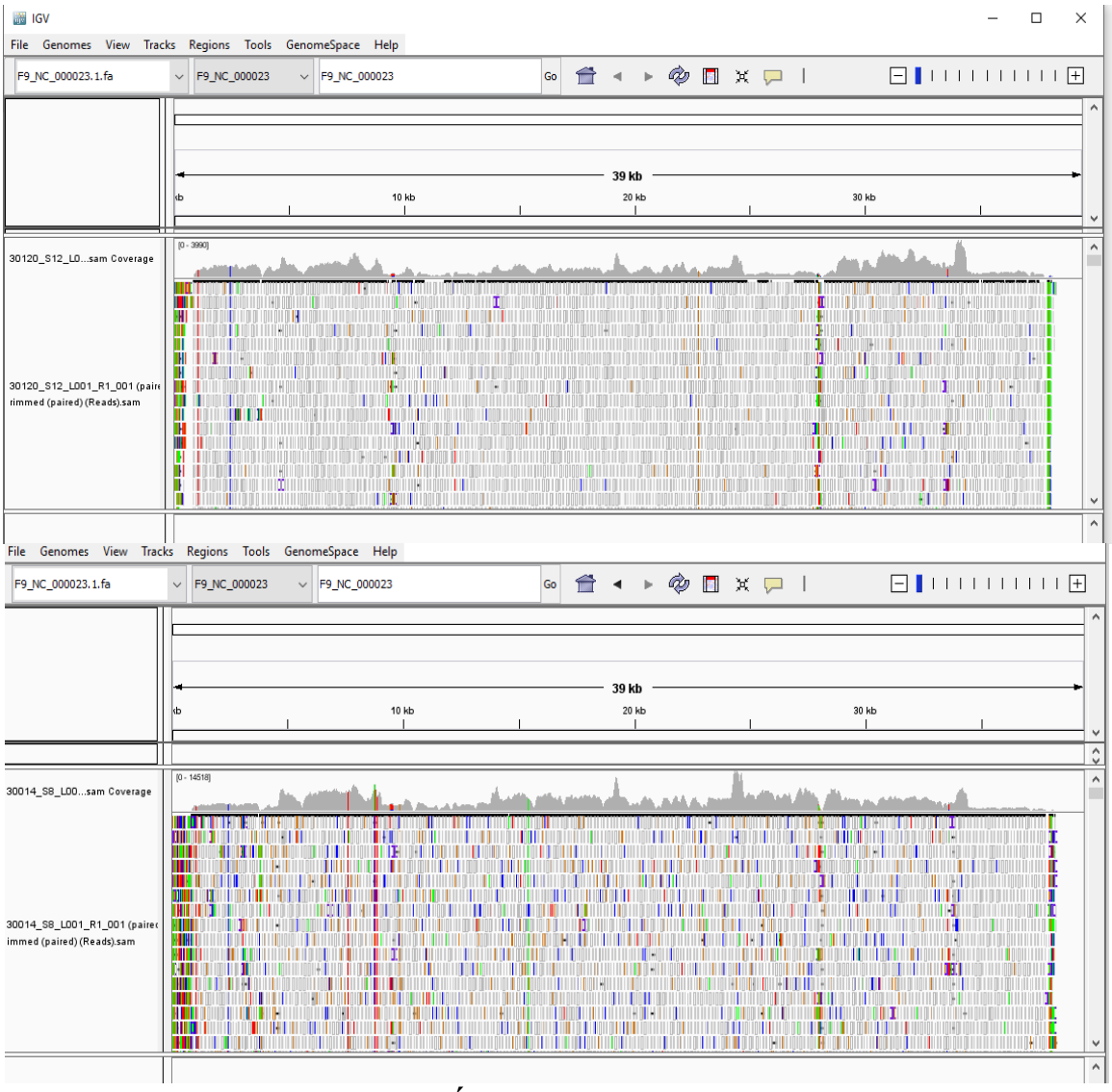
F9: 8 phản ứng LR-PCR ***F8: 13 phản ứng LR-PCR***

Hình 10: Kết quả phản ứng Longrange PCR với các cặp mồi thiết kế

Nhận xét: Phản ứng LR-PCR cho các sản phẩm đặc hiệu, đúng kích thước theo lý thuyết

3.4.3. Kết quả giải trình tự gen NGS

Sản phẩm của phản ứng Longrange PCR được tinh sạch, chuẩn bị thư viện và giải trình tự gen NGS. Kết quả giải trình tự được trình bày ở hình 11.

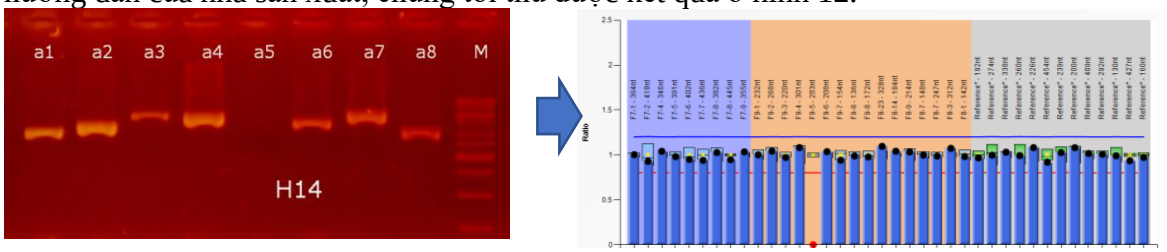


Hình 11: Kết quả giải trình tự gen NGS

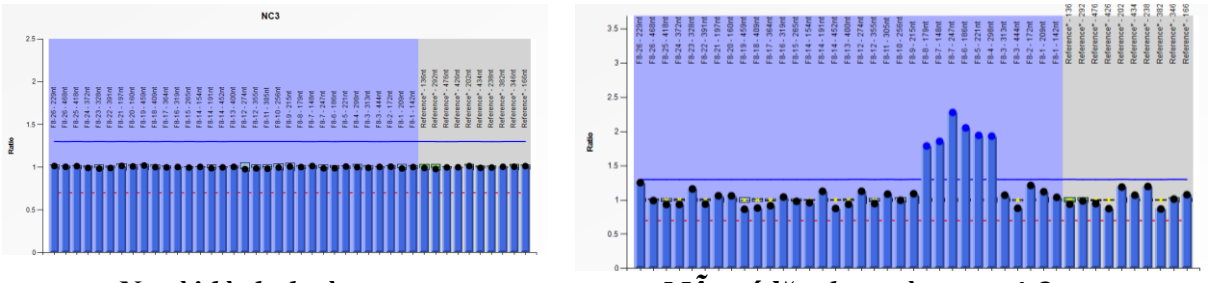
Nhận xét: Dữ liệu giải trình tự thu được bao phủ hoàn toàn gen các trình tự đích. Độ bao phủ (coverage) tối thiểu của mỗi nucleotide là 70X.

3.5. Áp dụng quy trình MLPA

Sử dụng bộ kit SALSA MLPA P178-B4 F8 và SALSA MLPA P207 F9, thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất, chúng tôi thu được kết quả ở hình 12.



Mẫu có đột biến mất đoạn exon 5

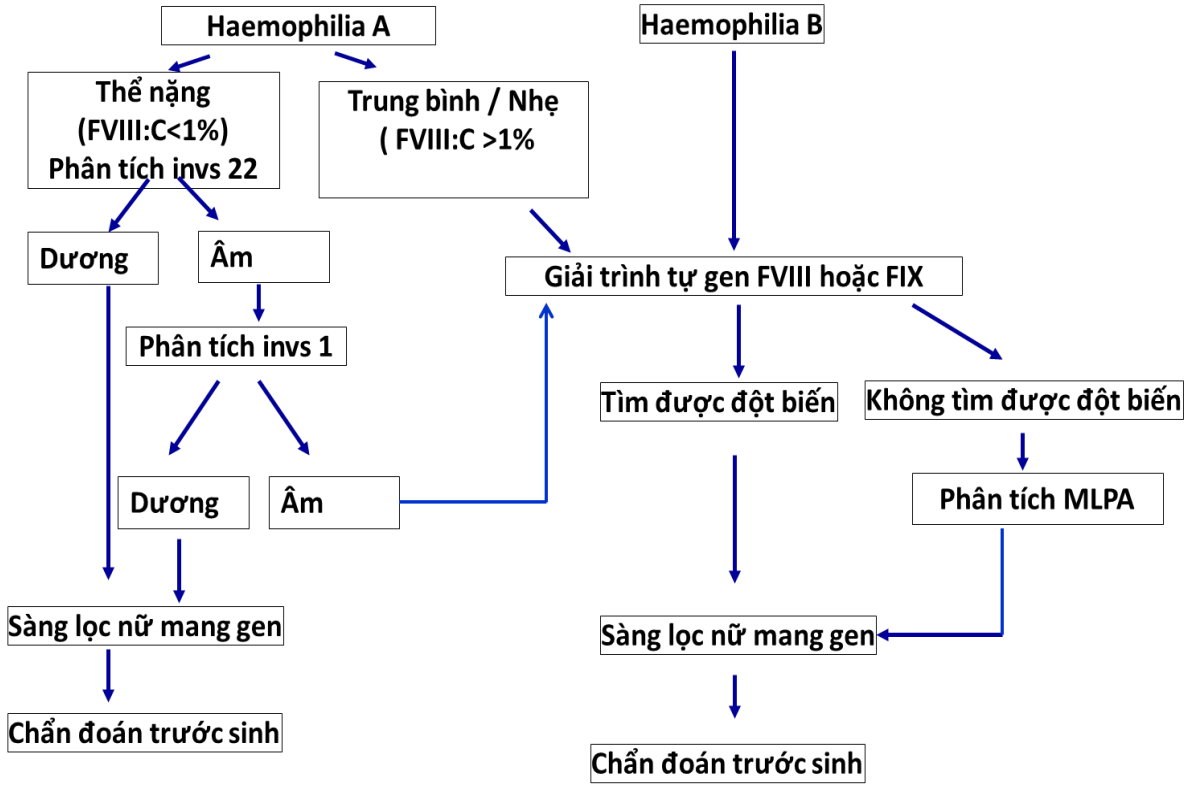


Người bình thường *Mẫu có lặp đoạn từ exon 4-8*

Hình 12: Kết quả phân tích đột biến bằng kỹ thuật MLPA

Nhận xét: Ứng dụng thành công kỹ thuật MLPA trong phân tích các tổn thương di truyền lớn trong bệnh hemophilia

3.6. Hoàn thiện phác đồ chẩn đoán phân tử trong bệnh hemophilia

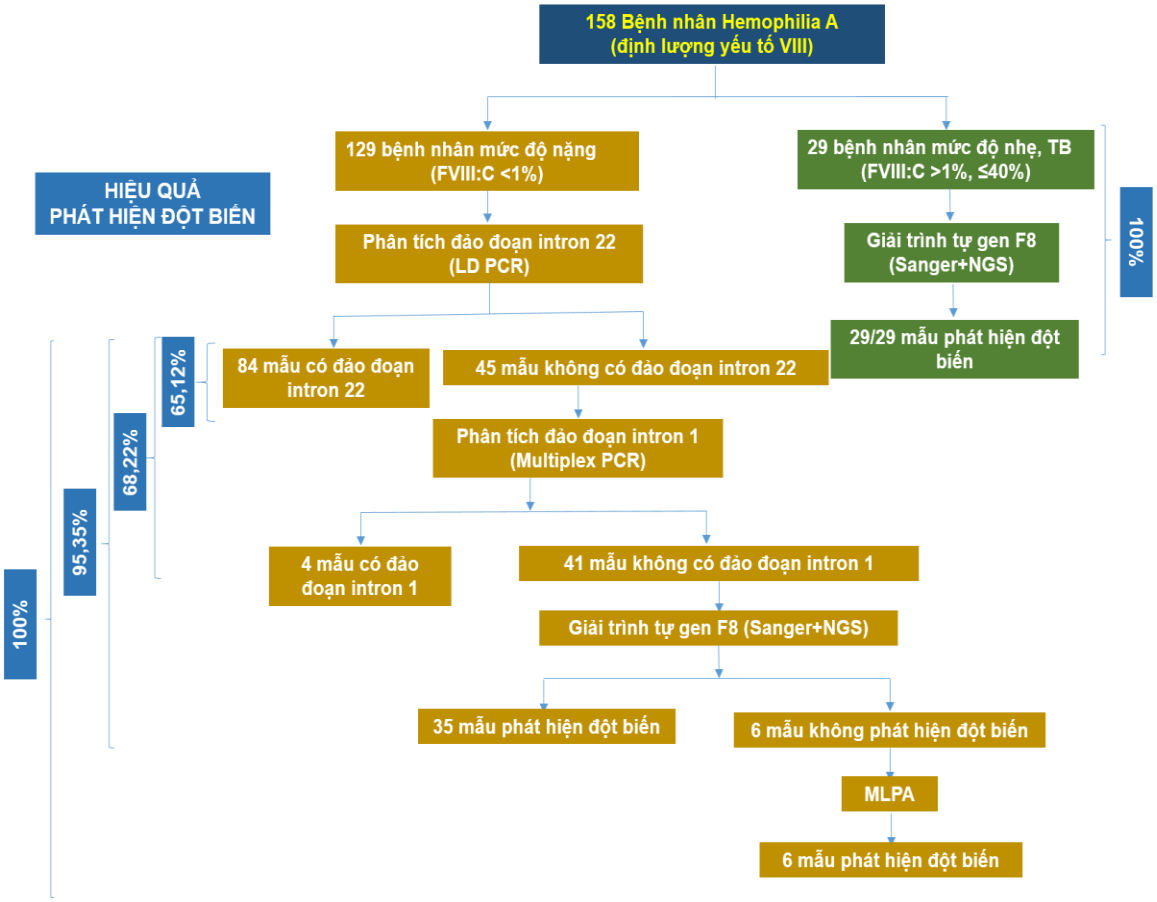


Hình 13: Phác đồ chẩn đoán phân tử bệnh hemophilia

3.7. Áp dụng và đánh giá hiệu quả phác đồ trong chẩn đoán bệnh hemophilia

Để đánh giá hiệu quả của phác đồ chẩn đoán phân tử bệnh hemophilia, chúng tôi đã áp dụng chẩn đoán cho 158 bệnh nhân hemophilia A và 100 bệnh nhân hemophilia B đang được điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu TW.

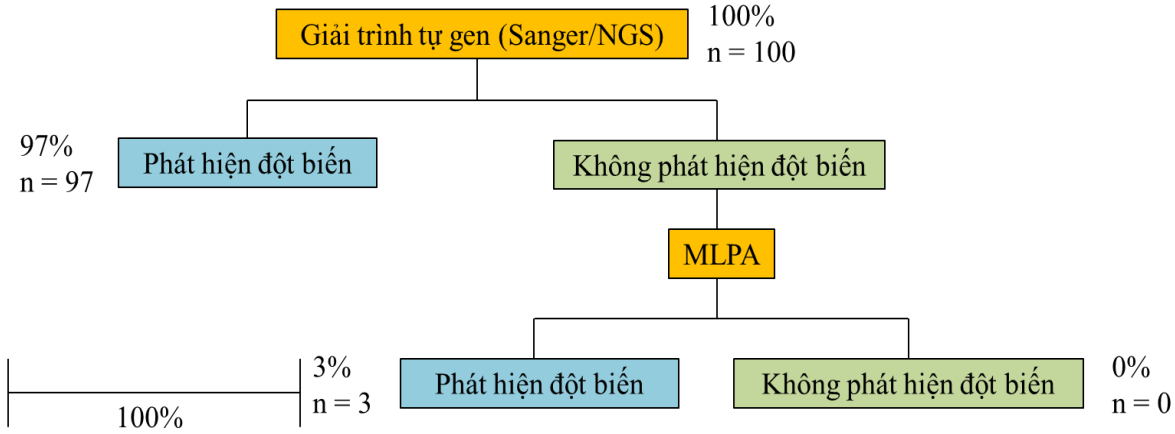
3.7.1. Kết quả chẩn đoán trong bệnh hemophilia A



Hình 14: Kết quả chẩn đoán trong bệnh hemophilia A

Nhận xét: Hiệu quả chẩn đoán của phác đồ trong bệnh hemophilia A đạt 100%

3.7.2. Kết quả chẩn đoán trong bệnh hemophilia B



Hình 15: Kết quả chẩn đoán trong bệnh hemophilia B

Nhận xét: Hiệu quả chẩn đoán của phác đồ trong bệnh hemophilia B là 100%.

IV. BÀN LUẬN

Xác định các biến đổi di truyền có vai trò quan trọng trong gia đình người bệnh hemophilia vì thông tin về đột biến gen là cơ sở để tư vấn tiền hôn nhân, tư vấn sinh sản, chẩn đoán trước sinh, chẩn đoán trước chuyển phôi giúp kiểm soát một cách hiệu quả nguồn gen bệnh. Thông tin về đột biến gây bệnh cũng hỗ trợ dự đoán nguy cơ hình thành chất ức chế cho bệnh nhân, một biến chứng được coi là nghiêm trọng nhất trong điều trị bệnh hemophilia hiện nay [1][4][10].

Trung tâm hemophilia, Viện Huyết học – Truyền máu TW hiện là cơ sở quản lý và điều trị bệnh hemophilia lớn nhất trong cả nước. Trong phân tích di truyền bệnh hemophilia, chúng tôi đặt ra nhiệm vụ phải chẩn đoán đến cùng để tìm được nguyên nhân gây bệnh cho người bệnh. Chính vì vậy, song song với tuyên truyền bệnh, chúng tôi đặt ra mục tiêu xây dựng một bộ công cụ hoàn chỉnh, trong đó có nhiều kỹ thuật chẩn đoán đáp ứng được với sự đa dạng của các biến đổi di truyền trong bệnh hemophilia.

Trải qua một quá trình nghiên cứu khá dài, chúng tôi đã tối ưu và xây dựng thành công các kỹ thuật phân tích đột biến trong bệnh hemophilia theo đúng định hướng của phác đồ chẩn đoán trên thế giới hiện nay. Đó là tối ưu thành công kỹ thuật Longrange PCR phát đảo đoạn intron 22 theo phương pháp của Liu Q và cs năm 1998, kỹ thuật multiplex PCR phát hiện đoạn intron 1 theo phương pháp của Rossetti và cs năm 2005 (kết quả thể hiện ở hình 4, hình 5) (các kết quả nghiên cứu này đã được báo cáo tại Hội nghị Huyết học toàn quốc năm 2012 (đảo đoạn intron 22) và năm 2014 (đảo đoạn intron 1). Tiếp đó, chúng tôi đã ối ưu thành công kỹ thuật giải trình tự gen Sanger để phân tích đột biến trong tất cả các exon, các vùng nối giữa intron-exon và đầu 5', 3'của gen F8, F9 theo hướng dẫn của Trung tâm hemophilia Vương quốc Anh. Trong quá trình tối ưu quy trình giải trình tự gen Sanger, chúng tôi gặp không ít khó khăn vì theo thiết kế cần phải sử dụng 64 trình tự mồi cho 32 phản ứng PCR để khuếch đại các vùng gen F8 cũng như 24 trình tự mồi để thực hiện 12 phản ứng PCR cho gen F9. Nếu chỉ tối ưu từng phản ứng PCR riêng rẽ thì không phải vấn đề khó tuy nhiên, để có thể tiết kiệm thời gian và trang thiết bị khi quy trình được áp dụng thường quy, chúng tôi đã phải nghiên cứu để tìm được một điều kiện phản ứng PCR chung, trong đó nhiệt độ và thời gian phù hợp cho cả 64 trình tự mồi của gen F8, cũng như một điều kiện phản ứng PCR chung cho tất cả 24 trình tự mồi của gen F9 để thu được các sản phẩm PCR đặc hiệu làm đầu vào cho bước giải trình tự gen Sanger. Nếu sản phẩm PCR không đặc hiệu, tín hiệu giải trình tự sẽ bị nhiễu, không phân tích được kết quả. Qua một quá trình thử nghiệm, chúng tôi đã thành công khi tìm được điều kiện phù hợp chung cho 32 phản ứng PCR khuếch đại gen F8, cũng như điều điện phù hợp chung cho 12 phản ứng PCR khuếch đại gen F9. Kết quả được thể hiện ở hình 6. Với các sản phẩm PCR đặc hiệu đó, chúng tôi đã giải trình tự gen F8, F9 thành công theo phương pháp Sanger với các tín hiệu rõ ràng, chính xác (hình 7).

Chúng tôi tiếp tục ứng dụng thành công kỹ thuật MLPA để phân tích các bất thường di truyền lớn trong bệnh hemophilia như các lặp đoạn gen, mất đoạn gen (hình 12). Mặc dù tỷ lệ các bất thường di truyền này chỉ chiếm tỷ lệ 1%-3% trong số các tổn thương di truyền liên quan đến bệnh [6] [7], nhưng nếu không xác định được thì sẽ không thể chẩn đoán được tình trạng mang gen cho tất

cả các thành viên có nguy cơ mang gen trong gia đình người bệnh.

Đặc biệt, chúng tôi đã xây dựng thành công quy trình giải trình tự gen NGS để phân tích di truyền trong bệnh hemophilia (A và B). Sau giải trình tự gen Sanger, có khoảng 3%-5% trường hợp không phát hiện được đột biến do vị trí đột biến nằm ở ngoài vùng gen phân tích [11]. Chính vì vậy, trong những năm gần đây giải trình tự gen NGS cũng bắt đầu được sử dụng để phân tích di truyền trong bệnh hemophilia [12][13]. Ưu điểm của giải trình tự NGS là có thể giải trình tự các vùng gen lớn, thậm chí toàn bộ gen nên hiệu quả phân tích sẽ cao hơn. Tuy nhiên, khác với phương pháp Sanger, hiện nay chưa có một cách tiếp cận chung hoặc một quy trình NGS chung để hướng dẫn cho các phòng xét nghiệm có nhu cầu triển khai xét nghiệm này. Để phân lập gen F8, F9 phục vụ cho giải trình tự NGS, đa số các nghiên cứu sử dụng công nghệ bắt giữ gen đích bằng các probe tổng hợp SureSelect Custom Probe, SeqCap Probe, hay xGen Lockdown panels, tuy nhiên việc ứng dụng không phải dễ dàng do chi phí rất cao. Hiện nay mới chỉ có một vài nghiên cứu đột biến gen hemophilia với quy mô lớn mới có thể sử dụng các panel probe này [10] [12] [13]. Với mục tiêu triển khai được xét nghiệm NGS đạt độ chính xác cao mà phí vẫn phù hợp để bệnh nhân có thể sử dụng, chúng tôi đã nghiên cứu và thiết kế các cặp mồi đặc hiệu (tương ứng với 8 phân đoạn, a1-a8) để khuếch đại toàn bộ gen F9. Với gen F8, chúng tôi thiết kế 13 cặp mồi (tương ứng với 13 phân đoạn a1-a13) (bảng 2) để khuếch đại tất cả các exon, các vùng nối giữa intron-exon, đầu 5', 3' và các vùng không mã hóa (intron) có kích thước từ 2,4 kb đến 3 kb trước và sau mỗi exon (các biến đổi di truyền nằm quá sâu trong intron thường không có khả năng gây bệnh). Kiểm tra về mặt lý thuyết trên phần mềm CLC chúng tôi nhận thấy các trình tự mồi thiết kế đã bao phủ hoàn toàn các trình tự đích mong muốn (hình 8 và 9). Tiếp tục tối ưu phản ứng Longrange PCR các cặp mồi đã thiết kế, chúng tôi thu được kết quả ở hình 10 với các băng sản phẩm đặc hiệu, đúng kích thước. Các sản phẩm PCR này được tinh sạch, chuẩn bị thư viện và giải trình tự gen NGS. Kết quả giải trình tự NGS ở hình 11 đã cho thấy với gen F9, chúng tôi đã thu được toàn bộ trình tự gen dài 35 kb; với gen F8 chúng tôi thu được toàn bộ vùng gen đích tương ứng với vị trí thiết kế mồi. Điều đó cho thấy quy trình NGS chúng tôi đã xây dựng đạt độ chính xác cao.

Với tất cả các kết quả trên, có thể nói với việc triển khai được đầy đủ các kỹ thuật phân tích đột biến, chúng tôi đã hoàn thiện được phác đồ chẩn đoán phân tử bệnh hemophilia. Từ năm 2019, khoa Di truyền & Sinh học phân tử, Viện Huyết học – Truyền máu TW đã tham gia vào chương trình ngoại kiểm của UK NEQAS. Tất cả các kỹ thuật phân tích đột biến nêu trên đều được phối hợp để phân tích mẫu ngoại kiểm và đều cho kết quả chính xác so với kết quả tham chiếu. Điều đó một lần nữa khẳng định phác đồ chẩn đoán phân tử bệnh hemophilia với các kỹ thuật đang áp dụng tại Viện Huyết học – Truyền máu TW hoàn toàn đạt độ tin cậy.

Hình 13 mô tả phác đồ đang áp dụng tại Viện. Theo đó, trình tự chỉ định xét nghiệm hợp lý đối với các bệnh nhân hemophilia A chưa có tiền sử đột biến trong gia đình như sau:

- Với bệnh nhân mức độ nặng (FVIII <1%): chỉ định xét nghiệm đảo đoạn intron 22 bằng kỹ thuật Longrange PCR.
- Khi xét nghiệm đảo đoạn intron 22 âm tính, tiếp tục chỉ định xét nghiệm đảo đoạn

intron với kỹ thuật Multiplex PCR

- Bệnh nhân hemophilia A mức độ trung bình, mức độ nhẹ và tất cả các bệnh nhân mức độ nặng âm tính với đảo đoạn intron 22 và intron 1: chỉ định xét nghiệm giải trình tự gen (Sanger/ NGS)
- Chỉ định xét nghiệm MLPA trong tất cả các trường hợp giải trình tự gen âm tính hoặc nghi ngờ có đột biến mất đoạn lớn.

Với các bệnh nhân hemophilia B:

- Chỉ định xét nghiệm giải trình tự gen (Sanger/NGS) cho tất cả các bệnh nhân (không phân biệt mức độ nặng, trung bình hay nhẹ).
- Chỉ định xét nghiệm MLPA trong tất cả các trường hợp giải trình tự gen âm tính hoặc nghi ngờ có đột biến mất đoạn lớn.

Chúng tôi áp dụng phác đồ đã hoàn thiện được chẩn đoán phân tử cho 158 bệnh nhân hemophilia A và 100 bệnh nhân hemophilia B tại Viện Huyết học – Truyền máu TW. Kết quả cho thấy tỷ lệ phân tích đột biến thành công trong cả 2 thể bệnh là 100%. Điều đó cho thấy phác đồ chẩn đoán phân tử bệnh hemophilia tại Viện Huyết học – Truyền máu TW đạt hiệu quả rất cao.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Triển khai thành công các kỹ thuật phân tích đột biến gen trong bệnh hemophilia và hoàn thiện được phác đồ chẩn đoán phân tử bệnh hemophilia tại Viện Huyết học – Truyền máu TW.

2. Phác đồ chẩn đoán đạt hiệu quả 100% trong phân tích 258 bệnh nhân, bao gồm 158 bệnh nhân hemophilia A và 100 bệnh nhân hemophilia B tại Viện Huyết học –Truyền máu TW.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Swystun, L.L. and P.D.** James, Genetic diagnosis in hemophilia and von Willebrand disease. Blood Rev, 2017. **31**(1): p. 47-56.
2. **Goodeve, A.C., A. P**avlova, and J. Oldenburg, Genomics of bleeding disorders. Haemophilia, 2014. **20 Suppl 4**: p. 50-3.
3. **EAHAD.** Coagulation Factor IX Variant Database. http://www.factorix.org. Feb 2020.
4. **EAHAD.** Coagulation Factor IX Variant Database. http://www.factorix.org. Feb 2020
5. **Bowen, D.J.J.M.P.,** Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. 2002. **55**(2): p. 127.
6. **Mitchell, M., S. Keeney, and A.J.H.** Goodeve, Practice guidelines for the molecular diagnosis of hemophilia A. 2010.
7. **Mitchell, M., S. Keeney, and A.J.H.** Goodeve, Practice guidelines for the molecular diagnosis of hemophilia B. 2010.
8. **Liu, Q et al.** "Single-tube polymerase chain reaction for rapid diagnosis of the inversion hotspot of mutation in hemophilia A." Blood vol. 92,4 (1998): 1458-9
9. **Bagnall, Richard D et al.** "Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A." Blood vol. 99,1 (2002): 168-74
10. **Johnsen, J.M., et al.,** Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. Blood Adv, 2017. **1**(13): p. 824-834.
11. **Goodeve, A.C.,** Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis. J Thromb Haemost, 2015. **13**(7): p. 1184-95
12. **Bastida, J.M., et al.,** Application of a molecular diagnostic algorithm for haemophilia A and B using next-generation sequencing of entire F8, F9 and VWF genes. Thromb Haemost, 2017. **117**(1): p. 66-74
13. **Lassalle, F., et al.,** High-Throughput Genotyping of Haemophilia A and B Using Next-Generation Sequencing Technology in Lille University Hospital. 2015, American Society of Hematology Washington, DC.

CD38 : CẤU TRÚC, CHỨC NĂNG VÀ BIỂU HIỆN TRONG SINH LÝ TẾ BÀO

Phan Trúc*, Nguyễn Phương Liên**

GIỚI THIỆU

Năm 1980, trong khi nghiên cứu về vai trò của thụ thể tế bào T và các phân tử dẫn truyền tín hiệu bằng cách sử dụng hàng loạt kháng thể đơn dòng, nhằm đánh giá hoạt động của những phân tử đích khi được gắn với phối tử, E.L.Reinherz và S.F.Schlossman (Boston, MA) đã lần đầu tiên phát hiện ra CD38. Nghiên cứu này đã đưa đến một loạt các khám phá mới, bao gồm các phân tử chia tách dưới nhóm các tế bào T (CD4 và CD8), những chất điều hoà chuyển hoá (CD71/TFR-1), và trong đó có T10 (CD38), đóng vai trò là một chỉ dấu cho nghiên cứu về tế bào thymocyte, tế bào T hoạt hoá và một số mô chọn lọc.[21]

Nhà hoá sinh Hon Cheung Lee trong quá trình nghiên cứu về truyền tin nội bào ở loài sên biển Aplysia (thuộc họ ốc) bất ngờ nhận ra sự tương đồng rõ rệt giữa CD38 ở người và enzyme ADP ribosyl cyclase - được tinh chế từ loài động vật thân mềm tồn tại trước loài người 700 triệu năm.[12] Phát hiện này và những quan sát liên quan đã chứng minh rằng các ectoenzyme (enzyme thực hiện chức năng bên ngoài tế bào) không còn được xem là "kỳ lạ" trong sinh học tế bào bạch cầu. Các ectoenzyme chuyển hoá nucleotide tạo thành một nhóm nhỏ của họ gia đình ectoenzyme, chúng có nhiệm vụ dị hoá và thu nhặt các nucleotide ngoại bào. Quá trình này đưa đến tổng hợp các thành phần quan trọng trong cân bằng nội mô, gợi ý rằng vai trò sinh lý của họ gia đình này phức tạp hơn nhiều, không chỉ ở chỗ tái chế nucleotide.

SỰ BIỂU HIỆN VÀ PHÂN BỐ

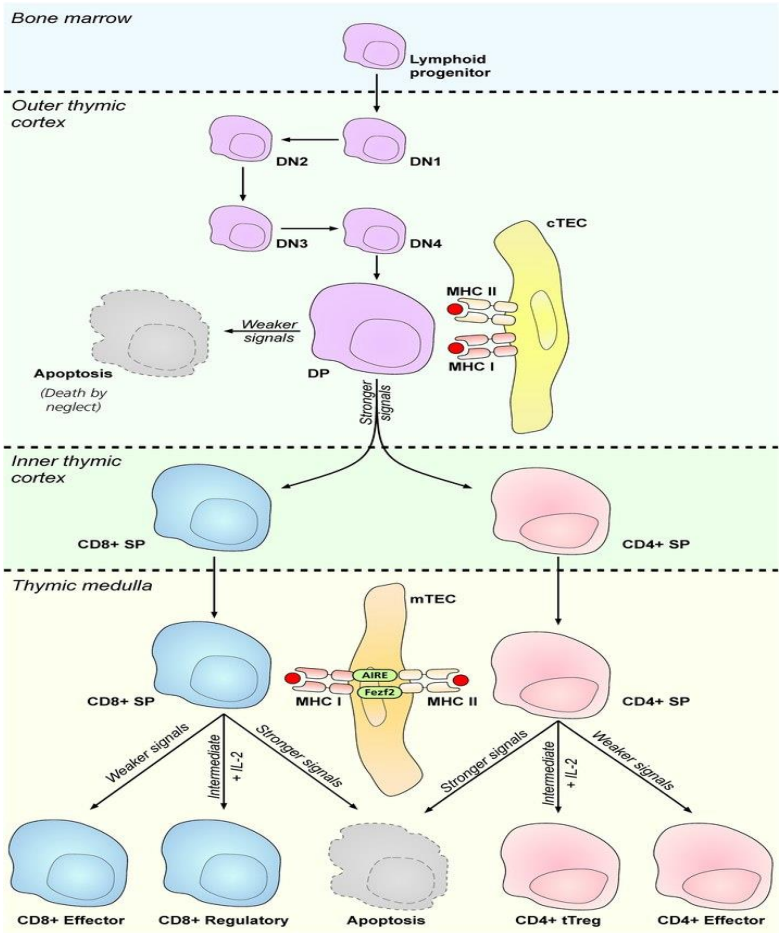
Sự biểu hiện của CD38 lần đầu được quan sát thấy ở thymocyte và tế bào T. Phát hiện này làm "nhiễu" định hướng của các nghiên cứu tiếp theo, khi tập trung chủ yếu vào CD38 trên mô lympho. Những nghiên cứu sau này đã chỉ ra rằng, CD38 có mặt ở gần như tất cả vị trí, không chỉ trên bề mặt mà còn ở nội bào và cả nhân tế bào.[23] Tuy nhiên, vai trò của sự biểu hiện này trên các dòng tế bào khác nhau vẫn chưa rõ.

So sánh về mức độ biểu hiện của CD38 trên các quần thể tế bào cho thấy, tương bào biểu hiện mức CD38 cao nhất, kế đến là các tế bào giết tự nhiên (được gọi tắt là tế bào NK), tiếp theo là các quần thể tế bào B và T. CD38 cũng được thể hiện trong các tế bào có nguồn gốc ngoài hệ tạo máu, bao gồm các tế bào biểu mô tuyến tiền liệt, tế bào đảo tụy, cũng như trong màng nhân và đuôi gai của một số tế bào thần kinh. Các tế bào CD38+ khác bao gồm các tế bào cơ vân khí quản, ống thận, tế bào hạch võng mạc và tế bào giác mạc.[13]

Việc đo đạt sự biểu hiện của CD38 phải rất thận trọng. Thứ nhất, sự biểu hiện CD38 biến đổi đáng kể theo độ tuổi. Sự biểu hiện

**Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh.*
***Bệnh viện Truyền máu Huyết học.*
Chịu trách nhiệm chính: Phan Trúc
Email: drtrucphan@gmail.com
Ngày nhận bài: 31/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 01/9/2020
Ngày duyệt bài: 05/10/2020

CD38 rất cao (80-100%) trong máu cuống rốn ở tế bào T (cả T-CD4+ và T-CD8+), phần lớn những tế bào này vẫn còn biểu hiện cho đến 2 tuổi, sau đó giảm dần. Tế bào B ở máu cuống rốn cũng biểu hiện CD38 rất cao, trong khi ở người lớn rất ít tế bào B CD38+.[2], [15] Thứ hai, sự biểu hiện của tế bào T CD38+ biến động mạnh giữa những cá thể khác nhau. Mang thai làm tăng biểu hiện của quần thể lympho CD38+CD8+HLA-class II+, đạt đỉnh vào tam cá nguyệt thứ 3, sau đó giảm dần về mức bình thường một tháng sau sinh. [16] Dưới đây là tóm tắt dữ liệu hiện có về phân bố của tế bào CD38+.



Hình 1. Quá trình trưởng thành thymocyte [24]

CD, Cluster of differentiation (Cụm biệt hoá); DN, double-negative (âm tính kép); DP, double-positive (dương tính kép); SP, single-positive (dương tính đơn); MHC, major histocompatibility complex (phức hợp hoà hợp mô).

Thymocyte và tế bào T - CD38 biểu hiện đáng kể ở thymocyte trong tuyến ức, chủ yếu ở giai đoạn "double-positive". Nó không được tìm thấy ở giai đoạn "double-negative" và chỉ biểu hiện ở một số thymocyte ở giai đoạn "single-positive". Trong máu, những tế bào T chưa biệt hoá (naïve T cell) CD4+/CD45.RA+ biểu hiện CD38. Tuy nhiên, CD38 không hoặc rất ít biểu hiện ở tế bào T nhớ (memory T cell). Trong số tế bào

T-CD8+, CD38 biểu hiện mạnh trong nhiễm trùng mạn; ý nghĩa của điều này vẫn còn nhiều tranh cãi. CD38 cũng dễ dàng được biểu hiện ở mức cao bởi phần lớn các tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi khi hoạt hoá chúng ở in vitro và in vivo. Sự biểu hiện của CD38 ở tế bào T cư ngụ trong mô phụ thuộc chủ yếu vào mức độ hoạt hoá của tế bào T.[5]

Tế bào B - Ban đầu người ta cho rằng tế bào B không biểu hiện CD38. Tuy nhiên, sự thật là tế bào B ác tính trong các bệnh lý lymphoma, leukemia, myeloma đều biểu hiện CD38. Tế bào B hiện nay là trọng tâm trong các nghiên cứu. Sự biểu hiện CD38 được điều hoà một cách chặt chẽ trong tiến trình phát triển của tế bào B, hiện diện mức cao ở các tế bào tiền thân trong tuỷ xương, giảm biểu hiện ở tế bào B chưa hoạt hoá (naïve B cell), và tái biểu hiện khi biệt hoá tận cùng thành tương bào.[8] Sự biểu hiện "bấp bênh" này cho thấy, mặc dù không phải là một dấu ấn đặc hiệu dòng tế bào, nhưng có vai trò quan trọng trong tương tác tế bào - tế bào ở những thời điểm khác nhau trong quá trình phát triển dòng tế bào B. Phân tích biểu hiện bề mặt của CD38 và IgD cho phép xác định 5 nhóm tương ứng với những giai đoạn phát triển quan trọng của tế bào B trưởng thành.[18] Theo đó, sự biểu hiện CD38 bắt đầu khi kích hoạt tế bào B chưa hoạt hoá, đạt cực đại khi các tế bào B đi vào trung tâm mầm, giảm trong quá trình biệt hóa centrocyte/centroblast và biến mất hoàn toàn trong các tế bào B nhớ (memory B cell). Vì vậy, sự biểu hiện CD38 là một trong những chỉ dẫn sớm nhất của hoạt hoá tế bào B và tăng lên trước khi tế bào B bước vào giai đoạn siêu đột biến xảy ra trên gen IgV bên trong trung tâm mầm.[22]

Dòng tuỷ - CD38 đã được báo cáo biểu hiện ở monocyte trong máu, nhưng không có ở đại thực bào trong mô.[17] Nó cũng là một dấu ấn đánh dấu sự chuyển đổi từ monocyte sang tế bào đuôi gai (dendritic cell - DC) trong quá trình viêm. Bước đầu tiên trong sự chuyển đổi là trở thành tế bào đuôi gai chưa trưởng thành (iDC) thể hiện bằng việc mất CD38 và CD14, đồng thời thu được CD1a. Lipopolysaccharide (LPS) thúc đẩy DC tiến đến giai đoạn trưởng thành. Sự trưởng thành của iDC song song với sự tái biểu hiện nhanh CD38 bởi phần lớn các tế bào, một quá trình gợi nhớ rất nhiều đến sự biệt hóa tế bào lympho.[13] CD38 có thể được coi là dấu ấn trưởng thành sớm của DC, được thúc đẩy bởi vi sinh vật và các cytokine tạo ra trong các bước đầu của phản ứng miễn dịch bẩm sinh.

Các tế bào non của tạo cốt bào và huỷ cốt bào lưu hành trong máu cũng biểu hiện CD38 trên bề mặt, sự biểu hiện này được duy trì trong suốt quá trình biệt hóa mô của cả chúng.[1]

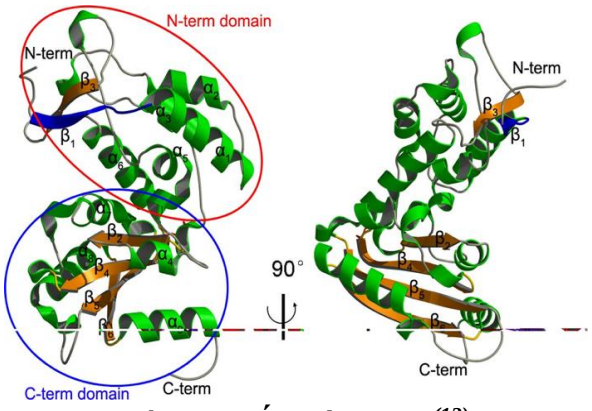
CD38 còn biểu hiện ở các tế bào của hệ miễn dịch thu được bao gồm tế bào NK trong máu và mô[14] cũng như tế bào hạt.[7]

CD38 cũng biểu hiện dồi dào ở các tế bào tạo máu đầu dòng trong tuỷ xương. Tuy nhiên, mức độ biểu hiện CD38 trên tế bào gốc vẫn đang được nghiên cứu. Đó là lý do chính trong việc thận trọng khi sử dụng các loại kháng thể anti-CD38 do nguy cơ tổn thương tế bào gốc.[3]

Các mô ngoài hệ miễn dịch - CD38 ở người còn tìm thấy ở ngoại màng hồng cầu và tiểu cầu. Sau đó người ta tìm thấy nó ở hầu khắp các tế bào bên ngoài hệ miễn dịch, tuy nhiên ở những loại tế bào này thì CD38 định vị chủ yếu ở bào tương hoặc trong nhân.[6] Ở mô đặc, phân tử này bộc lộ ở tế bào biểu mô tiền liệt tuyến và các tế bào đảo tuỵ.[11] Sự biểu hiện CD38 cũng được xác định ở nhiều neuron như tế bào purkinje tiểu

não, và đầu tận cùng sợi thần kinh tự động quanh mạch máu. Những tế bào có CD38 khác gồm tế bào cơ trơn và cơ vân, ống thận, tế bào hạch của võng mạc và giác mạc.[13]

CẤU TRÚC CD38



Hình 2. Cấu trúc CD38[13]

CD38 ban đầu được ghi nhận là một chuỗi đơn peptide có trọng lượng 45kDa, liên kết rải rác với một phân tử 12kDa, làm nó gần giống với phân tử HLA class I, được biết với tên gọi là T6 ở thời điểm đó (bây giờ được xác định thật chất là CD1a).[21] Cấu trúc tổng thể của phân tử CD38 có dạng "L" và có thể được chia thành hai miền (domain) riêng biệt. Domain đầu tận -NH2 (aminoacid 45–118 và 144–200) được hình thành bởi một bó α-helic (1, 2, 3, 5, 6) và hai sợi β-strands ngắn (1, 3); và domain đầu tận -COOH (aminoacid 119–143 và 201–300) bao gồm một β-sheet 4 sợi song song (2, 4, 5 và 6) được bao quanh bởi hai chuỗi α-helic dài (8 và 9) và hai chuỗi ngắn (4 và 7). Hai domain riêng biệt này được nối với nhau bởi một vùng bản lề (hinge) bao gồm ba chuỗi peptit, bao gồm các aminoacid 118–119, 143–144 và 200–201.

Ngoài sự tồn tại của dạng màng, một dạng CD38 hòa tan (sCD38) đã được tìm thấy trong khi nuôi cấy tế bào lympho T hoạt hóa, một số dòng tế bào khối u và trong dịch sinh học ở cả người bình thường (huyết thanh thai nhi và nước ối) và bệnh lý (huyết thanh, dịch cổ trướng của bệnh nhân đa u tủy và huyết thanh bệnh nhân mắc hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải).[10]

CHỨC NĂNG THỤ THỂ

Bản thân domain nội bào của CD38 quá ngắn, không đủ để thực hiện vai trò thụ thể một cách độc lập, chúng phải điều hướng qua các microdomain ở màng tế bào để chuyển tín hiệu đến một thụ thể chuyên nghiệp.[13]

Tế bào đơn nhân và tế bào lympho T – Các nhà nghiên cứu đã báo cáo sự kết hợp nhanh chóng và đặc hiệu của phức hợp TCR/CD3 sau khi CD38 gắn với phối tử. Giả thuyết đưa ra vào thời điểm đó cho rằng CD38 là một thụ thể phụ, hoạt động cùng với các thụ thể đặc hiệu của dòng. [13] Điều này đã thúc đẩy các nghiên cứu về mối liên hệ bên giữa CD38 và TCR/CD3, BCR/CD19/CR2 và CD16 trong các tế bào T, B, NK, cho thấy sự gần gũi về vị trí và các tương tác chức năng. Mặc dù mô hình này đã được sửa đổi một phần, CD38 chứng minh có liên kết về mặt vật lý và chức năng với các phức hợp tín hiệu siêu phân tử trong các dòng tế bào T, B, NK và dòng tuỷ.[9]

Tế bào B - Nhóm M. Ferrarini (Genova, Ý) đã báo cáo rằng việc gắn phối tử vào CD38 làm ngăn cản apoptosis của tế bào B trong trung tâm mầm ở amidan của người. Cơ chế là do CD38 gây tăng biểu hiện Bcl-2 (một phân tử quan trọng bảo vệ tế bào B không bị apoptosis trong trung tâm mầm).[20] Sau đó, các nghiên cứu được chuyển hướng sang phân tích chức năng CD38 trong tuỷ xương. Trái ngược với kết quả thu được khi sử dụng tế bào B trưởng thành (giúp bảo vệ khỏi apoptosis), thì việc gắn phối tử với CD38 trong môi trường nuôi cấy được hỗ trợ

chất nền của các tế bào đầu dòng lympho B làm ức chế mạnh sự sinh sản của dòng này mà cơ chế là bao gồm cả sự ức chế tổng hợp DNA và apoptosis tế bào.(13)

Các nghiên cứu tương tự cũng tiết lộ rằng CD19 là thành phần chính của dòng tín hiệu CD38 trong tế bào tiền thân dòng B (B cell precursor). Mặc dù chúng không cho thấy liên kết về vị trí nào, CD38 và CD19 đã kích hoạt một tập hợp kinase tương tự trong các tế bào B chưa trưởng thành của người.(13)

Tế bào dòng tủy - Xuất phát từ quan sát rằng phân tử này dễ dàng và liên tục tăng bộc lộ khi tiếp xúc với retinoid acid (RA) trong các tế bào dòng tủy chưa trưởng thành và tế non ác tính trong bệnh lý bạch cầu cấp tiền tuỷ bào (APL). Nhóm T. Katada (Tokyo, Nhật Bản) đã nghiên cứu tín hiệu nội bào qua trung gian CD38 trong dòng tế bào HL-60, gây biệt hóa nhờ RA. Kết quả ban đầu cho thấy c-cbl là một trong những cơ chất được phosphoryl tyrosine nổi bật nhất và là cơ chất phổ biến trong đường dẫn tín hiệu CD38, bất kể dòng tế bào hay giai đoạn biệt hóa. Sự hiện diện cao của CD31 (phối tử của CD38) trên bề mặt phế nang, đã giải thích cho hội chứng biệt hoá khi điều trị ATRA ở bệnh nhân APL.(4)

Ngoài ra, con đường tín hiệu CD38 có thể còn liên quan đến tăng sinh tế bào, đã được quan sát thấy trong các dòng tế bào khác nhau.(13)

CHỨC NĂNG ENZYME

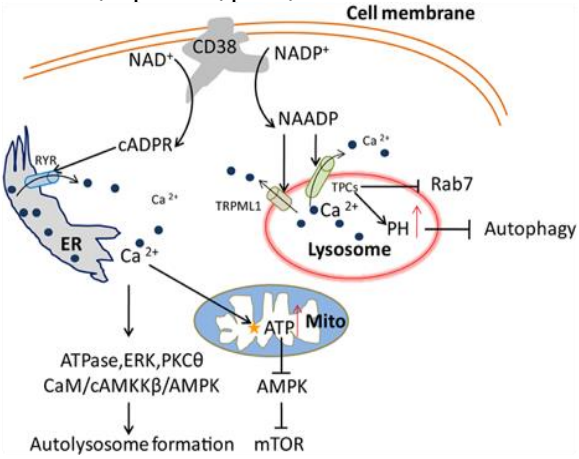
Việc xác định trình tự giống nhau giữa CD38 của con người và men ADPRC của loài Aplysia đã đánh dấu sự khởi đầu các nghiên cứu dài hạn đặc tính enzyme của CD38 và vai trò của chúng trong sinh lý và bệnh lý của con người.(12) Các bằng chứng đã chỉ ra rằng CD38 là một loại (ecto)enzyme đa chức năng có liên quan đến dị hoá NAD^+ và $NADP^+$. Phản ứng này dẫn đến việc tạo ra các hợp chất huy động Ca^{2+} nội bào mạnh (cADPR, NAADP và ADPR); sản phẩm chính của nó, ADPR, có thể liên kết cộng hóa trị với một số protein nhờ đó điều chỉnh các chức năng của protein. Tầm quan trọng của enzyme này đã được chứng minh không chỉ trong hệ thống miễn dịch, mà còn trong các mô và cơ quan, bao gồm tử cung, phế quản, tuyến tụy và thận.(19)

Từ các nghiên cứu tiến hóa cho thấy chức năng enzyme có trước chức năng thụ thể và chức năng kép này của CD38 có thể là kết quả lâu dài của chọn lọc tự nhiên. Do đó phải thận trọng khi diễn dịch các kết quả thu được trong các mô hình động vật sang cơ thể người.(19)

Hoạt tính enzyme - Thuộc tính enzyme của CD38 đã được chứng minh sau khi phân tích một dạng hòa tan tái tổ hợp tinh khiết của phân tử. Khi được thêm vào NAD+, sCD38 đã xúc tác cho sự hình thành và thủy phân của cADPR.(25)

Ban đầu, hầu hết các nghiên cứu tập trung vào việc sản xuất cADPR, do vai trò trung tâm của nó trong sinh lý tế bào. Chỉ sau đó, sự chú ý mới chuyển sang điều tra các hoạt tính enzyme khác nhau. Domain ngoại bào hòa tan của CD38 điều hòa quá trình ribosyl hóa ADP của một số protein, bao gồm cả CD38. Có ý kiến cho rằng trong quá trình tiếp xúc với các tế bào T đã hoạt hóa với NAD^+, CD38 đã được sửa đổi bởi ecto-mono-ADP-ribosyltransferase (ART) đặc hiệu cho cysteine và arginine. Quá trình arginine-ADP-ribosylation dẫn đến bất hoạt cả hoạt động cyclase và hydrolase của CD38, trong khi cysteine-ADP-ribosylation chỉ dẫn đến ức chế hoạt động hydrolase. Arginine-ADP-ribosyation gây ra sự sụt giảm cADPR

nội bào và giảm dòng Ca^{2+}, gây ra cái chết của các tế bào T được kích hoạt. Đây là bằng chứng bổ sung cho thấy các (ecto) enzyme chuyển hóa nucleotide không chỉ hoạt động đơn lẻ, mà còn có khả năng hoạt động theo kiểu được phối hợp chặt chẽ và xen kẽ.(13)



Hình 3. Chức năng enzyme của CD38.(3)

Vai trò của ribosyl hóa ADP trong việc kiểm soát cân bằng nội môi tế bào T sau đó đã được giải quyết bằng cách nghiên cứu sự chết tế bào nhờ NAD (NICD). Chứng minh rằng sự tích lũy ngoại bào của NAD gây ra sự ribosyl hóa ADP của thụ thể purinergic P2X7. Hiện tượng này gây ra kích hoạt độc lập ATP và bắt đầu quá trình apoptosis. Do đó, mô hình được đề xuất là ART có thể cảm nhận và chuyển nồng độ ecto-NAD^+ cục bộ thành các mức protein bề mặt được rybosyl hoá ADP tương ứng, trong khi CD38 kiểm soát mức độ ribosyl hoá ADP bằng cách giới hạn lượng cơ chất có sẵn cho ART. Quá trình này được cho là chủ lực trong việc mở rộng có chọn lọc các tế bào T thông qua huy động các lympho chưa hoạt hoá, vốn rất nhạy cảm với NICD. Do đó, NICD đóng góp vào điều hoà "động" của cân bằng nội môi tế bào T.(13)

Một hoạt tính enzyme riêng biệt được quy cho CD38 liên quan đến xúc tác cho việc trao đổi nhóm nicotinamide của $NADP^+$ với nicotinic acid (NA). Sản phẩm là nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (NAADP), một chất chuyển hóa huy động Ca^{2+} mạnh. Hoạt động này xảy ra có chọn lọc ở pH axit; sự phụ thuộc axit của chuyển hóa NAADP, cùng với chức năng sinh học của nó trong việc lưu trữ Ca^{2+} có tính axit trong các tế bào, cho thấy NAADP đóng vai trò là chất truyền tin Ca^{2+} đặc hiệu cho các bào quan có tính axit của con đường nội bào.(12)

Biểu hiện CD38 gây ra sự suy giảm đáng kể nồng độ NAD^+ của tế bào, làm thay đổi sự sẵn có của các cơ chất đối với các enzyme giúp điều hòa cân bằng nội môi tế bào. Do đó, sự xâm nhập của các tế bào miễn dịch biểu hiện CD38 trong quá trình nhiễm trùng, lão hóa hoặc khối u có khả năng biến đổi cân bằng NAD^+ nội môi trong các mô hoặc vi môi trường khối u; phá vỡ các quá trình trao đổi chất bình thường; và làm suy yếu tính toàn vẹn mô.(13)

V. KẾT LUẬN

Những hiểu biết mới về CD38 đã cho thấy vai trò đa dạng và phức tạp của phân tử này trong sinh lý và bệnh lý của nhiều quá trình nội mô. Điều này không chỉ làm thay đổi cách tiếp cận CD38 như một dấu ấn để chẩn đoán, mà còn là một đích tiềm năng trong điều trị nhiều nhóm bệnh liên quan đến ung thư, lão hoá và chuyển hoá. Hiện nay kháng thể đơn dòng chống CD38 (daratumumab) đã được phát triển, hứa hẹn sẽ mở ra nhiều ứng dụng của phân tử "đa nhiệm" này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO.

1. **Adebanjo O. A.,** Anandatheerthavarada H. K., Koval A. P., Moonga B. S., Biswas G., et al. (1999), "A new function for CD38/ADP-ribosyl cyclase in nuclear Ca2+ homeostasis". Nat Cell Biol, 1 (7), pp. 409-14.

2. **Bofill M., Akbar A. N., Salmon M., Robinson M., Burford G., et al. (1994),** "Immature CD45RA(low)RO(low) T cells in the human cord blood. I. Antecedents of CD45RA+ unprimed T cells". J Immunol, 152 (12), pp. 5613-23.
3. **Bolognesi A., Polito L., Farini V., Bortolotti M., Tazzari P. L., et al. (2005),** "CD38 as a target of IB4 mAb carrying saporin-S6: design of an immunotoxin for ex vivo depletion of hematological CD38+ neoplasia". J Biol Regul Homeost Agents, 19 (3-4), pp. 145-52.
4. **Buteyn Nathaniel J.,** Fatehchand Kavin, Santhanam Ramasamy, Fang Huiqing, Dettorre Gino M., et al. (2018), "Anti-leukemic effects of all-trans retinoic acid in combination with Daratumumab in acute myeloid leukemia". International immunology, 30 (8), pp. 375-383.
5. **Deaglio S., Mallone R., Baj G., Donati D., Giraudo G., et al. (2001),** "Human CD38 and its ligand CD31 define a unique lamina propria T lymphocyte signaling pathway". Faseb j, 15 (3), pp. 580-2.
6. **Fernàndez J. E., Deaglio S., Donati D., Beusan I. S., Corno F., et al. (1998),** "Analysis of the distribution of human CD38 and of its ligand CD31 in normal tissues". J Biol Regul Homeost Agents, 12 (3), pp. 81-91.
7. **Fujita Tsuyoshi, Kantarci Alpdogan, Warbington Martha L., Zawawi Khalid H., Hasturk Hatice, et al. (2005),** "CD38 expression in neutrophils from patients with localized aggressive periodontitis". Journal of periodontology, 76 (11), pp. 1960-1965.
8. **Funaro A., Malavasi F. (1999),** "Human CD38, a surface receptor, an enzyme, an adhesion molecule and not a simple marker". J Biol Regul Homeost Agents, 13 (1), pp. 54-61.
9. **Funaro A., De Monte L. B., Dianzani U., Forni M., Malavasi F. (1993),** "Human CD38 is associated to distinct molecules which mediate transmembrane signaling in different lineages". Eur J Immunol, 23 (10), pp. 2407-11.
10. **Hogan K. A., Chini C. C. S., Chini E. N. (2019),** "The Multi-faceted Ecto-enzyme CD38: Roles in Immunomodulation, Cancer, Aging, and Metabolic Diseases". Front Immunol, 10, pp. 1187.
11. **Kramer G., Steiner G., Födinger D., Fiebiger E., Rappersberger C., et al. (1995),** "High expression of a CD38-like molecule in normal prostatic epithelium and its differential loss in benign and malignant disease". J Urol, 154 (5), pp. 1636-41.
12. **Lee Hon Cheung (2006),** "Structure and enzymatic functions of human CD38". Molecular medicine (Cambridge, Mass.), 12 (11-12), pp. 317-323.
13. **Malavasi F., Deaglio S., Funaro A., Ferrero E., Horenstein A. L., et al. (2008),** "Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology". Physiol Rev, 88 (3), pp. 841-86.
14. **Mallone R., Funaro A., Zubiaur M., Baj G., Ausiello C. M., et al. (2001**), "Signaling through CD38 induces NK cell activation". Int Immunol, 13 (4), pp. 397-409.
15. **McCloskey T. W., Cavaliere T., Bakshi S., Harper R., Fagin J., et al. (1997),** "Immunophenotyping of T lymphocytes by three-color flow cytometry in healthy newborns, children, and adults". Clin Immunol Immunopathol, 84 (1), pp. 46-55.
16. **Mikyas Y., Aziz N., Harawa N., Gorre M., Neagos N., et al. (1997),** "Immunologic activation during pregnancy: serial

measurement of lymphocyte phenotype and serum activation molecules in HIV-infected and uninfected women". J Reprod Immunol, 33 (2), pp. 157-70.

17. **Musso T., Deaglio S., Franco L., Calosso L., Badolato R., et al. (2001),** "CD38 expression and functional activities are up-regulated by IFN-gamma on human monocytes and monocytic cell lines". J Leukoc Biol, 69 (4), pp. 605-12.
18. **Pascual V., Liu Y. J., Magalski A., de Bouteiller O., Banchereau J., et al. (1994),** "Analysis of somatic mutation in five B cell subsets of human tonsil". J Exp Med, 180 (1), pp. 329-39.
19. **Quarona V., Zaccarello G., Chillemi A., Brunetti E., Singh V. K., et al. (2013),** "CD38 and CD157: a long journey from activation markers to multifunctional molecules". Cytometry B Clin Cytom, 84 (4), pp. 207-17.
20. **Sargent Rachel L., Craig Fiona E., Swerdlow Steven H. (2009),** "Comparison of Bcl-2, CD38 and ZAP-70 Expression in Chronic Lymphocytic Leukemia". International journal of clinical and experimental pathology, 2 (6), pp. 574-582.
21. **Terhorst C., van Agthoven A., LeClair K., Snow P., Reinherz E., et al. (1981),** "Biochemical studies of the human thymocyte cell-surface antigens T6, T9 and T10". Cell, 23 (3), pp. 771-80.
22. **Vences-Catalán F., Santos-Argumedo L. (2011),** "CD38 through the life of a murine B lymphocyte". IUBMB Life, 63 (10), pp. 840-6.
23. **Yalcintepe L., Albeniz I., Adin-Cinar S., Tiryaki D., Bermek E., et al. (2005),** "Nuclear CD38 in retinoic acid-induced HL-60 cells". Exp Cell Res, 303 (1), pp. 14-21.
24. **Yashiro-Ohtani Y., Ohtani T., Pear W. S. (2010),** "Notch regulation of early thymocyte development". Semin Immunol, 22 (5), pp. 261-9.
25. **Howard M., Grimaldi J. C., Bazan J. F., Lund F. E.,** Santos-Argumedo L., et al. (1993), "Formation and hydrolysis of cyclic ADP-ribose catalyzed by lymphocyte antigen CD38". Science, 262 (5136), pp. 1056.

PHẦN V: TẾ BÀO GỐC

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOÀI ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG RỐI LOẠN SINH TỦY TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TW (11/2012 - 6/2020)

Võ Thị Thanh Bình, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Bá Khanh, Nguyễn Thị Nhung, Nguyễn Vũ Bảo Anh, Nguyễn Mạnh Linh, Đỗ Thị Thuý, Đào Phan Thu Hường(*).

TÓM TẮT

Ghép tế bào gốc đồng loài hiện nay là phương pháp duy nhất có thể điều trị khỏi cho hội chứng rối loạn sinh tuỷ (MDS), đặc biệt bệnh nhân nhóm nguy cơ trung bình và cao. **Mục tiêu**: mô tả một số kết quả bước đầu ghép tế bào gốc đồng loài điều trị MDS nguyên phát**. Đối tượng:** 23 bệnh nhân MDS tuổi trung bình 42 (từ 11-59), được điều trị bằng ghép tế bào đồng loài cùng huyết thống phù hợp hoàn toàn HLA (n=18) hoặc nửa hoà hợp (n=2) và máu dây rốn cộng đồng (n=3) tại khoa Ghép tế bào gốc, Viện HH-TMTW từ tháng 11/2012-6/2020. Hầu hết sử dụng phác đồ RIC (Bu/Flu); sử dụng phác đồ Cy sau ghép trong ghép nửa hoà hợp; Ghép máu dây rốn sử dụng phác đồ diệt tuỷ. Hầu hết các BN được dự phòng GVHD bằng CSA và MTX liều thấp, ngắn ngày; ghép nửa hoà hợp và máu dây rốn dự phòng bằng Tacrolimus và MMF. **Kết quả**: Tỷ lệ mọc mảnh ghép chung là 91,3%, 100% các trường hợp ghép cùng huyết thống phù hợp hoàn toàn hoặc nửa hoà hợp HLA đều mọc mảnh ghép, nhưng chỉ có 33,3% ở nhóm ghép máu dây rốn. Tỷ lệ sống toàn bộ (OS) và sống không bệnh (DFS) 5 năm tương ứng là 53,9% và 49,7%. Một số biến chứng chính gây thất bại khi ghép đồng loài cho MDS là: nhiễm trùng nặng, ghép chống chủ mức độ nặng và tái phát bệnh với tỷ lệ tương ứng là 26,1%; 21,4% và 17,4%. **Kết luận:** Ghép TBG đồng loài cho BN MDS là phương pháp có hiệu quả và mức độ an toàn trong giới hạn cho phép. Kết quả ghép đồng loài máu dây rốn cho BN MDS còn hạn chế do đó cần xem xét điều chỉnh quy trình.

Từ khóa: ghép tế bào gốc đồng loài, hội chứng rối loạn sinh tuỷ, ghép nửa hoà hợp, ghép máu dây rốn.

SUMMARY

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) remains a only successful treatment modality for MDS, especially with intermediate- and high-risk category. **Objective:** The primary objectives were to determine outcomes among our MDS patients who underwent AHSCT. **Patients**: A total of 23 patients with a median age of 42 (range, 11–59) years underwent AHSCT between November 2012 and June 2020 at the NIHBT. Patients did with MRD (n=18) and haploidentical (n=2) or cord blood transplantation (n=3). The conditioning regimen were RIC (Bu/Flu) for almost patients and Cy post transplant for haploidentical graft and MAC for CBT. Regarding the GVHD prophylaxis, MRD transplant patients were used CSA and short course of MTX; Tacrolimus combined MMF for

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Thanh Bình
Email: binh_c8a@yahoo.com
Ngày nhận bài: 06/10/2020
Ngày phản biện khoa học: 07/10/2020
Ngày duyệt bài: 14/10/2020

haploidentical transplant and CBT. **Results:** The incidence of engraftment was 91.3% and 100% MRD and haploidentical cases had engraftment, but was only 33.3% in CBT patients. The estimated 5-year overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were 53.9% and 49.7%, respectively. The major complications post AHSCT were severe infections (26.1%), severe GVHD (21.4%) and relapsed (17.4%). **Conclusions:** Based on these results, we recognized that allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with MDS is an effective and rather safe treatment method. The outcomes from CBT were limited so it is necessary to adjust the CBT protocol for MDS patients.

Keywords: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, MDS, Haploidentical transplant, Cord blood transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị hoá chất tích cực cho bệnh nhân MDS thường hiệu quả lui bệnh thấp và tỷ lệ tái phát cao. Chỉ có ghép tế bào gốc đồng loài là phương pháp duy nhất cho đến nay có khả năng chữa khỏi bệnh hoàn toàn cho bệnh nhân MDS. Tỷ lệ bệnh nhân sống trên 5 năm sau ghép dao động từ 25 – 70% [1]. Trước kia, ghép đồng loài là phương pháp chuẩn chỉ định cho bệnh nhân MDS trẻ nhóm nguy cơ cao, có tình trạng sức khoẻ tốt. Nhưng hiện nay khuyến cáo của tổ chức Lơxêmi châu Âu, ghép đồng loài là phương pháp điều trị thường quy cho bệnh nhân MDS đến 65 tuổi nếu có đủ tiêu chuẩn [2]. Theo báo cáo của các trung tâm ghép ở Mỹ với CIBMTR từ 2000-2013, số lượng bệnh nhân MDS trên 70 tuổi được ghép tăng rõ rệt qua từng thập kỷ [3]. Lý do là những tiến bộ vượt bậc trong ghép tế bào gốc, tỷ lệ biến chứng và tử vong liên quan đến ghép đã giảm đáng kể, việc áp dụng phác đồ giảm cường độ liều (RIC); sự phát triển kiểu ghép nửa hoà hợp HLA nên chỉ định ghép đồng loài cho bệnh nhân MDS ngày càng được mở rộng. Điều này có ý nghĩa rất quan trọng vì các bệnh nhân MDS hầu hết đều lớn tuổi. Tại Việt Nam, chỉ định ghép tế bào gốc đồng loài cho bệnh nhân MDS đứng thứ ba sau lơxêmi cấp và suy tuỷ xương, tuy nhiên số lượng bệnh nhân được ghép còn hạn chế. Xuất phát từ nhu cầu cần hoàn thiện hơn phương pháp ghép đồng loài cho MDS, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: "Bước đầu đánh giá một số kết quả ghép tế bào gốc đồng loài điều trị hội chứng rối loạn sinh tủy".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu và tiến cứu; từ tháng 11/2012 đến tháng 6/2020 đã tiến hành ghép đồng loài cho 23 bệnh nhân được chẩn đoán MDS đủ tiêu chuẩn ghép tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Quy trình ghép được xây dựng trên cơ sở phác đồ của Viện Sức khoẻ Mỹ, Nhật Bản, tham khảo tài liệu các nước có kinh nghiệm ghép cho MDS có sự điều chỉnh phù hợp với điều kiện Việt Nam, sau đó được phê duyệt bởi Bộ Y tế.

Tiêu chuẩn nghiên cứu: Mọc mảnh ghép: khi ANC trên 0,5 G/L cho ít nhất 3 ngày liên tiếp, và TC hồi phục khi 3 ngày liên tiếp trên 20 G/L mà không truyền TC. Thất bại mọc mảnh ghép: ANC không đạt > 0,5G/L sau 30 ngày. Bệnh ghép chống chủ: Sử dụng tiêu chuẩn của Viện sức khoẻ Hoa Kỳ năm 2014. Tiêu chuẩn tái phát: tế bào non ác tính trong tủy > 5% sau khi đã đạt lui bệnh hoàn toàn; tái phát ngoài tuỷ như thâm nhiễm các cơ quan; xuất hiện lại những bất thường về di truyền tế bào hoặc hình thái học đã có trước ghép hoặc giảm kết quả mọc mảnh ghép.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu.

Đặc điểm		Số lượng BN	Tỷ lệ %
Tuổi		Trung bình 42 (Min 11 - max 59)	
≥ 50 tuổi		07	30,4
< 50 tuổi		16	69,6
T chẩn đoán → ghép (tháng)		Trung bình 13,2 (Min 1 - max 90)	
≥ 12 tháng		04	17,4
< 12 tháng		19	82,6
Thể bệnh theo WHO	RCMD	06	26,1
	RAEB1	06	26,1
	RAEB2	06	26,1
	CMML-1	02	8,7
	CMML-2	02	8,7
	CMML chuyển AML	01	4,3
Nhóm nguy cơ theo WPSS	Trung bình	05	21,7
	Cao	12	52,2
	Rất cao	06	26,1
Điều trị hoá chất trước ghép	Hoá chất liều cao/HMA	06	26,1
	Không	17	73,9
Tỷ lệ blast/tuỷ trước khi ghép	< 5%	09	39,2
	5 - 9%	07	30,4
	>10%	07	30,4

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 42 tuổi, có 30% bệnh nhân trên 50 tuổi. Thời gian trung bình từ thời điểm chẩn đoán tới lúc ghép TBG là 13,2 tháng, có 17,4% bệnh nhân ghép sau khi chẩn đoán trên 12 tháng. Theo phân loại WHO năm 2008, thể RCMD, RAEB1 và RAEB2 cùng chiếm 26,1%. Xếp loại nguy cơ theo WPSS, tỉ lệ bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao và rất cao chiếm tỉ lệ cao nhất, lần lượt 52,2% và 26,1%. Có 6 trường hợp (26,1%) được điều trị hóa chất liều cao hoặc nhóm ức chế tổng hợp axit nucleic (HMA) trước khi tiến hành ghép TBG đồng loài. Bệnh nhân có blast ngay trước khi ghép >10% trong tủy chiếm 30,4% và blast < 5% là 39,2%.

3.2. Đặc điểm về quy trình ghép

Bảng 2. Đặc điểm liên quan đến ghép

Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ %
Kiểu ghép	Phù hợp HLA cùng HT	18	78,3
	Nửa hoà hợp HLA cùng HT	02	08,7
	Máu dây rốn cộng đồng	03	13,0
Điều kiện hóa	Diệt tuỷ	09	39,1
	Giảm cường độ liều	14	60,7

Liều TBG (x10^6 CD34/kg cân nặng)	CD34+ MNV (n = 20)	9,5 ± 3,2 (2,2 - 17,2)
	CD34+ MDR (n = 3)	1,5 ± 0,40
	Số lượng TB có nhân MDR (n= 3)	3,2 ± 0,56

Nhận xét: các bệnh nhân chủ yếu được ghép từ người hiến cùng huyết thống hòa hợp HLA hoàn toàn (78,3%). Phần lớn bệnh nhân điều kiện hóa bằng phác đồ RIC (65,2%). Liều CD34+ trung bình của khối TBG từ máu ngoại vi là 9,5 ± 3,2 x 10^6 TB/kg cân nặng. Liều CD34+ trung bình của khối TBG từ máu dây rốn là 1,5 ± 0,4 x 10^6 TB/kg cân nặng, số lượng TBCN là 3,2 ± 0,56 x 10^6 TB/kg cân nặng.

3.3. Kết quả ghép

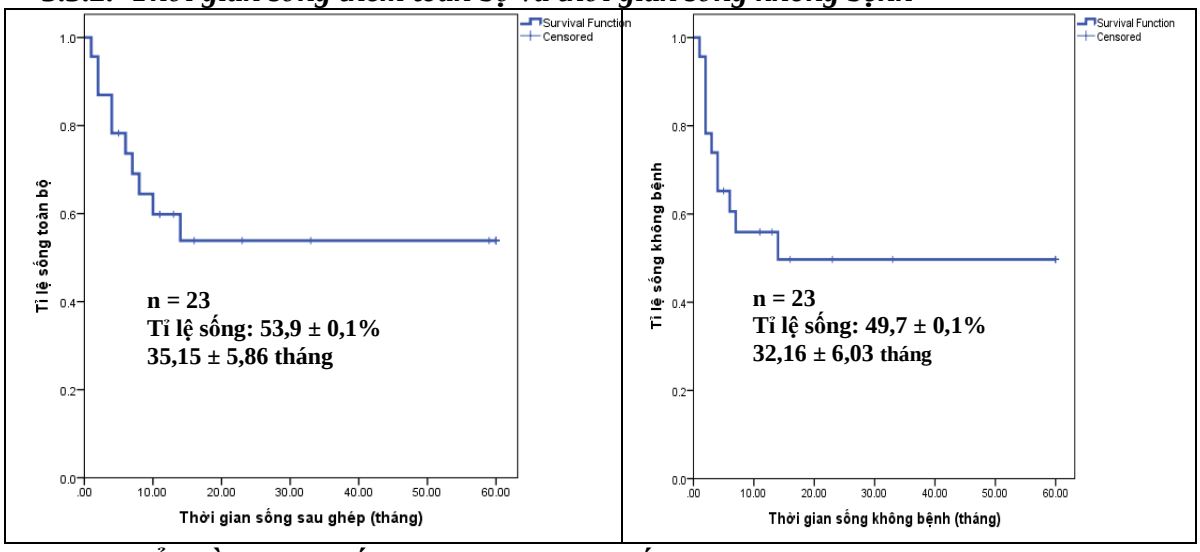
3.3.1. Kết quả mọc mảnh ghép

Bảng 3. Đặc điểm mọc mảnh ghép

Đặc điểm		**Số lượng BN**	**Tỷ lệ %**
Mọc mảnh ghép	Có	21	91,3
	Không	02	08,7
Có mọc mảnh ghép theo kiểu ghép	Ghép cùng huyết thống phù hợp HLA (n=18)	18	100
	Ghép máu dây rốn (n=3)	01	33,3
	Ghép nửa hoà hợp HLA (n=2)	02	100

Nhận xét: có 2 trường hợp (8,7%) không mọc mảnh ghép là bệnh nhân ghép máu dây rốn. 100% các trường hợp ghép cùng huyết thống phù hợp hoàn toàn hoặc nửa hoà hợp HLA đều mọc mảnh ghép.

3.3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không bệnh



Biểu đồ 1: Tỷ lệ sống toàn bộ (OS) và sống không bệnh (DFS) sau 5 năm.

Nhận xét: thời gian theo dõi từ 3 - 93 tháng cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, tỷ lệ BN có thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống không bệnh (DFS) 5 năm lần lượt là 53,9% và 49,7%.

3.4. Một số biến chứng chính sau ghép

3.4.1. Nhiễm trùng sau ghép

Bảng 4. Biến chứng nhiễm trùng sau ghép

Đặc điểm		Số BN (n=23)	Tỷ lệ %
Nhiễm trùng	Có	20	86,9
	Không	03	13,1
Nhiễm trùng gây tử vong	Có	06	26,1
	Không	14	60,9
Tác nhân nhiễm trùng	CMV tái hoạt động không biểu hiện bệnh	15	65,2
	Vi khuẩn (ngoại trừ C.diff)	05	21,7
	BK virus	04	17,4
	Clostridium difficile (C.diff)	02	08,7
	Nấm candida/máu	02	08,7

Nhận xét: tỷ lệ nhiễm trùng gặp 86,9%, trong đó 26,1% nhiễm trùng bị tử vong. Các tác nhân nhiễm trùng bao gồm: do CMV tái hoạt động nhưng chưa biểu hiện bệnh là 65,2%, vi khuẩn (ngoại trừ C.diff) là 21,7%%, BK virus là 17,4% và tỷ lệ nhiễm C.diff.

3.4.2. Biến chứng ghép chống chủ

Bảng 5. Biến chứng ghép chống chủ

GVHD			Số BN	Tỷ lệ %
Cấp (10 /23) chiếm 43,5%	Mức độ	I-II	08	80,0
		III-IV	02	20,0
	Vị trí	Da	06	60,0
		Gan	01	10,0
		Ống tiêu hoá	04	40,0
Mạn (13/20 BN còn sống sau 3 tháng) chiếm 65%	Mức độ	Nhẹ	07	53,8
		Trung bình	03	23,1
		Nặng	03	23,1
	Vị trí	Da, niêm mạc	13	100
		Gan	07	53,8
		Phổi	03	23,0
BN bị cả GVHD cấp và mạn (overlap)			06	30,0

Nhận xét: bệnh ghép chống chủ cấp (aGVHD) chiếm 43,5%; chủ yếu ở mức độ nhẹ và trung bình (80%), mức độ nặng chiếm 20%; vị trí biểu hiện chủ yếu ở da và ống tiêu hóa gặp 60% và 40%. Bệnh ghép chống chủ mạn (cGVHD) chiếm 65%; trong đó mức độ nhẹ chiếm chủ yếu (53,8%), mức độ nặng chiếm 23,1%. Tổn thương chủ yếu ở da, niêm mạc và thường kết hợp ở gan, phổi; tỷ lệ cGVHD ở phổi mức độ nặng chiếm 23%.

3.4.3. Biến chứng tái phát

Bảng 6. Biến chứng tái phát

Tái phát		Số BN	Tỷ lệ %
Số BN tái phát		**04**	**17,4**
Thời gian	< 6 tháng	02	50,0
	6-12 tháng	01	25,0
	>12 tháng	01	25,0
Nhóm tiên lượng	WPSS cao	03	75
	WPSS rất cao	01	25
Vị trí tái phát	Tại tuỷ	03	75,0
	Ngoài tuỷ	01	25,0
Xử trí tái phát/kết quả	ĐT hoá chất mạnh	01	25,0
	Dừng UCMD	04	100

Nhận xét: tỷ lệ tái phát sau ghép gặp 4/23 BN (17,4%), trong đó 2 BN tái phát sớm trong 6 tháng đầu và có 1 BN tái phát sau ghép 1 năm. Có 3 ca tái phát tại tuỷ và 1 ca tái phát ngoài tuỷ xương (mô mềm, xương và thần kinh trung ương). Tất cả bệnh nhân tái phát thuộc nhóm nguy cơ cao và rất cao và đều được dừng ức chế miễn dịch, chỉ có 1 bệnh nhân đủ điều kiện sức khoẻ điều trị hoá chất mạnh .

3.4.4. Tử vong: Thời gian theo dõi từ 3 - 93 tháng cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 10 trường hợp tử vong, trong đó 3 trường hợp tử vong trong 100 ngày đầu sau ghép, 6 trường hợp tử vong trong giai đoạn từ 100 ngày đến 1 năm và 1 trường hợp tử vong sau ghép 1 năm. Về nguyên nhân tử vong: chủ yếu liên quan đến quá trình ghép (8/10 BN) do nhiễm trùng và GVHD; tử vong do tái phát bệnh gặp ở 2 bệnh nhân.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi trung bình của các BN nghiên cứu là 42 tuổi (11 đến 59 tuổi), trong đó có 7 bệnh nhân (30,4%) trên 50 tuổi và 4 bệnh nhân có thời gian từ khi chẩn đoán đến lúc ghép trên 12 tháng, thậm chí có 2 bệnh nhân ghép sau khi chẩn đoán trên 80 tháng và tuổi trên 50 tuổi, nhưng đến thời điểm này các bệnh nhân vẫn lui bệnh và khoẻ mạnh. Theo tác giả T. de Witte (2008), tuổi bệnh nhân càng cao, thời gian bệnh trước ghép càng dài (>12 tháng) thì tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép càng tăng; tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép khoảng 20% ở các bệnh nhân dưới 20 tuổi, nhưng với bệnh nhân trên 50 tuổi tỷ lệ này tăng lên tới 50% [4]. Nhưng với tiến bộ của quy trình chăm sóc bệnh nhân ghép, tìm ra các hướng mới như phác đồ điều kiện hoá giảm cường độ liều, ghép nửa hoà hợp nên ghép đồng loài có thể ngày càng được áp dụng nhiều hơn cho nhóm bệnh nhân MDS cao tuổi và thể trạng có thể không hoàn toàn khoẻ mạnh. Chính vì vậy từ năm 2018 khi Viện có khu ghép đạt tiêu chuẩn tốt, chúng tôi đã tiến hành ghép cho bệnh nhân giới hạn tuổi đến 60 nếu có nguồn tế bào gốc và đủ điều kiện ghép. Tuy nhiên, số BN ghép còn ít nên chúng tôi chưa thể có kết luận gì trong nghiên cứu của mình.

Tại thời điểm ghép, các bệnh nhân có chẩn đoán đầy đủ thể bệnh theo phân loại của WHO 2008, trong đó có 1 bệnh nhân chuyển cấp rất nhanh từ CMML. Nếu phân tầng nguy cơ theo WPSS, tỉ lệ bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao và rất cao chiếm tỉ lệ cao nhất, lần lượt 52,2% và 26,1% - đây chính là nhóm bệnh nhân cần được chỉ định ghép sớm. Theo nghiên cứu của nhóm Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) nhằm tìm ra thời điểm tối ưu của bệnh MDS để tiến hành ghép đã kết luận: nên trì hoãn ghép đồng loài cho những bệnh nhân ở giai đoạn sớm của bệnh như thể xếp loại WPSS rất thấp, nhưng cần chỉ định sớm cho các bệnh nhân thuộc nhóm WPSS nguy cơ thấp trở lên vì sẽ có lợi ích sống sót tốt nhất [5].

Tỷ lệ blast trong tuỷ trước ghép cũng là một yếu tố nguy cơ cao gây tái phát sau ghép do đó chúng tôi có 6 BN chẩn đoán RAEB2/CMML2 và CMML chuyển cấp đã được điều trị hoá chất tích cực hoặc HMA trước ghép nhằm giảm nguy cơ tái phát sau ghép. Vì vậy tại thời điểm trước ghép đa số các BN có tỷ lệ blast trong tuỷ <10%, chiếm gần 70%.

Những yếu tố chính ảnh hưởng đến khả năng sống của bệnh nhân MDS ghép gồm: tuổi, thể bệnh lúc ghép, thời gian từ khi chẩn đoán đến lúc ghép, nhóm tiên lượng nguy cơ IPSS hay WPSS lúc ghép [6]. Tuy nhiên số lượng bệnh nhân của chúng tôi còn quá ít để thấy được sự ảnh hưởng của các yếu tố này.

4.2. Đặc điểm về quy trình ghép

Người hiến qua các nghiên cứu cho thấy ghép từ cùng huyết thống phù hợp HLA (MRD) là tốt nhất, tuy nhiên tỷ lệ gặp chỉ 25-30%, do đó để bệnh nhân có cơ hội được cứu sống cần cân nhắc chọn nguồn tế bào gốc khác. Trong nghiên cứu của Besse cho thấy: ở Mỹ dù ghép MRD là lựa chọn hàng đầu trong ghép đồng loài nhưng tại thời điểm năm 2013 với thế hệ tuổi 18-44 cơ hội để ghép MRD giảm 1,5 lần do tỷ lệ sinh con giảm với tỷ lệ 1,86 trên 1 phụ nữ; vấn đề này còn trầm trọng hơn ở Nhật Bản và Châu Âu khi tỷ lệ sinh còn giảm thấp hơn là 1,5 trong vòng 3 thập kỷ qua [7], [8]. Do đó ghép nửa hoà hợp HLA cùng huyết thống hay ghép máu dây rốn cộng đồng... là một trong những lựa chọn để tăng cơ hội được ghép. Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy kết quả ghép ở nhóm bệnh máu ác tính về OS, PFS, TRM, GVHD là tương đương giữa các kiểu ghép này so với ghép MRD [9]. Chính vì thế trong điều kiện hiện nay của Việt nam, với bệnh nhân MDS nhóm nguy cơ cao không thể ghép MRD, chúng tôi đã tiến hành ghép nửa hoà hợp cùng huyết thống cho 2 bệnh nhân và ghép 3 ca máu dây rốn cộng đồng.

Phác đồ điều kiện hóa diệt tủy hoàn toàn được sử dụng cho 9/23 BN nhóm nguy cơ cao trở lên với thể trạng và tuổi cho phép. Các bệnh nhân trên 50 tuổi, nhóm nguy cơ thấp được điều kiện hóa RIC bằng Busulfan và Fludarabin. Với bệnh nhân ghép nửa hoà hợp HLA cùng huyết thống sử dụng phác đồ diệt tuỷ có Cyclophosphamide sau ghép. Tuy số lượng bệnh nhân trên 50 tuổi còn ít, nhưng tất cả các bệnh nhân đó khi điều kiện hoá bằng phác đồ RIC đều dung nạp mà không cần phải dừng hay điều chỉnh liều. Chỉ có 1 bệnh nhân ghép giảm cường độ liều bị tái phát, nhưng số bệnh nhân còn quá ít nên không có ý nghĩa. Theo các nghiên cứu ghép RIC giúp giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép, cũng có thể tạo ra hiệu ứng ghép chống lơxêmi nên đó là một hướng cho bệnh nhân MDS cao tuổi hoặc bệnh nhân trẻ nhưng không đủ điều kiện sức khoẻ ghép diệt tuỷ (MAC) sẽ có cơ hội được ghép. Mặc

dù ghép RIC nguy cơ tái phát cao hơn MAC nhưng cũng có những lợi ích so với không ghép nên tính đến năm 2017, ghép RIC tăng đột biến và chiếm 40% tổng số ca ghép đồng loài ở Mỹ [10].

Liều TBG truyền cho bệnh nhân của chúng tôi khá cao, trung bình là 9,5 ± 3,2 x 10^6 CD34/kg cân nặng (2,4 – 17,2 x 10^6). Nghiên cứu của Bittencourt đã chỉ ra rằng liều TBG > 3 x 10^6 TB/ kg cân nặng có thể giúp mọc mảnh ghép nhanh hơn. Tuy nhiên, liều cao TBG >10 x 10^6 TB/ kg cân nặng làm tăng nguy cơ GVHD [11]. Với ghép máu dây rốn, đơn vị máu dây rốn chúng tôi chọn đều đủ tiêu chuẩn về liều và mức độ phù hợp HLA theo tiêu chuẩn quốc tế [12].

4.3. Kết quả ghép

4.3.1. Kết quả mọc mảnh ghép

Tỷ lệ bệnh nhân có mọc mảnh ghép chiếm 91,3%, 100% bệnh nhân ghép MRD và ghép nửa hoà hợp đều mọc mảnh ghép, cho thấy ưu điểm về liều tế bào gốc cao ở máu ngoại vi so với máu dây rốn. Trong 2/3 bệnh nhân ghép máu dây rốn thất bại mọc mảnh ghép: 1 bệnh nhân có dấu hiệu thải ghép sớm có thể do phác đồ điều kiện hoá của chúng tôi trong giai đoạn đầu ghép máu dây rốn chưa đủ ức chế miễn dịch đối với tế bào lympho T người nhận nên mảnh ghép bị thải; 1 bệnh nhân nhiễm trùng nặng sau khi điều kiện hoá và mảnh ghép không mọc; vì vậy tỷ lệ mọc mảnh ghép ở bệnh nhân ghép máu dây rốn cộng đồng chỉ là 33,3%. Từ đây cho thấy trở ngại lớn cho việc mọc mảnh ghép khi ghép máu dây rốn là liều tế bào gốc thấp, phác đồ điều kiện hoá thích hợp, nhiễm trùng trong giai đoạn tế bào gốc máu dây rốn mọc chậm, nguy cơ xuất hiện kháng thể kháng HLA..., do đó chúng tôi tạm dừng kiểu ghép này cho bệnh nhân MDS để xem xét rút kinh nghiệm về quy trình ghép máu dây rốn của mình.

4.3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không bệnh

Tỷ lệ bệnh nhân có OS và DFS 5 năm chung cho tất cả các nhóm tiên lượng là 53,9% và 49,7%. Vì số lượng bệnh nhân còn ít nên chúng tôi không phân tích thông tin của từng nhóm nguy cơ, tuy nhiên với bệnh nhân MDS hiện tại chưa có điều trị đặc hiệu thì kết quả này cho thấy nhờ ghép đồng loài có hơn 50% bệnh nhân của chúng tôi có cơ hội được cứu sống. Theo phân tích của nhóm GITMO (Ý) kết quả sau ghép của MDS dựa trên yếu tố tiên lượng WPSS cho thấy: OS 5 năm là 80% ở nhóm nguy cơ thấp, 63% ở nhóm trung bình, 40% ở nhóm cao và 16% ở nhóm nguy cơ rất cao với p<0,001 [13].

4.4. Một số biến chứng chính sau ghép

4.4.1. Nhiễm trùng sau ghép

Tỷ lệ nhiễm trùng ở các mức độ khá cao chiếm 86,9%, trong đó bệnh nhân nhiễm trùng nặng gây tử vong là 6 chiếm 26,1% và chủ yếu do nhiễm nấm và vi khuẩn kháng thuốc; tuy nhiên đó là giai đoạn đầu khi chúng tôi chưa có khu ghép chăm sóc toàn diện. Theo tác giả Kraaij trong ghép đồng loài cho bệnh nhân MDS tỷ lệ tử vong do nhiễm trùng chiếm 9,3%, chủ yếu do nhiễm nấm và thường ở giai đoạn sớm của quá trình ghép [14]. Biến chứng nhiễm trùng nặng gây tử vong của chúng tôi cao hơn đặc biệt ở các trường hợp ghép máu dây rốn thất bại mọc mảnh ghép. Một tác nhân nhiễm trùng khác thường gặp là CMV tái hoạt động chiếm tỷ lệ cao khoảng 65%, tuy nhiên mới chỉ biểu hiện tăng bản copy CMV chứ chưa biểu biểu hiện bệnh. Theo các nghiên cứu tỷ lệ tử vong do viêm phổi nguyên nhân CMV có thể lên tới 65-85% [15]. Như vậy nhờ quy trình theo dõi CMV và điều trị sớm khi CMV bắt đầu tái hoạt động, điều chỉnh liều ức chế miễn dịch đã giúp các bệnh nhân của chúng tôi không

biểu hiện bệnh do CMV nên không gặp tử vong do CMV. Nhiễm virus BK gây viêm bàng quang chảy máu gặp với tỷ lệ 17,4%, đây là một biến chứng quan trọng sau ghép đồng loài với tỷ lệ gặp từ 2-66%, tuỳ theo kiểu ghép và tuổi bệnh nhân; hay gặp ở bệnh nhân nhi và ghép nửa hoà hợp sử dụng cyclophosphamide sau ghép và thời gian xuất hiện trong giai đoạn 2 tuần đến 6 tháng sau ghép [16]. Ngoài ra nhiễm vi khuẩn C.diff cũng cần được lưu ý ở bệnh nhân ghép đồng loài vì được phát hiện và xử trí sớm kịp thời sẽ tránh được biến chứng nặng.

Qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi thấy rằng để giảm tối đa nhiễm trùng vấn đề quan trọng nhất trong quá trình ghép TBG là cần tiếp tục thực hiện nghiêm túc các biện pháp phòng chống nhiễm trùng cũng như lưu ý các tác nhân gây bệnh theo từng giai đoạn ghép để có biện pháp phòng ngừa. Mặt khác tiếp tục hoàn thiện phác đồ ghép để hiệu quả mọc mảnh ghép tốt hơn, đặc biệt trong ghép máu dây rốn.

4.4.2. Biến chứng ghép chống chủ.

Tỷ lệ GVHD cấp (aGVHD) trong nghiên cứu của chúng tôi là 43,5% và hầu hết ở mức độ nhẹ và trung bình; thường biểu hiện ở da và ống tiêu hoá; có 2 bệnh nhân aGVHD mức độ III-IV đường tiêu hoá biểu hiện xuất huyết tiêu hoá và kháng corticoid nhưng may mắn đáp ứng corticoid liều cao (500mg/ngày trong 3 ngày). Theo tác giả Ratanat (1998), bệnh nhân ghép MRD và sử dụng CSA + MTX dự phòng có tỷ lệ aGVHD là 44%; theo Culter (2009) tỷ lệ này khoảng 35 – 50% [17]. Biến chứng GVHD mạn (cGVHD) gặp tỷ lệ cao 60,9% trong đó 76,9% mức độ nhẹ và trung bình; có 3 trường hợp mức độ nặng biểu hiện ở phổi và gan nên dễ gây tử vong. Bệnh nhân có tổn thương ở gan sau đó tử vong sau ghép tháng thứ 6. Như vậy kết quả của chúng tôi cũng tương tự với các nghiên cứu trên thế giới tỷ lệ cGVHD khoảng 60 – 80%, đặc biệt khi ghép từ nguồn tế bào gốc máu ngoại vi [18]. Số bệnh nhân ghép nửa hoà hợp và máu dây rốn của chúng tôi còn quá ít nên chưa có phân tích biến chứng GVHD theo kiểu ghép. Số bệnh nhân còn ít nhưng cũng có 30% bệnh nhân có biến chứng aGVHD sau đó tiến triển mạn, đây là điểm đáng lưu ý điều chỉnh hợp lý thuốc ức chế miễn dịch sau ghép cho bệnh nhân.

4.4.3. Biến chứng tái phát

Chúng tôi có 4 BN (17,4%) bị tái phát và đều thuộc nhóm nguy cơ cao và rất cao theo tiên lượng WPSS, các bệnh nhân đó đều ghép sau chẩn đoán 6 tháng và thậm chí có 2 bệnh nhân trên 12 tháng mới tiến hành ghép vì chưa đồng ý ghép ngay. Hầu hết các bệnh nhân tái phát thời điểm trước 1 năm; các nghiên cứu về ghép đồng loài cho bệnh máu ác tính cho thấy tái phát hay xảy ra trong vòng 1 năm sau ghép, sau đó sẽ giảm dần [19]. Dù số bệnh nhân tái phát còn ít trong tổng số mẫu nhỏ, nhưng chúng tôi cũng gặp 1 bệnh nhân CMML tái phát ngoài tuỷ và xảy ra sớm sau ghép 3 tháng; cho thấy bệnh nhân thuộc nhóm tái phát rất cao do tế bào ung thư trốn thoát hoá chất và tế bào miễn dịch của ghép. Một bệnh nhân CMML-1 tái phát sau ghép thời điểm 7 tháng, nhưng bệnh nhân được điều trị hoá chất tích cực 3 đợt để có kế hoạch ghép lần 2, tuy nhiên sau đó mảnh ghép đạt 100% và có biểu hiện cGVHD nên trì hoãn ghép lần 2 và đến thời điểm bây giờ là 5 năm sau ghép vẫn đạt lui bệnh. Còn 1 bệnh nhân RAEB-1 tái phát lúc 3 tháng chúng tôi dừng ức chế miễn dịch, sau dừng 2 tháng xuất hiện ghép chống chủ và đạt lại lui bệnh, tuy nhiên bệnh nhân có ghép chống chủ ở gan nặng nên phải điều trị ức

chế miễn dịch, sau đó bị nhiễm trùng nặng dẫn đến tử vong. Theo tác giả J.Barrett, những bệnh nhân MDS giai đoạn tiến triển hay nhóm nguy cơ cao có tỷ lệ tái phát sau ghép lên tới 40-80% [19]. Vì vậy chúng tôi thấy cần rút kinh nghiệm trong việc đánh giá nguy cơ tái phát sau ghép của từng bệnh nhân để có chiến lược về thời điểm ghép, điều trị trước ghép, phác đồ điều kiện hoá, chọn kiểu ghép và duy trì thuốc ức chế miễn dịch sau ghép để phòng biến chứng này.

4.4.4. Tử vong

Tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 10/23 bệnh nhân tử vong chiếm tỷ lệ khá cao 43,5%. Tại thời điểm sau ghép 100 ngày, có 13% bệnh nhân tử vong do bị nhiễm khuẩn nặng. Đến thời điểm 1 năm sau ghép, có thêm 6 bệnh nhân (26,1%) tử vong do nhiễm trùng, tái phát bệnh và GVHD mức độ nặng. Có 1 bệnh nhân tử vong sau ghép 1 năm có diễn biến nhanh bất thường hoại tử khớp háng không rõ nguyên nhân. Theo các nghiên cứu các biến chứng như: độc tính do điều kiện hoá, nhiễm trùng, GVHD và tái phát là những nguyên nhân chính gây tử vong khi tiến hành ghép đồng loài. Tuỳ thuộc vào việc lựa chọn bệnh nhân, kiểu ghép và các yếu tố nguy cơ, tỷ lệ bệnh nhân MDS ghép bị tử vong trong vòng 1 năm dao động từ 10-50% [20]. Thực tế là những tiến bộ trong chẩn đoán, dự phòng và điều trị cho GVHD, nhiễm trùng có những tiến bộ giúp giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép; nhưng tái phát bệnh sau ghép vẫn là trở ngại chính. Như vậy vấn đề tái phát bệnh gây tử vong sau ghép không chỉ gặp trong nghiên cứu của chúng tôi, mà còn là vấn đề đáng lo ngại của các chuyên gia ghép trên thế giới cho nhóm bệnh máu ác tính. Còn về vấn đề nhiễm trùng, giai đoạn đầu chúng tôi chưa có phòng ghép áp lực dương và chưa có chăm sóc toàn diện nên tỷ lệ nhiễm trùng còn cao, từ năm 2017 tỷ lệ nhiễm trùng ở bệnh nhân ghép đã bắt đầu giảm sau khi chúng tôi có các điều kiện trên.

V. KẾT LUẬN

*Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là phương pháp điều trị có hiệu quả đối với nhóm bệnh rối loạn sinh tuỷ.

- Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian sống thêm toàn bộ (OS) 5 năm chung cho tất cả các nhóm tiên lượng là 53,9%;

- Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian sống thêm không bệnh (DFS) 5 năm là 49,7%.

*Một số biến chứng chính gây thất bại khi ghép đồng loài cho MDS là: nhiễm trùng nặng, ghép chống chủ mức độ nặng và tái phát bệnh với tỷ lệ tương ứng là 26,1%; 21,4% và 17,4%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bartenstein and M. and H.J. Deeg, (2010)**. Hematopoietic stem cell transplantation for MDS. Hematol Oncol Clin North Am, **24**, p. 407-22.
2. **Malcovati L, Hellstro ¨m-Lindberg E, Bowen D, et al;** European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. Blood. 2013; 122(17):2943-2964.
3. **Lori Muffly et al.** Increasing Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) in Patients Age 70 Years and Older: A CIBMTR Study of Trends and Outcomes. Abstracts / Biol Blood Marrow Transplant 22 (2016) S19-S481
4. **T.de Witte, G. Sanz. (2008),** HSCT for myelodysplasia in adults, Hematopoietic stem cell transplantation, the EBMT handbook 2008 revised edition, Chapter 22, p380-387.

5. **Greenberg P, Anderson J, de Witte T et al.** Problematic WHO reclassification of myelodysplastic syndromes. Members of the International MDS Study Group. J Clin Oncol 2000;18:3447–3452.
6. **Sierra J, Perez WS, Rozman C, et al. (2002),** Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia, Blood, 100, p1997-2004.
7. **Besse K, Maiers M, Confer D, Albrecht M.** On modeling human leukocyte antigen–identical sibling match probability for allogeneic hematopoietic cell transplantation: estimating the need for an unrelated donor source. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 22: 1–8.
8. **Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ.** Births: final data for 2013. Natl Vital Stat Rep 2015; 64: 1–65.
9. **Slade, Fakhri, Savani et al.** Halfway there: the past, present and future of haploidentical transplantation. Bone Marrow Transplantation (2017) 52, 1–6.
10. **Bart L. Scott, Marcelo C. Pasquini, Brent R. Logan et al**. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes (2017). J Clin Oncol 35:1154-1161.
11. **Bittencourt H, Rocha V, Chevret S, et al (2002).** Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. Blood; 99: 2726–2733.
12. **Meerim Park and Jong Jin Seo (2012).** Role of HLA in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Bone Marrow Research, 2012, 1-7.
13. **Alessandrino EP, Della Porta MG, and et al, (2008).** WHO classification and WPSS predict post transplant outcome in patients with myelodysplastic syndrome Blood, **112**, p. 895-902.
14. **MGJ van Kraaij, LF Verdonck,** M Rozenberg-Arska and AW Dekker. Early infections in adults undergoing matched related and matched unrelated/mismatched donor stem cell transplantation: a comparison of incidence. Bone Marrow Transplantation (2002) 30, 303–309
15. **Childs R.W. and Srinivasan R., (2013).** Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: The Bethesda Hand book of Clinical Hematology. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer business, Third edition, Ch.18.
16. **Simone Cesaro, Tina Dalianis, Christine Hanssen Rinald et al. ECIL** guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother, Sep 2017.
17. **Corey Cutler. (2009),** Acute Graft-vs-Host Disease, Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Handbook for Clinicians Bethesda, Chapter 24, p331-343.
18. **Lee, S.J. (2010),** Have we made progress in the management of chronic graft-vs-host disease?, Best Pract Res Clin Haematol, 23(4), p529-535.
19. **A.John Barrett and Minoo Battiwalla (2010),** Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation. Expert Rev Hematol. 2010 August ; 3(4): 429–441.
20. **A Gratwohl, R Brand, F Frassoni et al**. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. Bone Marrow Transplantation (2005) 36, 757–769.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA QUY TRÌNH TẠO KHỐI TẾ BÀO GỐC TỪ DỊCH TỦY XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN ĐỘT QUỴ NHỒI MÁU NÃO

Lý Tuấn Khải, Trương Thị Minh Nguyệt, Hồ Xuân Trường, Nguyễn Văn Tuệ, Đinh Duy Nhàn, Nguyễn Gia Vũ, Nguyễn Thuý Nga(*)

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của quy trình tạo khối tế bào gốc từ dịch tủy xương ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não bằng phương pháp ly tâm theo gradient tỷ trọng tế bào. **Đối tượng và phương pháp:** 57 bệnh nhân bị đột quỵ nhồi máu não từ 7 - 30 ngày sau đột quỵ (40 nam, 17 nữ), mỗi bệnh nhân được chọc hút khoảng 240ml dịch tủy xương từ mào chậu, chống đông bằng 60ml dung dịch heparin, thực hiện quy trình chiết tách và cô đặc giảm thể tích bằng phương pháp ly tâm theo gradient tỷ trọng. **Kết quả:** Khối tế bào gốc sản phẩm có nồng độ tế bào có nhân là 29,07 ± 18,29 G/l, nồng độ tế bào gốc CD34+ là 521,46 ± 392,37 tế bào/µl. Tỉ lệ thu hồi tế bào gốc CD34+ là 57,64 ± 32,35% tương đương lượng tế bào gốc CD34+ là 10,99 ± 7,37 x 10^6 tế bào. Tỉ lệ loại bỏ bạch cầu hạt và hồng cầu lần lượt là 90,09 ± 10,82% và 99,59 ± 0,23%. **Kết luận:** Quy trình tạo khối tế bào gốc từ tủy xương của các bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não đã loại bỏ gần hoàn toàn được các thành phần như neutropil, hồng cầu huyết sắc tố và thu được khối tế bào gốc với đậm độ và tỉ lệ tế bào phù hợp cho điều trị.

Từ khóa: Tế bào gốc, đột quỵ, nhồi máu não.

SUMMARY

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF THE PROCEDURES OF CREATING AUTOLOGOUS STEM CELL PRODUCT DERIVED BONE MARROW FOR TREATMENT OF ICHEMIA STROKE

Objective: To implement the process and to evaluate the effectiveness of extracting necessary stem cell components and removing unnecessary cell components. Subject and method: 57 patients (40 male and 17 female patients) with subacute ischemic stroke (7^{th} day – 30^{th} day) including 40 male and 17 female patients. 240ml of aspirated bone marrow taken from iliac crests of each patient had diluted in 60ml of heparin solution for anticoagµlation. Then, we continue to implement the process of extracting; concentrating to reduce the volume in order to removing of RBC, granµlocyte cells, concentrate on mononucleated cells (including stem cells). Resµlts: After the process, the components of stem cell mass collected after the process of extracting and concentrating were as follows: The bone marrow- derived stem cell product had the mean concentration of nucleated cells was 29.07 ± 18.29 G/l, the mean concentration of CD34+ stem cells was 549.79 ± 378.55 cells/pl; The rate of CD34+ in total nuclear cells was 1.87 ± 0.94% and the viable CD34+ was 94.65 ± 4.62%. The retain ratio of CD34+ stem cells was 57.64 ± 32.35 % equal to the mean total number of CD34+ stem cells was 10.99 ± 7.37 x 10^6 cells. Removal ratios of granulocyte and erythrocyte were 90.09 ± 10.82% and 99.59 ± 0.23%, respectively. Conclusion: The process of creating autologous bone marrow-derived stem cell product for the treatment of patients with subacute ischemic stroke has been effectively performed in term of collecting usefµl stem cells and eliminating unnecessary cell components.

Keywords: Stem cell, subacute ischemic, stroke.

(*)Bệnh viện TWQĐ 108
Chịu trách nhiệm chính: Lý Tuấn Khải
Email: lytuankhaihh108@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/7/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 10/9/2020

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quỵ là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ ba và là nguyên nhân hàng đầu gây tàn phế. Đột quỵ thiếu máu não hay còn gọi là nhồi máu não chiếm tỉ lệ chủ yếu khoảng 80 - 85% các bệnh nhân đột quỵ não. Cửa sổ điều trị đối với việc tái tưới máu khu vực não bị tổn thương là trong vòng 4,5 giờ đối với phương pháp dùng thuốc tiêu sợi huyết, phương pháp lấy huyết khối bằng dụng cụ cơ học cửa sổ điều trị cũng chỉ trong vòng 6 giờ đầu. Trên thực tế ngay cả các nước phát triển cũng chỉ có khoảng 10% bệnh nhân đến sớm trong cửa sổ điều trị và tỉ lệ thành công, hồi phục chức năng tốt cũng chỉ chiếm khoảng 30 - 50% [1]. Chính vì vậy, điều trị các bệnh nhân nhồi máu não chủ yếu vẫn là điều trị phục hồi. Một hướng đi mới đang mở ra triển vọng lớn cho ngành y học phục hồi đó là việc ứng dụng tế bào gốc trong điều trị các bệnh lý tổn thương hệ thần kinh nói chung và bệnh lý đột quỵ nhồi máu não nói riêng. Liệu pháp tế bào gốc là một mô hình mới nổi trong lĩnh vực điều trị đột quỵ não và được coi là một chiến lược tiềm năng trong tái tạo những thiếu hụt thần kinh ở bệnh nhân đột quỵ não. Ở Việt Nam, đã có một số nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trong điều trị tổn thương xương khớp, suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp, xơ gan… và bước đầu đã thu được những kết quả tương đối khả quan.

Tủy xương là một trong những kho dự trữ tế bào gốc của cơ thể trưởng thành, ngoài tế bào gốc tạo máu (hematopoietic stem cell - HSC), tủy xương còn chứa tế bào gốc trung mô (mesenchymal stem cell - MSC) và các tế bào gốc/tiền thân nội mạc (Endothelial stem/progenitor cells - EPC) có cùng chung nguồn gốc với HSC (là nguyên mô bào tạo máu-mạch máu (hemangioblast). Tế bào gốc tạo máu tủy xương cũng như của máu tuần hoàn đã được nghiên cứu rất sâu và đã được ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng với kết quả rất tốt. Tế bào gốc trung mô đang được nghiên cứu ứng dụng điều trị rất nhiều bệnh và đặc biệt trong điều trị tái tạo các mô và cơ quan bị bệnh hoặc bị tổn thương…[2] Dịch tủy xương có chứa các tế bào gốc với số lượng hạn chế, còn lại đa số là các tế bào đang trưởng thành hoặc đã trưởng thành không có vai trò trong tái tạo tổ chức... Xây dựng một quy trình thu gom, chiết tách, cô đặc dịch tủy xương ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não để thu được khối tế bào gốc với thành phần và đậm độ tế bào cần thiết, phù hợp là tiền đề cần thiết cho việc điều trị ở các bệnh nhân này. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của quy trình tạo khối tế bào gốc từ dịch tủy xương ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não bằng phương pháp ly tâm theo gradient tỷ trọng tế bào.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Đối tượng gồm 57 bệnh nhân (40 nam, 17 nữ) tuổi trưởng thành (từ 41 đến 74 tuổi) được chẩn đoán đột quỵ nhồi máu não vùng động mạch não giữa điều trị tại Trung tâm Đột quỵ, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2018 đến tháng 6/2020.

❖ Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Tuổi từ 18 đến 75.
- CT hoặc MRI sọ não xác định nhồi máu khu vực động mạch não giữa.
- Thời gian khởi phát từ 7 - 30 ngày.
- Glasgow từ 9-15 điểm; điểm Barthel ≤ 50; NIHSS ≥ 7.
- Bệnh nhân liệt nửa người hoặc sức cơ tay 0-3/5; sức cơ chân 0 - 3/5.
- Tình trạng lâm sàng ổn định ≥ 48h.

❖ Tiêu chuẩn loại trừ

- Đột quỵ cũ hoặc nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng.

- Có hình ảnh chảy máu hoặc chấn thương sọ não trên MRI.

- Có cơn co giật động kinh.

- Huyết động không ổn định hoặc thiếu oxy (SaO_2 < 90%).

- Có một trong các bệnh sau: bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, hen phế quản, viêm phổi, van tim cơ học, ung thư, bệnh lý cơ quan tạo máu, xơ gan mất bù, suy thận, suy tim, các bệnh nhiễm trùng hệ thống.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

❖ Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, tiến cứu.

❖ Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Quy trình tạo khối tế bào gốc từ dịch tủy xương.

+ Chọc hút dịch tủy xương: thực hiện tại phòng mổ vô trùng, bệnh nhân được sử dụng thuốc an thần, gây tê tại chỗ từng lớp đến màng xương bằng lidocain 1%, chọc hút dịch tủy xương từ hai mào chậu sau, chống đông bằng dung dịch Heparin pha trong nước muối sinh lý (50 đơn vị Heparin/1 ml nước muối sinh lý) theo tỷ lệ 4 thể tích dịch tuỷ xương + 1 thể tích dung dịch chống đông, thể tích cuối cùng thu được khoảng 300ml.

+ Tách chiết cô đặc khối tế bào gốc từ dịch tuỷ xương tiến hành trong điều kiện vô trùng bằng phương pháp ly tâm theo gradient tỷ trọng tế bào, sử dụng dung dịch ficoll có tỷ trọng 1,077g/ml.

- Quy trình tạo khối tế bào gốc từ dịch tủy xương.

+ Xét nghiệm tế bào dịch tủy xương và khối tế bào gốc tủy xương: Sử dụng máy đếm tế bào máu tự động ADVIA 2120i (Siemen - CHLB Đức).

+ Xác định tế bào gốc CD34+: sử dụng phương pháp miễn dịch huỳnh quang tế bào dòng chảy trên hệ thống máy FACS-Callibur (Becton Dickinson - Hoa Kỳ).

❖ Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Số lượng tế bào có nhân của dịch tủy xương.

- Tỉ lệ, tỉ lệ sống, đậm độ và số lượng tế bào gốc CD34+ của dịch tủy xương trước và sau chiết tách, cô đặc.

- Tỉ lệ loại bỏ hồng cầu, huyết sắc tố (HST), bạch cầu hạt (BCH) và tỉ lệ thu hồi tế bào gốc CD34+ của khối tế bào gốc từ dịch tuỷ xương.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng các thuật toán thống kê bằng phần mềm SPSS 22.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm tuổi giới của đối tượng nghiên cứu

Nhóm	Tuổi			Tỉ lệ (%)	p
	Nhỏ nhất	Lớn nhất	$\bar{X}$ ± SD		
Nam (n=40)	42	74	59,63 ± 7,05	70,18	>0,05
Nữ (n=17)	41	67	59,18 ± 8,82	29,82	
Chung (n=57)	41	74	59,49 ± 7,54	100	

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não tham gia nghiên cứu là 59,63 ± 7,05 tuổi, nam giới chiếm tỉ lệ cao với 70,18%. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê về độ

tuổi giữa đối tượng nam và nữ tham gia nghiên cứu.

Bảng 2. Một số chỉ số tế bào trong dịch tủy xương trước khi tạo khối tế bào gốc

Chỉ số	Chung (n = 57)	Nam (n = 40) (1)	Nữ (n = 17) (2)	p(1;2)
Số lượng tế bào có nhân (G/L)	15,06 ± 5,43	15,33 ± 5,53	14,37 ± 5,29	>0,05
Tỉ lệ tế bào neutrophil (%)	70,16 ± 6,20	71,08 ± 5,86	67,87 ± 6,62	>0,05
Tỉ lệ tế bào đơn nhân (%)	31,07 ± 11,14	28,92 ± 5,86	36,12 ± 17,66	>0,05
Số lượng hồng cầu (T/L)	3,59 ± 0,47	3,63 ± 0,50	3,48 ± 0,37	>0,05
Lượng huyết sắc tố (g/L)	108,34 ± 10,67	110,48 ± 10,18	103,00 ± 10,26	>0,05
Tỉ lệ tế bào gốc CD34+ (%)	0,56 ± 0,23	0,57 ± 0,23	0,54 ± 0,23	>0,05
Tỉ lệ TBG CD34+ sống (%)	92,57 ± 10,71	91,23 ± 12,43	95,71 ± 3,07	**<0,05**
Nồng độ TBG CD34+ (Tế bào/µl)	70,84 ± 72,66	77,68 ± 84,43	54,75 ± 26,69	>0,05
Số lượng TBG CD34+ (x 10^6)	22,67 ± 23,25	24,86 ± 27,01	17,52 ± 8,54	>0,05

Số lượng tế bào có nhân (TBCN) trong dịch tuỷ trước tách là 15,06 ± 5,43 G/L, tỉ lệ neutrophil chiếm ưu thế với 70,16 ± 6,20%; tỉ lệ tế bào đơn nhân chiếm với 31,07 ± 11,14%. Tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ là 0,56 ± 0,23%, tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ sống là 92,57 ± 10,71% tương ứng 22,67 ± 23,25 tế bào/µl.

Bảng 3. Một số chỉ số tế bào trong khối tế bào gốc tuỷ xương

Chỉ số	Chung (n = 57)	Nam (n = 40) (1)	Nữ (n = 17) (2)	p(1;2)
Số lượng tế bào có nhân (G/L)	29,07 ± 18,29	26,31 ± 15,75	35,57 ± 22,42	>0,05
Tỉ lệ tế bào neutrophil (%)	30,35 ± 18,52	28,49 ± 18,12	34,74 ± 19,28	>0,05
Tỉ lệ tế bào đơn nhân (%)	69,65 ± 18,52	71,51 ± 18,12	65,26 ± 19,28	>0,05
Số lượng hồng cầu (T/L)	0,15 ± 0,09	0,15 ± 0,10	0,14 ± 0,05	>0,05
Lượng huyết sắc tố (g/L)	0,42 ± 0,08	0,45 ± 0,88	0,35 ± 0,61	>0,05
Tỉ lệ tế bào gốc CD34+ (%)	1,87 ± 0,94	2,00 ± 1,03	1,57 ± 0,62	>0,05
Tỉ lệ TBG CD34+ sống (%)	94,65 ± 4,62	94,49 ± 5,11	95,71 ± 3,07	>0,05
Nồng độ TBG CD34+ (Tế bào/µl)	549,79±378,55	566,01±392,18	511,62±313,54	>0,05
Số lượng TBG CD34+ (x 10^6)	10,99 ± 7,37	11,32 ± 1,24	10,23 ± 1,52	>0,05

Số lượng tế bào có nhân trong khối tế bào gốc là 29,07 ± 18,29 G/L với tỉ lệ neutrophil là 30,35 ± 18,52% và tỉ lệ tế bào đơn nhân là 69,65 ± 18,52%. Tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ là 1,87 ± 0,94%, tỉ lệ sống là 94,65 ± 4,62%, nồng độ tế bào gốc tạo máu CD34+ là 549,79±378,55 tế bào/µl. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các chỉ số ở nhóm bệnh nhân nam và nữ (p>0,05).

Bảng 4: Tỉ lệ loại bỏ tế bào tế bào neutrophil, hồng cầu và huyết sắc tố

Chỉ số	Trước xử lý	Sau xử lý	Tỉ lệ loại bỏ (%)
Thể tích (ml)	300	30	90
Số lượng Neutrophil (G/L)	3,23 ± 1,35	0,31 ± 0,36	90,09 ± 10,82
Số lượng HC (T/L)	1,077 ± 0,141	0,004 ± 0,002	99,59 ± 0,23
Lượng huyết sắc tố (g/L)	32,502 ± 3,199	0,013 ± 0,024	99,96 ± 0,08

Sau quy trình xử lý chiết tách, cô đặc: số lượng hồng cầu, lượng huyết sắc tố bị loại bỏ trên 99%, số lượng bạch cầu hạt đã được loại bỏ trên 90%.

Bảng 5: Đậm độ tế bào và tỉ lệ loại thu hồi tế bào gốc tạo máu CD34+

Chỉ số	Trước xử lý	Sau xử lý	p
Số lượng TB có nhân (G/L)	15,06 ± 5,43	29,07 ± 18,29	**<0,05**
Tỉ lệ tế bào đơn nhân	31,07 ± 11,14	69,65 ± 18,52	**<0,05**
Tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ (%)	0,56 ± 0,23	1,87 ± 0,94	**<0,05**
Tỉ lệ tế bào CD34 + sống (%)	92,57 ± 10,71	94,65 ± 4,62	>0,05
Nồng độ tế bào CD34 + (tế bào/µl)	70,84 ± 72,66	549,79 ± 378,55	**<0,05**
Tổng lượng tế bào gốc tạo máu CD34+	22,67 ± 23,25	10,99 ± 7,37	Tỳ lệ thu hồi:

Sau chiết tách và cô đặc số lượng tế bào có nhân, tỉ lệ tế bào đơn nhân và nồng độ tế bào gốc tạo máu CD34+ trong khối tế bào gốc tuỷ xương tăng lên rõ rệt (p<0,05), tổng số tế bào gốc CD34+ thu được là 10,99 ± 7,37 x 10^6 tế bào, tỉ lệ thu hồi tế bào gốc tạo máu CD34+ là 57,64 ± 32,35%, tỉ lệ tế bào sống thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được tiến hành trên 57 bệnh nhân, trong đó có 40 nam và 17 nữ, đều ở tuổi trưởng thành (từ 41 - 74 tuổi) bị đột quỵ nhồi máu não từ 7-30 ngày và không được can thiệp mạch cũng như các biện pháp tái tưới máu vùng não bị tổn thương. Tỉ lệ nam giới trong nghiên cứu cũng chiếm tỉ lệ cao (Bảng 1). Trước khi tách chiết, cô đặc khối tế bào gốc từ dịch tuỷ xương, chúng tôi sẽ tiến hành chọc hút dịch tuỷ xương số lượng lớn (240ml) từ xương mào chậu sau, chúng tôi sử dụng gây tê tại chỗ từng lớp bằng lidocain 1% kết hợp với tiền mê. Theo bảng 2, kết quả phân tích dịch tuỷ xương trước tách chiết, tế bào neutrophil chiếm 70,16 ± 6,20%, tỉ lệ tế bào đơn nhân là 31,07 ± 11,14%, ngoài ra còn có hồng cầu và một số tế bào trưởng thành khác như tế bào lympho và mono. Tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ trong tuỷ trước tách là 0,56 ± 0,23%, với tỉ lệ tế bào sống là 92,57 ± 10,71% tương đương 70,84 ± 72,66 Tế bào/µl. Về số lượng và tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nam và nữ nhưng tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ sống ở nam cao hơn ở nữ (p<0,05). Như vậy, tỉ lệ tế bào có nhân trong dịch tuỷ xương trước tách tạo khối tế bào gốc chủ yếu là bạch cầu đoạn trưởng thành, tỉ lệ tế bào đơn nhân thấp hơn. Các tế bào trưởng thành trong tuỷ xương không còn tính gốc vì vậy không có ý nghĩa trong việc hàn gắn, tái tạo tổ chức tổn thương trong các bệnh lý đặc biệt là đột quỵ. Việc tỉ lệ các tế bào đơn nhân bao gồm các tế bào gốc CD34+ thấp dẫn đến việc sử dụng

khối tế bào này vào điều trị sẽ kém hiệu quả. Điều đó đặt ra yêu cầu cần tách chiết cô đặc, loại bỏ các tế bào trưởng thành không cần thiết, không có ý nghĩa trong điều trị, thu hồi và giữ lại những tế bào còn tính gốc có khả năng hỗ trợ điều trị hàn gắn, tái tạo tổ chức [2].

Kết quả bảng 3 và 5 cho thấy, số lượng tế bào có nhân trong khối tế bào gốc tuỷ xương thu được là 29,07 ± 18,29 G/L, tỉ lệ tế bào đơn nhân chiếm ưu thế với 69,65 ± 18,52% và tỉ lệ tế bào neutrophil giảm xuống còn 30,35 ± 18,52. Sau khi tách chiết cô đặc, tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ tăng lên rõ rệt từ 0,56 ± 0,23% lên 1,87 ± 0,94; đậm độ tế bào cũng tăng lên đáng kể từ 70,84 ± 72,66 tế bào/µl lên 549,79 ± 378,55 tế bào/µl. Trong khi đó tỉ lệ sống của tế bào gốc tạo máu CD34+ trước và sau khi tách chiết cô đặc, thay đổi không có ý nghĩa thống kê. Điều đó chứng minh rằng quá trình tách chiết, cô đặc làm tăng đáng kể nồng độ các tế bào cần thiết cho điều trị và không làm thay đổi khả năng sống sót của tế bào. Tỉ lệ tế bào CD34 sống trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Hernandez và cộng sự khi tách chiết thành phần tế bào đơn nhân từ dịch tuỷ xương bằng mách tách tế bào tự động AS 204 (Fresenius, Đức)với 93% tế bào gốc tạo máu CD34+ sống sau quá trình tách chiết [3]. Tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Banerjee (Vương quốc Anh, 2014) với tỉ lệ là 1,42±0,28%, điều này có thể giải thích do sự khác biệt về nhân khẩu học của đối tượng nghiên cứu [4].

Cũng theo bảng 4, quy trình tạo khối tế bào gốc của chúng tôi loại bỏ hầu hết các thành phần không cần thiết như bạch cầu neutrophil bị loại bỏ 90,09 ± 10,82%, hồng cầu bị loại bỏ tới 99,59 ± 0,23% và huyết sắc tố cũng bị loại bỏ trên 99%. Trước khi tạo khối tế bào gốc số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ là 22,67 ± 23,25 $x10^6$ tế bào. Quy trình tạo khối tế bào gốc thu được còn 10,99 ± 7,37 $x10^6$ tế bào tương đương với tỉ lệ 57,64 ± 32,35%. Trong nghiên cứu của Lý Tuấn Khải và Phan Tuấn Đạt về hiệu quả tạo khối tế bào gốc từ 250ml dịch tủy xương với số lượng tế bào có nhân trong tủy ở 45 bệnh nhân nhồi máu cơ tim hệ thống máy máy tách tế bào tự động COM.TEC (Fresenius-CHLB Đức) tạo 10ml tế bào gốc cuối cùng. Kết quả nghiên cứu này, tỉ lệ tế bào đơn nhân là 60.27± 13,86% thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi là, số lượng tế bào gốc CD34+ là 8.74 ± 6.83 $x10^6$ tế bào cũng thấp hơn kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi là 10,99 ± 7,37 $x10^6$ tế bào, và tỉ lệ thu hồi tế bào gốc tạo máu CD34+ là 47,59 ± 24,42 % cũng thấp hơn nhiên cứu của chúng tôi; tỉ lệ loại bỏ một số thành phần không cần thiết từ > 89,21%. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ loại bỏ các thành phần như netrophil, hồng cầu, huyết sắc tố đều trên 90%, có thành phần trên 99% [5]. Một nghiên cứu khác cũng của Lý Tuấn Khải và cộng sự về tạo 25-50ml khối tế bào gốc từ 250 – 350ml dịch tủy xương ở 158 bệnh nhân khớp giả, chậm liền xương và ngắn đoạn xương cho kết quả khối tế bào gốc có tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ là 1,2 ± 0,64%; số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ là 15,74 ± 9,63 x 10^6; tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ là 94,65 ± 4,62% và 95,67 ± 1,94%. Khi so sánh với nghiên cứu này thì nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ cao hơn, tỉ lệ CD34+ sống giữa 2 nghiên cứu là tương đương còn số lượng tế bào gốc tạo máu CD34+ trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn có thể do thể tích dịch tủy xương để chiết tách và thể tích khối tế bào gốc cuối

cùng của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu này dẫn đến tỉ lệ cao nhưng số lượng lại thấp hơn [6]. Tuy có sự khác nhau về kết quả nghiên cứu giữa các nghiên cứu khác nhau nhưng có thể nhận ra rằng quy trình tạo khối tế bào gốc trong nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đương hơn và một số chỉ số cho kết quả khả quan hơn so với phương pháp tách bằng máy và của một số nghiên cứu khác. Như vậy, quy trình tách chiết, cô đặc dịch tuỷ xương ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não đã tạo ra khối tế bào gốc với tỉ lệ và đậm độ tế bào thích hợp cho điều trị.

V. KẾT LUẬN

Quy trình tạo ra 30ml khối tế bào gốc đậm đặc từ 300ml hỗn hợp dịch tủy xương lấy từ mào chậu được thực hiện trên 57 bệnh nhân (40 nam, 17 nữ) sau đột quỵ nhồi máu não từ 7 - 30 ngày đã đạt được kết quả tốt thể hiện qua hiệu quả loại bỏ những thành phần tế bào đã trưởng thành và thu hồi thành phần tế bào gốc cần thiết cho điều trị. Cụ thể:

- Khối tế bào gốc sản phẩm có nồng độ tế bào có nhân là 29,07 ± 18,29G/l, nồng độ tế bào gốc CD34+ là 549,79 ± 378,55 tế bào/µl, tỉ lệ CD34+ là 1,87 ± 0,94% tế bào có nhân, tỉ lệ tế bào gốc tạo máu CD34+ sống là 94,65 ± 4,62%.

- Hiệu quả thu hồi thành phần tế bào gốc cần thiết: Tỉ lệ thu hồi tế bào gốc CD34+ là 57,64 ± 32,35% tương đương thu được là 10,99 ± 7,37 $x10^6$ tế bào gốc tạo máu CD34+.

- Hiệu quả loại bỏ những thành phần tế bào trưởng thành với tỉ lệ loại bỏ bạch cầu hạt và hồng cầu lần lượt là 90,09 ± 10,82% và 99,59 ± 0,23%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Văn Chương (2016)** Bệnh thần kinh mạch máu, đại cương đột quỵ não, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. **Grove J. E., Bruscia E. và Krause D. S. (2018)** Plasticity of Bone Marrow–Derived Stem Cells. STEM CELLS, 22 (4), 487-500.
3. **Hernández P., Cortina L., Artaza H. và cộng sự (2007)** Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation in patients with severe lower limb ischaemia: a comparison of using blood cell separator and Ficoll density gradient centrifugation. Atherosclerosis, 194 (2), 52-56.
4. **Banerjee B. P. S, Hamady M, et al (2014)** Intra artery immumo selected cd34+ stemcell for acute ischemic stroke. Stem Cells Transl Med, 3, 30.
5. **Lý Tuấn Khải, Phan Tuấn Đạt (2014)** Nghiên cứu hiệu quả tách tế bào gốc từ dịch tủy xương bằng máy tự động để điều trị bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim. Tạp chí Y dược lâm sàng 108, 4 (9), 114-119.
6. **Lý Tuấn Khải, Nguyễn Thanh Bình (2011)** Nghiên cứu đặc tính của khối tế bào gốc tự thân sử dụng để điều trị một số tổn thương xương khớp và mối tương quan với kết quả điều trị. Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, 43-45, 52-55.

ỨNG DỤNG KỸ THUẬT PCR – SSO ĐỊNH DANH HLA TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC TRONG THỜI GIAN TỪ NĂM 2014 ĐẾN 2019

Nguyễn Châu Trưởng*, Nguyễn Thị Như Nguyện*, Hoàng Thị Tuệ Ngọc*, Phan Nguyễn Thanh Vân**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỉ lệ kiểu gen các loci HLA-A, -B, -C, -DRB1 và -DQB1 có chỉ định làm xét nghiệm định danh HLA tại bệnh viện Truyền máu Huyết học; Xác định tỉ lệ thuận hợp giữa bệnh nhân và người cho có cùng huyết thống tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 1427 mẫu máu của bệnh nhân và người cho có chỉ định làm xét nghiệm định danh HLA tại BV. Truyền máu Huyết học.

Kết quả: Với kết quả định type HLA của 1427 mẫu máu thu thập được từ tháng 09/2014 đến tháng 8/2019 tại BV. Truyền máu Huyết học, nghiên cứu này đã xác định được tổng cộng 16 họ allele HLA-A, 31 họ allele HLA-B và 13 họ allele HLA-C thuộc HLA lớp I. Đối với HLA lớp II, nghiên cứu cũng xác định được 15 họ allele HLA-DRB1 và 5 họ allele HLA-DQB1. Trong đó, ở locus A, A*11 chiếm tỉ lệ cao nhất 28,67%. Ở locus B, B*15 chiếm tỉ lệ cao nhất 25,2%. Ở locus C, C*07 chiếm tỉ lệ cao nhất 20,81%. Ở locus DRB1, DBR1*12 chiếm tỉ lệ cao nhất 28,52%. Và ở locus DQB1, chiếm tỉ lệ cao nhất là DQB1*03 với 52,07%. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện trên 598 người cho có cùng huyết thống với bệnh nhân trong tổng số 1427 người. Trong đó, 125 trường hợp thuận hợp 100% chiếm tỉ lệ 20,9%, 332 trường hợp thuận hợp haplo chiếm 55,52% và 141 trường hợp không thuận hợp (kể cả thuận hợp dưới 50%) chiếm 23,58%.

Kết luận: Qua nghiên cứu này, chúng tôi đã thu nhận những họ allele có tần suất xuất hiện cao nhất như sau: tại locus A là A*11 (28,67%), tại locus B là B*15 (25,2 %), tại locus C là C*07 (20,81%), tại locus DRB1 là DRB1*12 (28,52%) và tại locus DQB1 là DQB1*03 (52,07%). Trong số 598 người cho có cùng huyết thống, tỉ lệ thuận hợp 100% chiếm 20,90% và tỉ lệ thuận hợp haplo chiếm 55,52%. Với kết quả của việc định danh HLA, các bác sĩ lâm sàng dễ dàng chọn lựa được người cho tế bào gốc phù hợp với bệnh nhân. Từ đó có thể đẩy nhanh quá trình điều trị cho bệnh nhân.

Từ khoá: HLA, PCR-SSO

SUMMARY

THE APPLICATION OF PCR-SSO TECHNIQUE FOR HLA IDENTIFYING AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Objectives: Determining the genotype ratio of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 indicated for HLA identification test at Blood Transfusion and Hematology Hospital; Determine the appropriate ratio between patients and related donor at Blood Transfusion and Hematology Hospital.

Subjects and research methods: 1427 blood samples from patients and donors designated for HLA identification testing at Blood Transfusion and Hematology Hospital.

**Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
***Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Châu Trưởng
Email: nguyenchautruong@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 16/9/2020

Results: With the HLA type determination results of 1427 blood samples collected from September 2014 to August 2019 Blood Transfusion and Hematology Hospital, this study has identified a total of 16 HLA-A allele families, 31 HLA-B allele families and 13 HLA-C allele families belong to HLA class I. For HLA class II, the study also identified 15 HLA-DRB1 allele families and 5 HLA-DQB1 allele families. In A locus group, A * 11 presented with the highest rate of 28.67%. In B locus group, B * 15 presented with the highest rate of 25.2%. In C locus group, C * 07 presented with the highest rate of 20.81%. In DRB1 locus group, DBR1 * 12 accounted for the highest rate of 28.52%. And in DQB1 locus group, accounting for the highest percentage is DQB1 * 03 with 52.07%.

In this study, we performed on 598 donors who were related to the patient in a total of 1427 people. Of which, 125 cases is 100% matched, accounted for 20.9%, 332 haplodentical matched cases was recornized with the percentage is 55.52% and 141 miss-matched cases (including less than 50% matched cases) accounted for 23.58%.

Conclusion: Through this study, we have enrolled allele families with the highest frequency of occurrence as follows: at locus A is A * 11 (28.67%), at locus B is B * 15 (25.2%), at locus C it was C * 07 (20.81%), at locus DRB1 was DRB1 * 12 (28.52%) and at locus DQB1 was DQB1 * 03 (52.07%). Among 598 donors who were related to the patient, 100% matched rate is 20.90% and haplodentical matched rate is 55.52%. As a result of HLA identification, clinicians can easily select the right stem cell donor for the patient. Since then can accelerate the treatment process for patients.

Key words: HLA, PCR-SSO

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, số lượng người mắc các bệnh lý huyết học ác tính ngày càng nhiều và một trong những phương pháp điều trị đem lại cơ hội sống cao cho các bệnh nhân này là ghép tế bào gốc đồng loại, đặc biệt là tế bào gốc của người cho có cùng huyết thống. Tuy nhiên tỉ lệ thành công của những ca ghép này càng cao khi tỉ lệ thuận hợp về HLA của người cho và người nhận càng cao. Do đó việc định danh HLA cũng rất được quan tâm để tìm người cho tế bào gốc phù hợp với người nhận.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Xác định tỉ lệ kiểu gen các loci HLA-A, -B, -C, -DRB1 và -DQB1 có chỉ định làm xét nghiệm định danh HLA tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.
- Xác định tỉ lệ thuận hợp giữa bệnh nhân và người cho có cùng huyết thống tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Mẫu máu của bệnh nhân và người cho có chỉ định làm xét nghiệm định danh HLA tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca.

Cỡ mẫu: 1427 mẫu

Phương pháp thực hiện: Thực hiện định danh HLA bằng kỹ thuật PCR-SSO trên hệ thống LABScan 100 (Luminex)

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tỉ lệ kiểu gen các loci HLA–A, HLA–B, HLA-C, HLA–DRB1 và HLA-DQB1 định danh HLA tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. Do kháng nguyên HLA là những kháng nguyên đồng trội nên ở mỗi cá thể có sự biểu lộ cả 2 kháng nguyên tại mỗi locus. Trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định kiểu gen HLA của 1427 người, nghĩa là tại mỗi locus có tổng cộng 2854 trường hợp phân tích.

Bảng 1. Phân bố tần suất các allele HLA–A của 1427 mẫu máu trong nghiên cứu (tổng số allele, n = 2854).

HLA-A	TẦN SỐ	TỈ LỆ (%)	HLA-A	TẦN SỐ	TỈ LỆ (%)
01	91	3,19	**29**	190	6,66
02	**725**	**25,40**	**30**	52	1,82
03	39	1,37	**31**	43	1,50
11	**818**	**28,67**	**32**	7	0,24
13	1	0,04	**33**	304	10,65
23	1	0,04	**34**	25	0,87
24	**476**	**16,68**	**68**	12	0,42
26	61	2,14	**74**	9	0,31

Nhận xét: Trong 16 họ allele HLA-A xác định được, các họ allele A*11, A*02 và A*24 chiếm ưu thế.

Bảng 2. Phân bố tần suất các allele HLA–B của 1427 mẫu máu trong nghiên cứu (tổng số allele, n = 2854)

HLA-B	TẦN SỐ	TỈ LỆ (%)	HLA-B	TẦN SỐ	TỈ LỆ (%)
05	2	0.070	**49**	1	0.04
07	**257**	**9.05**	**50**	7	0.25
08	7	0.25	**51**	93	3.27
13	118	4.15	**52**	26	0.92
15	**716**	**25.20**	**54**	73	2.57
18	51	1.79	**55**	55	1.94
26	2	0.07	**56**	52	1.83
27	74	2.60	**57**	73	2.57
28	1	0.04	**58**	168	5.91
29	1	0.04	**73**	5	0.18
35	134	4.72	**81**	2	0.07
37	27	0.95	**08/42**	1	0.04
38	190	6.69	**35/39**	2	0.07
39	42	1.48	**38/53**	2	0.07
40	216	7.60	**40/48**	1	0.04
41	3	0.11	**40/50**	2	0.07
44	62	2.181	**51/53**	1	0.04
46	**341**	**12.00**	**55/56**	3	0.11
47	1	0.04	**55/67**	1	0.04
48	41	1.44			

Nhận xét: Trong 31 họ allele HLA-B xác định được, các họ allele B*15, B*46 và B*07 chiếm ưu thế.

Bảng 3. Phân bố tần suất các allele HLA–C của 1427 mẫu máu trong nghiên cứu (tổng số allele, n = 2854)

HLA-C	TẦN SỐ	TỈ LỆ (%)	HLA-C	TẦN SỐ	TỈ LỆ (%)
01	**472**	**16.54**	**12**	134	4.69
02	5	0.18	**14**	59	2.07
03	**481**	**16.85**	**15**	229	8.02
04	283	9.92	**16**	4	0.14
05	1	0.04	**17**	3	0.11
06	115	4.03	**06/07**	1	0.04
07	**594**	**20.81**	**08/12**	26	0.91
08	447	15.66			

Nhận xét: Trong 13 họ allele HLA-C xác định được, các họ allele C*07, C*01 và C*03 chiếm ưu thế.

Bảng 4. Phân bố tần suất các allele HLA-DRB1 của 1427 mẫu máu trong nghiên cứu (tổng số allele, n = 2854)

HLA-DRB1	TẦN SỐ	TỈ LỆ (%)	HLA-DRB1	TẦN SỐ	TỈ LỆ (%)
01	15	0.53	**10**	214	7.50
02	1	0.04	**11**	89	3.12
03	129	4.52	**12**	**814**	**28.52**
04	254	8.90	**13**	116	4.06
05	1	0.04	**14**	182	6.38
07	155	5.43	**15**	**348**	**12.19**
08	117	4.10	**16**	55	1.93
09	**363**	**12.72**	**08/13**	1	0.04

Nhận xét: Trong 15 họ allele HLA-DRB1 xác định được, các họ allele DRB1*12, DRB1*09 và DRB1*15 chiếm ưu thế.

Bảng 5. Phân bố tần suất các allele HLA-DRB1 của 1427 mẫu máu trong nghiên cứu (tổng số allele, n = 2854)

HLA-DQB1	TẦN SỐ	TỈ LỆ	HLA-DQB1	TẦN SỐ	TỈ LỆ
02	211	7.39	**06**	**302**	**10.58**
03	**1486**	**52.07**	**03/06**	1	0.04
04	143	5.01	**05/06**	1	0.04
05	**710**	**24.88**			

Nhận xét: Trong 05 họ allele HLA-DQB1 xác định được, các họ allele DQB1*03, DQB1*05 và DQB1*06 chiếm ưu thế.

Tỉ lệ thuận hợp giữa bệnh nhân và người cho có cùng huyết thống tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện trên 598 người cho có cùng huyết thống với bệnh nhân trong tổng số 1427 người.

Bảng 6. Tỉ lệ thuận hợp giữa bệnh nhân và người cho có cùng huyết thống tại BV. Truyền máu Huyết học

	Số lượng	**Tỉ lệ (%)**
Thuận hợp 100%	125	20.90
Thuận hợp haplo	332	55.52
Không thuận hợp	141	23.58
Tổng số	**598**	**100**

Nhận xét: Tỉ lệ thuận hợp 100% là 20,9%, tỉ lệ thuận hợp haplo là 55,52%.

Bảng 7. Số lượng người cho có cùng huyết thống trong gia đình để tìm được một người thuận hợp 100% với người bệnh.

Số lượng người cho có cùng huyết thống trong gia đình	**Số trường hợp**	**Tỉ lệ (%)**
1	67	53.6
2	30	24.0
3	16	12.8
4	10	8.0
5	2	1.6

Nhận xét: số lượng người cho có cùng huyết thống trong gia đình để tìm được một người thuận hợp 100% là 1 chiếm đa số.

IV. BÀN LUẬN

Tỉ lệ kiểu gen các loci HLA–A, HLA–B, HLA-C, HLA–DRB1 và HLA-DQB1 định danh HLA tại bệnh viện Truyền máu Huyết học

Nghiên cứu này dựa trên phân tích các kháng nguyên HLA của bệnh nhân có chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu tại BVTMHH và người cho tế bào gốc dự kiến là những người có cùng huyết thống của bệnh nhân nên tần xuất các allele không thể đại diện cho dân số chung. Tuy nhiên, kết quả của nghiên cứu cũng có thể đưa ra một số ước tính về các allele hay gặp ở người Việt Nam.

Với kết quả định type HLA của 1427 mẫu máu thu thập được từ tháng 09/2014 đến tháng 8/2019 tại BV. Truyền máu Huyết học, nghiên cứu này đã xác định được tổng cộng 16 họ allele HLA-A, 31 họ allele HLA-B và 13 họ allele HLA-C thuộc HLA lớp I. Đối với HLA lớp II, nghiên cứu cũng xác định được 15 họ allele HLA-DRB1 và 5 họ allele HLA-DQB1.

Tại locus HLA-A, các họ allele HLA-A chiếm tỉ lệ cao nhất trong nghiên cứu này theo thứ tự là A*11, A*02 và A*24. So sánh kết quả này với các nghiên cứu khác trong nước và các nước trong khu vực về tỉ lệ HLA trong dân số của các nước khu vực châu Á, chúng tôi thấy có sự tương đồng khá cao khi A*11, A*02 và A*24 cũng chiếm tỉ lệ cao trong dân số châu Á. Tuy nhiên chúng tôi ghi nhận một khác biệt là hầu hết nghiên cứu trong dân số của Thái Lan, Singapore và khu vực Bắc Á (Đài Loan, Hàn Quốc, Trung Quốc) đều cho thấy tỉ lệ A*02 cao nhất

[6,9,10,11]. Đối với cộng đồng dân số Malaysia và Indonesia thì tỉ lệ A*24 lại chiếm ưu thế rõ rệt [8,12]. Còn ở dân số Việt Nam A*11 là thường gặp nhất [1,2,3,5,7]. Như vậy, nghiên cứu này củng cố thêm giả thiết HLA-A*11 chính là họ allele phổ biến nhất ở Việt Nam.

Tại locus HLA-B, các họ allele thường gặp nhất trong nghiên cứu này là B*15, B*46 và B*07. Đối chiếu với kết quả nghiên cứu trước đây trên người Việt Nam, chúng tôi thấy các họ allele thường gặp nhất tương tự như nghiên cứu của chúng tôi là B*15, B*46, B*07 và B*15 chiếm ưu thế nhất [1,2,3,5,7]. Bên cạnh đó, từ kết quả của các nghiên ở một số nước trong khu vực cho thấy họ allele B*15 cũng chiếm tỉ lệ cao nhất ở dân số Malaysia và Indonesia, tuy nhiên, thứ tự theo sau đó là họ allele B*35, B*18 ở Malaysia và B*35, B*44 ở Indonesia [8,12]. Thậm chí, B*46 là họ allele có tỉ lệ cao thứ nhì khi nhìn chung trong cộng đồng châu Á thì lại không phát hiện trong cộng đồng dân số Indonesia. Khi so sánh kết quả các nghiên cứu khác trong dân số tại Singapore, Đài Loan và Trung Quốc, tỉ lệ B*40 lại chiếm cao nhất với tỉ lệ lần lượt là 18,9%, 25,9% và 18,1%, trong khi nghiên cứu này B*40 chỉ chiếm có 7,6% [9,10]. Tóm lại, qua kết quả của nghiên cứu này, tỉ lệ các họ allele tại locus B của người Việt Nam có khác biệt với tỉ lệ allele của các dân số khác trong khu vực châu Á và khẳng định lại B*15 chính là họ allele phổ biến nhất ở Việt Nam.

Kết quả HLA tại locus HLA-C, các họ allele thường gặp nhất trong nghiên cứu này là C*07, C*03, C*01 và C*08. So sánh với các nghiên cứu trước đây về người Việt Nam ở trong nước cho thấy có sự tương đồng với nhau khi các họ allele C*07 chiếm tỉ lệ lớn nhất và tiếp đến là C*03 và C*01, C*08 nhưng sự chênh lệch giữa tỉ lệ của C*01 với C*08 là không đáng kể ở các nghiên cứu [4,5,7]. Do đó chúng ta có thể kết luận rằng các allele C*07, C*03, C*01 và C*08 chiếm ưu thế lớn trong quần thể người Việt Nam. Ngoài ra, so sánh với kết quả của các nghiên cứu của các nước trong khu vực, chúng ta cũng thấy có sự tương đồng cả về số lượng họ allele và những họ allele chiếm ưu thế C*07, C*03 và C*01 đều chiếm ưu thế ở các nước này [6,9,10,11]. Tuy nhiên, ở các nước vùng Đông Bắc Á thì C*03 chiếm ưu thế nhất [9,10,11]. Do vậy, họ allele C*07 được khẳng định chính là kiểu gen phổ biến và đặc trưng nhất của người Việt Nam.

Kết quả HLA tại locus HLA-DRB1, các họ allele thường gặp nhất trong nghiên cứu này là HLA-DRB1*12, DRB1*09 và DRB1*15. So sánh với các nghiên cứu khác trong nước về người Việt Nam, kết quả cho thấy có sự tương đồng khi allele DRB1*12 chiếm tỉ lệ cao nhất và các allele DRB1*09, DRB1*15 cũng chiếm tỉ lệ lớn [1,2,3,5,7]. Bên cạnh đó theo kết quả nghiên cứu của các nước trong khu vực ta thấy ở mỗi chủng tộc người có kiểu gen chiếm đa số đặc trưng riêng biệt: Việt Nam và Indonesia là DRB1*12; Thái Lan và Malaysia là DBR1*15; Đài Loan là DRB1*09; Hàn Quốc là DRB1*04; còn Trung Quốc thì DRB1*12 và DRB1*15 xấp xỉ bằng nhau [6, 8,9,10,11,12]. Tuy Việt Nam và Indonesia có cùng allele DRB1*12 chiếm tỉ lệ cao nhất nhưng các allele chiếm tỉ lệ cao tiếp theo có sự khác biệt. Ở Việt Nam là DRB1*09 (12,72%) và DRB1*15 (12,19%), trong khi đó ở Indonesia là DRB1*15 (28%) và DRB1*07 (13,08%) [12]. Ta thấy chênh lệch lớn về tỉ lệ các allele chiếm đa số ở Indonesia do dó, chúng ta có thể khẳng định là các kháng nguyên HLA có liên quan đến

yếu tố chủng tộc và các allele DRB1*12, DRB1*09 và DRB1*15 là kiểu gen đặc trưng của người Việt Nam.

Kết quả HLA tại locus HLA-DQB1, các họ allele thường gặp nhất trong nghiên cứu này là HLA-DQB1*03, DQB1*05, DQB1*06. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu khác trong nước khi allele DQB1*03 chiếm tỉ lệ vượt trội [3,4,5]. So sánh với các nước khác trong khu vực cũng cho thấy allele DQB1*03 chiếm ưu thế (đều cao hơn 35%) tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên cũng có khác biệt là ở Thái Lan DQB1*05 chiếm 40,3% và ở các nước Trung Quốc, Đài Loan và Hàn Quốc thì DQB1*06 chiếm tỉ lệ cao hơn DQB1*05 ngược lại với Việt Nam [6,9,10,11]. Sự khác biệt này cùng với sự tương đồng với các nghiên cứu khác trong nước cho thấy các kiểu gen đặc trưng của người Việt Nam theo thứ tự là DQB1*03, DQB1*05 và DQB1*06.

Tỉ lệ thuận hợp giữa bệnh nhân và người cho có cùng huyết thống tại bệnh viện Truyền máu Huyết học

Ở nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận được trong số 598 người cho có cùng huyết thống với bệnh nhân thì có 20,90% số trường hợp thuận hợp 100% với bệnh nhân, 55,52% số trường hợp thuận hợp haplo và 23,58% trường hợp không thuận hợp hay thuận hợp dưới 50% (Bảng 6). Với kết quả này phản ánh tương đối hợp lý với lý thuyết về mặt di truyền HLA. Tuy nhiên, ở nghiên cứu này, chúng tôi có ghi nhận người cho tế bào gốc có cùng huyết thống tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học là ngoài anh chị em ruột còn có cả cha mẹ và các con của người bệnh nên tỉ lệ thuận hợp haplo chiếm cao 55,52% lớn hơn 50% như lý thuyết.

Bên cạnh đó, về số lượng người cho có cùng huyết thống trong gia đình để tìm được một người thuận hợp 100% với người bệnh, với kết quả trên (Bảng 7), ta thấy số lượng gia đình có 1 người cho chiếm tỉ lệ cao nhất, điều này cũng dễ dàng được giải thích vì điều kiện kinh tế ở các gia đình có người bệnh không được cao, cùng với chi phí điều trị cho các bệnh máu ác tính cũng rất lớn nên các gia đình chỉ làm định danh HLA lần lượt từng cho người một. Do đó, khi người đầu tiên may mắn có HLA thuận hợp 100% với người bệnh thì gia đình đó sẽ không làm định danh với những người còn lại. Điều đó giải thích vì sao tỉ lệ giảm dần khi số lượng người cho có cùng huyết thống trong gia đình để tìm được một người thuận hợp 100% với người bệnh tăng.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này, chúng tôi đã thu nhận những kết quả:

- Tại locus A, họ allele có tần suất xuất hiện cao nhất là A*11 (28,67%), tiếp đó là A*02 (25,4%) và A*24 (16,68%).
- Tại locus B, họ allele có tần suất xuất hiện cao nhất là B*15 (25,2 %), B*46 (12,0% và B*07 (9,05%). Nghiên cứu cho thấy locus B là locus có độ đa hình khá lớn trong 1247 mẫu máu mà chúng tôi nghiên cứu.
- Tại locus C, họ allele có tần suất xuất hiện cao nhất là C*07 (20,81%), C*03 (16,85%) và C*01 (16,54%).
- Tại locus DRB1, họ allele có tần suất xuất hiện cao nhất là DRB1*12 (28,52%), tiếp đó là DRB1*15 (12,99%) và DRB1*09 (12,72%).
- Tại locus DQB1, họ allele có tần suất xuất hiện cao nhất là DQB1*03 (52,07%), DQB1*05 (24,88%) và DQB1*06 (10,58%).

- Trong số 598 người cho có cùng huyết thống, tỉ lệ thuận hợp 100% chiếm 20,90% và tỉ lệ thuận hợp haplo chiếm 55,52%.

Với kết quả của việc định danh HLA, các bác sĩ lâm sàng dễ dàng chọn lựa được người cho tế bào gốc phù hợp với bệnh nhân. Từ đó có thể đẩy nhanh quá trình điều trị cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **HOÀNG THỊ TUỆ NGỌC và cộng sự (2014),** Ứng dụng kỹ thuật LABType SSO xác định các loci HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 tại BVTMHH trong khoảng thời gian từ tháng 04/2013 đến tháng 06/2013, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 432, tháng 9 – số đặc biệt 2014, 376-380.
2. **NGUYỄN THỊ HẢO và cộng sự (2018),** Nghiên cứu đặc điểm HLA ở bệnh nhân có chỉ định ghép thận tại BV. TW Huế, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 466, tháng 5 – số đặc biệt 2018, 621-627.
3. **PHẠM LÊ NHẬT MINH và cộng sự (2018),** Khảo sát định danh HLA của người đăng ký cho thận tại BV. Chợ Rẫy TP.HCM, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 466, tháng 5 – số đặc biệt 2018, 563-571.
4. **PHAN NGUYỄN THANH VÂN và cộng sự (2011),** Ứng dụng kỹ thuật PCR-SSP định danh các loci HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5 và –DQB1 tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, Y học Hồ Chí Minh, 15(4):488-492.
5. **TRẦN NGỌC QUẾ và cộng sự (2016),** Nghiên cứu đặc điểm HLA của máu dây rốn lưu trữ tại Viện HHTMTW giai đoạn 2014-2016, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 448, tháng 9 – số đặc biệt 2016, 575-583.
6. **AMORNRAT V. ROMPHRUK, et al (2010),** HLA class I and II alleles and haplotypes in ethnic Northeast Thais, Tissue Antigens, 75:701–711.
7. **B. K. HOA, et al. (2007),** HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles and haplotypes in the Kinh population in Vietnam, Tissue Antigens, 71:127–134.
8. **DHALIWAL J.S., et al. (2007),** HLA-A, -B and -DR Allele and Haplotype Frequencies in Malays, Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology, 25:47-51.
9. **E. TRACHTENBERG, et al. (2007),** HLA class I (A, B, C) and class II (DRB1, DQA1, DQB1, DPB1) alleles and haplotypes in the Han from southern China, Tissue Antigens, 70:455–463.
10. **KUO-LIANG YANG, et al. (2009),** High-resolution human leukocyte antigen (HLA) haplotypes and linkage disequilibrium of HLA-B and -C and HLA-DRB1 and -DQB1 alleles in a Taiwanese population, Human Immunology, 70:269-276.
11. **LEE K.W., et al. (2005),** Allelic and haplotypic diversity of HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 genes in the Korean population, Tissue Antigens, 65:437–447.
12. **YULIWULANDARI R., et al. (2008),** Polymorphisms of HLA genes in Western Javanese (Indonesia): close affinities to Southeast Asian populations, Tissue Antigens, 73:46–53.

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN Ở BỆNH NHÂN U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Văn Hưng*, Ngụy Thụy Vân*, Nguyễn Tuấn Tùng*

TÓM TẮT

Hóa trị liệu liều cao kết hợp với ghép tế bào gốc (GTBG) tạo máu tự thân điều trị u lympho không Hodgkin (ULKH) tái phát/ dai dẳng và những thể tiến triển nhanh là phương pháp điều trị hiện đại có hiệu quả cao. **Mục tiêu**: Đánh giá một số kết quả phương pháp GTBG tạo máu tự thân ở bệnh nhân (BN) ULKH. **Đối tượng và phương pháp**: 14 BN (11 ULKH tái phát/dai dẳng, 3 BN thể tiến triển nhanh). Can thiệp lâm sàng, theo dõi dọc. **Kết quả và kết luận**: Thời gian mọc mảnh ghép của bạch cầu đoạn trung tính, tiểu cầu là: 11,9 và 10,2 ngày. Sau GTBG 30 ngày, tỷ lệ LBHT đạt 85,7% (12/14), Tác dụng không mong muốn: tiêu chảy gặp 12/14 BN, nôn – buồn nôn: 8/14 BN, 02 BN viêm loét miệng, 01 BN nhiễm khuẩn huyết. Tại thời điểm 3 năm, tỷ lệ sống thêm không sự kiện và sống thêm toàn bộ ước tính theo Kaplan- Meier là: 51,9% và 69,3%.

Từ khóa: U lympho không Hodgkin, ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, Bệnh viện Bạch Mai

SUMMARY

PRELIMINARY RESULTS OF AUTOLOGOUS HEMATOPOETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR NON-HODGKIN LYMPHOMA AT BACH MAI HOSPITAL

Autologous transplantation of peripheral blood stem cells (PBSC) after high-dose chemotherapy for relapse/refactory and aggressive non Hodgkin lymphoma is high effective treatment. **Objective**: To evaluate results of auto-PBSC transplantation for non Hodgkin lymphoma. **Subjects and Methods**: 14 patients (11 NHL relapse/ refractory, 3 aggressive NHL). Clinical intervention. **Results and conclusion**: Leukocyte transplantation time was 11.9 days, platelet count was 13.2 days. After PBSC 30 days, rate of complete response 85,7% (12/14), Unwanted effects: 8/14 patients have nausea, nausea; diarrhea accounted" 12/14 %. At 3 years, disease free survival and Overal survival were 51.9% and 69.3%

Key words: Autologous transplantation of peripheral blood stem cells, non Hodgkin lymphoma, Bạch Mai Hospital

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính không Hodgkin (ULKH) là một nhóm bệnh lý thường gặp trong chuyên khoa Huyết học. Theo GLOBOCAN 2018, tại Việt Nam bệnh ULKH đứng thứ 14 trong trên 35 loại ung thư thường gặp, với 3508 trường hợp mới mắc và 2137 ca tử vong/năm [1,2]. Xuyên suốt chiều dài lịch sử, đã có rất nhiều bảng phân loại ra đời đặc biệt là trong 5 thập niên gần đây, kèm theo đó là các phương pháp mới, thuốc mới được đưa vào điều trị, điển hình trong số này là Rituximab. Trải qua hơn 20 năm, Rituximab đã cải thiện rất nhiều về tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm của BN. Đối với BN tái phát/ kháng thuốc và những thể có độ ác tính cao lại rất khó điều trị, tỷ lệ

**Bệnh viện Bạch Mai*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Hưng
Email: nguyenvanhungbm@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 30/9/2020

tử vong cao. Hóa trị liệu liều cao kết hợp với GTBG tự thân đang được xem như phương pháp điều trị cứu cánh cho nhóm BN này. Trung tâm Huyết học và Truyền máu bệnh viện Bạch Mai triển khai GTBG từ năm 2013 cùng với nhiều trung tâm khác trên cả nước. Chúng tôi tổng kết những kết quả đạt được trên nhóm bệnh nhân ULKH điều trị bằng GTBG với mục đích:

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân u lympho không Hogdkin trước ghép tế bào gốc tạo máu tự thân tại bệnh viện bạch mai 2013-2019.

2. Đánh giá một số kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin tại bệnh viện Bạch Mai 2013-2019.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu:

14 bệnh nhân ULKH được chẩn đoán xác định và GTBG tự thân tại trung tâm Huyết học- Truyền máu, bệnh viện Bạch Mai từ năm 2013-2019

**** Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:***

+Tuổi ≤ 65 tuổi.

+Chẩn đoán xác định ULKH, phân loại theo tổ chức y tế thế giới (TCYTTG) năm 2008

+Đạt lui bệnh một phần (LBMP) trở lên sau điều trị hóa chất theo tiêu chuẩn của Internatrional Working Group đối với ULKH năm 2006.

+Không mắc các bệnh lý nội khoa: tim mạch, gan, thận, bệnh về thần kinh.

+BN và gia đình đồng ý tham gia chương trình điều trị GTBG tạo máu tự thân.

**** Tiêu chuẩn loại trừ***

+ Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

+ Những người bệnh không đủ các điều kiện ở mục tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

+ Người bệnh bỏ dở điều trị, không tuân thủ đầy đủ theo liệu trình điều trị

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu. Nghiên cứu can thiệp lâm sàng có theo dõi dọc, kết hợp hồi cứu và tiến cứu

2.2.2.Tiêu chuẩn đánh giá mọc mảnh ghép. Số lượng bạch cầu trung tính > 0,5G/L và số lượng tiểu cầu >20G/L, trong 3 ngày liên tiếp.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu. Các số liệu thu thập được xử lý phân tích theo bằng phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

3.1.1. Tuổi, giới:

- Tỷ lệ Nam/Nữ: 9/5
- Tuổi trung bình: 42,4 ± 13,6 tuổi, BN lớn tuổi nhất: 65 tuổi, nhỏ tuổi nhất: 20 tuổi.

3.1.2. Đặc điểm bệnh lý nhóm bệnh nhân nghiên cứu:

Bảng 3.1. Đặc điểm về bệnh lý nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Triệu chứng toàn thân		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Điểm toàn trạng, theo thang điểm (ECOG)	0	13	92,9
	1-2	1	7,1
Hội chứng B	Có	12	85,7
	Không	2	14,3

Giai đoạn bệnh	Khu trú	5	35,7
	Lan tràn	9	64,3
Triệu chứng lâm sàng	Tại hạch	10	71,4
	Ngoài hạch	4	28,6
Vị trí tổn thương	Trên hoành	8	57,1
	Dưới hoành	2	14,3
	Trên và dưới hoành	4	28,6
Số lượng tổn thương	< 3	5	35,7
	≥3	9	64,3
Kích thước tổn thương	<10 cm	13	92,9
	≥10 cm	1	7,1
Dòng tế bào phân loại theo WHO	Tế bào B	11/14	78,6
	Tế bào T	3/14	21,4
Tình trạng bệnh lý	Tái phát/dai dẳng	11/14	78,6
	Tiến triển nhanh	3/14	21,4
Kết quả điều trị trước ghép	ĐƯHT	11/14	78,6
	ĐƯMP	3/14	21,4

Nhận xét: Hội chứng B chiếm tỷ lệ 85,7%, giai đoạn lan tràn: 64,3%, tại hạch: 71,4% và chủ yếu là ≥ 3 tổn thương chiếm tỷ lệ 64,5%. Tế bào B, xếp thể tái phát/dai dẳng chiếm tỷ lệ 78,6%. Kết quả điều trị trước ghép có 11/14 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn

3.1.3. Phân loại bệnh và phân nhóm nguy cơ

Bảng 3.2. Phân loại bệnh theo TCYTTG năm 2008

Phân thể bệnh và mức độ ác tính		**Số BN**	**Tỷ lệ %**
Phân loại theo TCYTTG 2008	U lympho thể Burkitt	1	7,1
	U lympho tế bào B lớn lan tỏa	6	42,9
	U lympho T nguyên bào miễn dịch	1	7,1
	U lympho T bất thục sản	1	7,1
	U lympho vùng rìa niêm mạc (MALT)	2	14,3
	U lympho B thể nang	1	7,1
	U lympho tế bào T	2	14,2
Phân mức độ ác tính	Thể ác tính thấp	3	21,4
	Thể ác tính cao	11	78,6

Nhận xét: Thể bệnh hay gặp nhất u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) chiếm tỷ lệ 42,9%. U lympho độ ác tính cao chiếm tỷ lệ 78,6%.

Bảng 3.3. Yếu tố tiên lượng theo IPI

Chỉ số tiên lượng quốc tế IPI	Số bệnh nhân
Nhóm nguy cơ thấp:	
0 điểm	0
1 điểm	1
Nhóm nguy cơ trung bình:	
Thấp: 2 điểm	8
Cao: 3 điểm	4
Nhóm nguy cơ cao:	
4 điểm	1

Nhận xét: - 8/14 bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ trung bình thấp, có chỉ số tiên lượng quốc tế IPI là 2 điểm.

- 1/14 bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao, có chỉ số tiên lượng quốc tế IPI là 4 điểm.

3.1.4. Đánh giá lui bệnh trước ghép

Nhóm GTBG có 11 bệnh nhân tái phát và 3 bệnh nhân độ ác tính cao 100 % BN đạt LBMP trở lên, trong đó có 9/14, chiếm tỷ lệ 85,5% đạt LBHT.

3.1.5. Phác đồ điều kiện hóa, liều tế bào gốc tạo máu

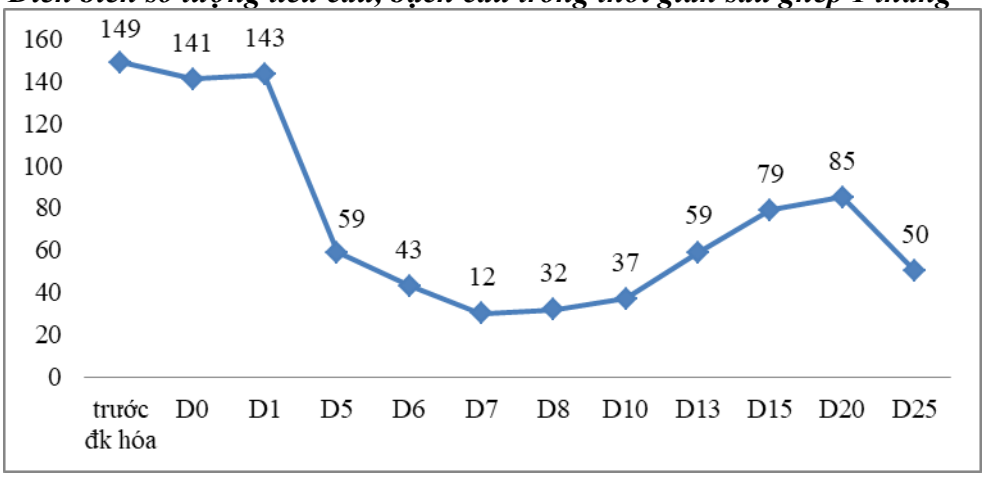
Bảng 3.4. Phác đồ điều kiện hóa và liều tế bào gốc tạo máu

Phác đồ, liều tế bào gốc	n	Tỷ lệ %
BEAM	3	21,4
BuCyE	11	78,6%
Liều tế bào gốc (* 10^6 /kg cân nặng)	6,0 ± 2,5 (3,1 – 9,5)	

Nhận xét: Do sự kham hiếm về thuốc điều kiện hóa (BCNU) nên chỉ có 3/14 BN điều kiện hóa bằng phác đồ BEAM, còn lại là dùng phác đồ BucyE chiếm tỷ lệ 78,6%. Liều tế bào gốc trung bình khi ghép là 6,0 ± 2,5* 10^6 /kg cân nặng; cao nhất là 9,5, thấp nhất là 3,1*10^6 /kg cân nặng

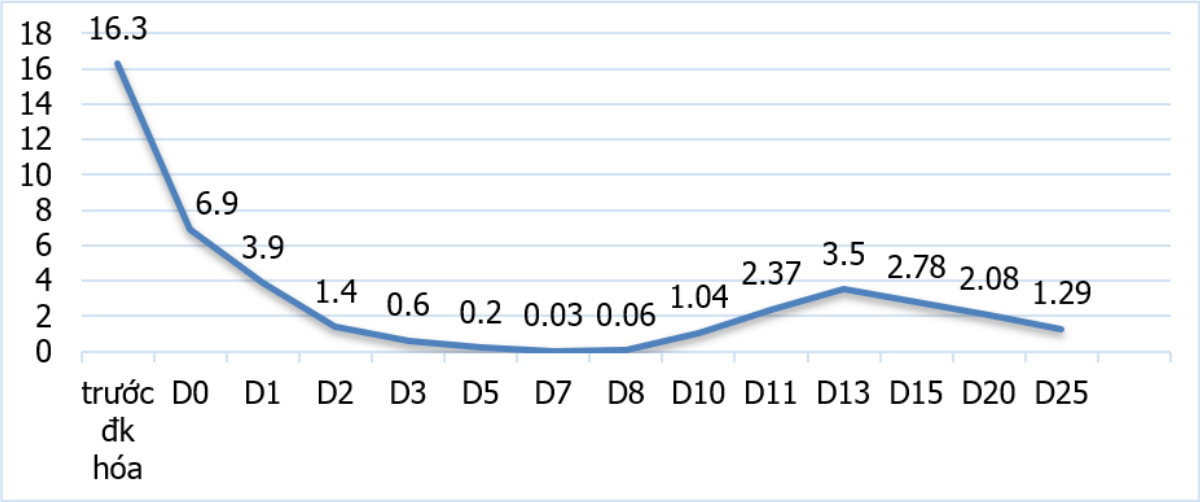
3.2. Kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

3.2.1. Diễn biến số lượng tiểu cầu, bạch cầu trong thời gian sau ghép 1 tháng



Biểu đồ 3.1. Diễn biến số lượng tiểu cầu trong thời gian sau ghép 1 tháng

Nhận xét: Số lượng tiểu cầu có xu hướng giảm từ ngày thứ nhất, giảm sâu nhất vào ngày thứ bảy sau ghép (số lượng tiểu cầu thấp nhất là 12G/l). Sau đó có xu hướng tăng dần.



Biểu đồ 3.2. Diễn biến số lượng bạch cầu trong thời gian sau ghép 1 tháng

Nhận xét: Số lượng bạch cầu có xu hướng giảm dần ngay sau quá trình điều kiện hóa, giảm sâu nhất vào ngày thứ bảy sau ghép (số lượng bạch cầu bằng 0.03 G/l),

Bảng 3.5. Thời gian mọc mảnh ghép

Thời gian / Dòng	Giá trị trung bình ± SD	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Tiểu cầu	13,2 ± 5,6	10	17
Bạch cầu trung tính	11,9 ± 1,3	9	13

Nhận xét: - Thời gian mọc mảnh ghép của bạch cầu trung tính là 11,9 ngày, sớm nhất là 9 ngày, muộn nhất là 13 ngày.

- Thời gian mọc tiểu cầu là 13,2 ngày, sớm nhất là 10, muộn nhất là 17 ngày.

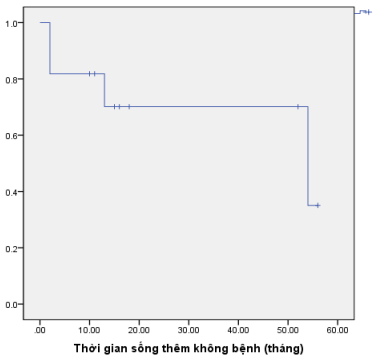
3.2.2. Kết quả ghép tế bào gốc tự thân

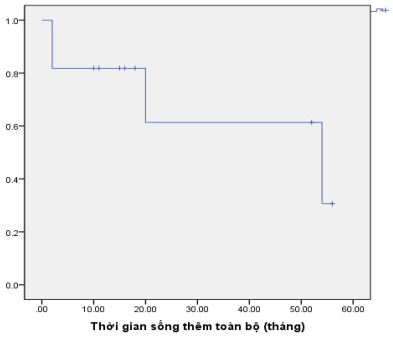
Bảng 3.6. Kết quả ghép tế bào gốc tự thân

Kết quả	Kết quả điều trị trước ghép		Kết quả ghép 30 ngày	
	Số lượng BN	Tỷ lệ %	Số lượng BN	Tỷ lệ %
Lui bệnh hoàn toàn	9	64,3	12	85,8
Lui bệnh một phần	5	35,7	1	7,1
Bệnh tiến triển	0	0	1	7,1
Tổng số	14	100	14	100

Nhận xét: Tỷ lệ đạt LBHT đã tăng lên 12/14 (85,8%) BN vào thời điểm trước ghép là 9/14 (64,3%). 1 tử vong sau ghép (12 tuần) do bệnh tiếp tục tiến triển.

3.2.3. Theo dõi sau ghép tế bào gốc





Thời gian sống thêm không bệnh ***Thời gian sống thêm toàn bộ***

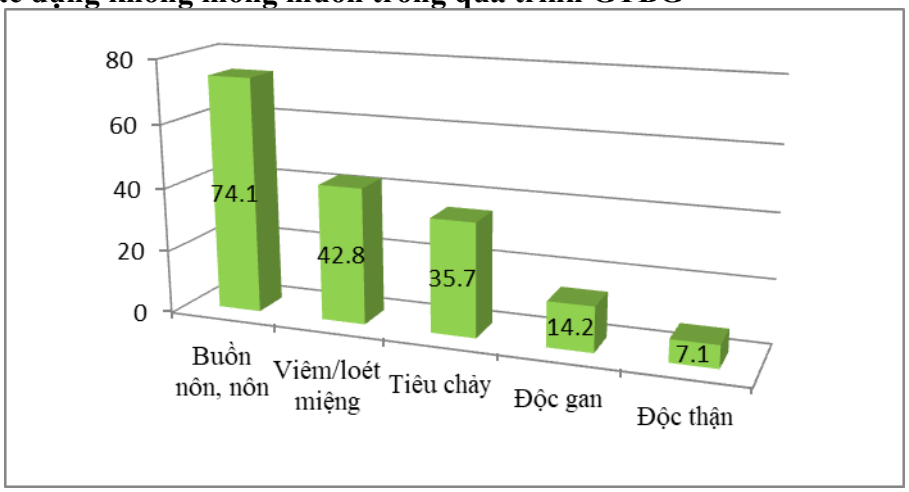
Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét:

- Thời gian theo dõi trung bình sau GTBG là 33 tháng. BN được theo dõi lâu nhất là 69 tháng, ngắn nhất là 3 tháng. Tính đến hiện tại có 2 BN tái phát, 4 BN tử vong

- Tại thời điểm 3 năm, tỷ lệ sống thêm không sự kiện và sống thêm toàn bộ ước tính theo Kaplan- Meier là 51,9% và 69,3%.

3.2.4. Tác dụng không mong muốn trong quá trình GTBG



Biểu đồ 3.4. Tác dụng không mong muốn

Nhận xét: Biến chứng thường gặp do thuốc điều kiện hóa của nhóm bệnh nhân GTBG tự thân: buồn nôn/ nôn chiếm 74,1%, viêm/loét niêm mạc miệng chiếm 42,8%, và tiêu chảy chiếm 35,7%. Độc tính trên gan, thận do thuốc điều kiện hóa ít gặp

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Tuổi, giới. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.1 cho thấy tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là 42,4 tuổi (nhỏ nhất là 20 tuổi, lớn nhất là 65 tuổi) tương đương với nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh là 41,4 (21-62). Đa số các nghiên cứu về ghép TBG tự thân điều trị ULKH đều lựa chọn độ tuổi < 60 tuổi để đảm bảo an toàn cho người bệnh khi phải điều trị hóa trị liệu liều cao. Hiện

nay trên thế giới các trung tâm điều trị đã nâng độ tuổi GTBG như của Buadi và cs (Hoa Kỳ) với tuổi trung bình là 66 (60-76.5), của Jantunen E với tuổi trung bình là 63 (60-74). Cả 2 nghiên cứu này đều đã đi đến kết luận là GTBG tự thân có thể thực hiện được một cách an toàn trên những BN > 60 tuổi.

4.1.2. Đặc điểm về bệnh lý

- Triệu chứng toàn thân: kết quả nghiên cứu của chúng tôi, hội chứng B gặp ở 12 BN, chiếm 85,7%. Cá nghiên cứu đã ghi nhận, nhóm BN có hội chứng B đáp ứng điều trị kém hơn và thời gian sống thêm không bệnh ngắn hơn so với nhóm BN không có hội chứng B.

- Vị trí tổn thương: Theo Mark và Greene, chủ yếu u xuất phát từ hệ thống hạch bạch huyết chiếm 70-80%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này là 64,3%. Vị trí hay gặp là hạch bạch huyết vùng đầu cổ, tiếp đến là nhóm hạch thượng đòn, hạch bẹn, hạch mạc treo và hạch trung thất ít gặp hơn. Về kích thước tổn thương, tổn thương <10 cm, chiếm tỷ lệ 92,9%. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác như Jagannath và Coiffer (1991).

- Tổng số có 11/14 bệnh nhân ở giai đoạn tái phát/dai dẳng và 3 BN thuộc týp tiến triển nhanh (Tế bào T lớn bất thục sản, nguyên bào miễn dịch mạch và u lympho Burkitt). Lựa chọn đối tượng GTBG của chúng tôi cũng phù hợp với các chỉ định ghép trong điều trị ULKH của các tác giả trên thế giới, đối với ULKH tế bào B ghép TBG ở giai đoạn tái phát/kháng thuốc, đối với thể bệnh tiến triển nhanh, GTBG được chỉ ngay khi đạt ĐƯMP trở lên [8]. Các bệnh nhân ULKH tái phát/dai dẳng được điều trị bằng phác đồ R ± GDP và đều đạt ĐƯHT, hiện tại nhiều tác giả trên thế giới sử dụng phác đồ GDP điều cho những BN tái phát/kháng thuốc, phác đồ này cho tỷ lệ đáp ứng không thấp hơn so với các phác đồ hàng 2 khác như DHAP, ICE… nhưng độc tính nhất là độc tính với hệ tạo máu thì thấp hơn hẳn [4][5]. Với bệnh nhân ULKH tế bào T, chúng tôi điều trị theo hướng dẫn của NCCN, sử dụng phác đồ CHOP hoặc CHOP-E điều trị hàng 1, những BN đạt ĐƯMP trở lên, chuyển GTBG tự thân, nếu không đáp ứng chuyển điều trị phác đồ hàng 2 là: DHAP, ICE, GDP…

4.1.3. Phân loại mô bệnh học theo TCYTTG 2008

Hiện nay, đa số các trung tâm sử dụng bảng phân loại theo TCYTTG 2008, trong phân loại này chia ULKH làm 2 nhóm lớn: ULKH độ ác tính thấp và ULKH độ ác tính cao. Theo Xiao và cộng sự có 9,7% BN thuộc nhóm có độ ác tính thấp với thể giải phẫu bệnh chủ yếu là u lympho nang, có 90,3% BN thuộc nhóm có độ ác tính cao với thể giải phẫu bệnh chủ yếu là lympho B lớn lan tỏa. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: thể ác tính cao chiếm đa số 78,6%, chỉ có 21,4% thể ác tính thấp. Thể giải phẫu bệnh lý hay gặp nhất theo phân loại của WHO 2008 là u lympho B lớn lan tỏa chiếm 42,9%.

Về giai đoạn bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi đa số là giai đoạn III, IV, chiếm tỷ lệ 64,3%, tỷ lệ tăng β2 microglobulin và LDH là 64,3 và 71,4% tương ứng với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước.

4.2. Kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

4.2.1. Phác đồ điều kiện hóa và theo dõi, điều trị sau truyền khối TBG

Do sự khan hiếm thuốc BCNU tại Việt Nam cũng như trên thế giới, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 3/14 BN được sử dụng phác đồ BEAM để điều kiện hóa, còn lại 11/14 BN sử dụng phác đồ BuCyE. Liều tế bào gốc sử dụng ghép là 6,0 ± 2,5*106 /kg cân nặng, thấp nhất là 3,1 và cao nhất là 9,5*106/kg cân nặng. Liều tế bào gốc khuyến cáo tối thiểu là 3*106/kg cân nặng bệnh nhân.

Tác dụng phụ gồm tiêu chảy, loét niêm mạc miệng, buồn nôn và nôn, sốt không nhiễm trùng. Hầu hết các BN có biểu hiện tiêu chảy (85,7%), tiếp theo là có nôn và buồn nôn (57,1%), loét miệng (14,2%) và sốt không nhiễm trùng (21,4%). Trong số 14 BN có 1 BN nhiễm khuẩn huyết chiếm (7,1%). Tất cả đều được điều trị kịp thời, tích cực nên không có bệnh nhân tử vong trong quá trình ghép.

Như vậy, theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác trong nước cũng như các nước trong khu vực, nếu thực hiện tốt các biện pháp phòng chống biến chứng nhiễm trùng thì tỷ lệ tử vong do ghép sẽ rất thấp và có thể ở mức 0% như kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Có được kết quả này do khâu vô trùng khu ghép được xây dựng đồng bộ, thực hiện quy trình chăm sóc BN nghiêm ngặt, hệ thống áp lực dương được duy trì trong suốt quá trình ghép do đó hạn chế được tình trạng nhiễm trùng mặc dù bạch cầu trung tính giảm bằng 0 kéo dài.

4.2.2. Thời gian mọc mảnh ghép

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mọc mảnh ghép của bạch cầu trung tính là 11,9 ngày, sớm nhất là 10 ngày, muộn nhất là 15 ngày. Thời gian mọc tiểu cầu là 10,2 ngày, sớm nhất là 7 ngày, muộn nhất là 13 ngày.

Thời gian mọc mảnh ghép chịu ảnh hưởng của một số yếu tố như thời gian điều trị trước ghép, các thuốc đã sử dụng, tình trạng chung của bệnh nhân, chế độ chuẩn bị trước ghép, liều tế bào CD34+ được truyền,…Một số nghiên cứu về liều tế bào cần thiết cho ghép đã cho thấy số lượng tế bào CD34+ được ghép có liên quan đến tốc độ mọc mảnh ghép. Trong đa số trường hợp, liều tế bào CD34+ tối thiểu cần thiết cho ghép tự thân để đảm bảo phục hồi tạo máu ổn định là 2,0 x 10^6/ kg cân nặng, liều cao từ 3,5 đến 5,0 x 10^6/ kg cân nặng được coi là lý tưởng sẽ làm tăng khả năng tái lập tạo máu nhanh hơn. Tiếp tục tăng liều cũng không làm rút ngắn một cách tương xứng thời gian mọc mảnh ghép nhưng có thể đảm bảo cho tạo máu ổn định trong một thời gian dài. Trong nghiên cứu của chúng tôi đều được ghép với một liều tối ưu >3 x 10^6/kg cân nặng.

4.2.3. Hiệu quả của ghép tế bào gốc tự thân

Sau ghép tế bào gốc tạo máu, tỷ lệ BN đạt LBHT đã tăng từ 9/14 (64,3%) BN vào thời điểm trước ghép lên 12/14 (85,7%) BN vào thời điểm sau ghép. 1/14 (7,1%) BN hoàn toàn không đáp ứng và tử vong sớm sau ghép (12 tuần) do bệnh tiếp tục tiến triển. Mặc dù số lượng bệnh nhân ULKH được ghép TBG tự thân trong nghiên cứu của mình còn ít nhưng chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đáp ứng chung cũng như tỷ lệ đạt LBHT sau ghép của chúng tôi khá cao so với kết quả của các tác giả khác. Đây thực sự là một tín hiệu đáng

mừng đối với những bệnh nhân ULKH kháng thuốc/tái phát.Với kết quả của một số nghiên cứu mà chúng tôi đã nêu trong bảng chúng ta có thể thấy cho đến nay có rất nhiều các phác đồ điều kiện hóa trước ghép khác nhau và chưa có phác đồ nào tỏ ra vượt trội hơn hẳn so với các phác đồ khác. Bên cạnh đó, ghép tế bào gốc tự thân đã cải thiện rõ rệt kết quả điều trị bệnh nhân ULKH kháng thuốc/tái phát thể hiện ở tỷ lệ BN đạt LBHT sau ghép tăng rõ rệt so với trước ghép (từ 64,3% lên 85,7%). Với kết quả nghiên cứu của chúng tôi và tham khảo y văn, chúng tôi cũng thống nhất với đa số các tác giả trong nước cũng như nước ngoài là đa hóa trị liệu liều cao kết hợp với GTBG tự thân là phương pháp điều trị lựa chọn hàng đầu cho các bệnh nhân ULKH tái phát/kháng thuốc.

Thời gian theo dõi trung bình của cả nhóm bệnh nhân ULKH trong nghiên cứu của chúng tôi là 33 tháng (ngắn nhất là 3 tháng và dài nhất là 69 tháng). Tính đến thời điểm tháng 1/2013, 8 bệnh nhân vẫn còn sống khỏe mạnh (lâu nhất là 69 tháng sau ghép) và 4 BN đã tử vong sau ghép. Trong đó có 1 BN tử vong là do không đạt lui bệnh sau các đợt đa hóa trị liệu khi tái phát và bệnh tiến triển sau ghép, kèm bội nhiễm do giảm bạch cầu sau ghép.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) sau ghép của nhóm BN nghiên cứu là 37,6 ± 6,9 tháng (khoảng tin cậy 95%: 23,9 - 51,9); sau 3 năm có 51,9% BN chưa tái phát. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) sau ghép là 46,3 ± 7,4 tháng (khoảng tin cậy 95%: 31,7 - 60,8); tỷ lệ sống thêm sau 3 năm đạt 69,3%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Matthew Ulrickson (2009), Byoung Yong Shim (2004). Như vậy, các kết quả trên cho thấy GTBG tự thân là một phương pháp điều trị vừa an toàn vừa hiệu quả đối với các bệnh nhân ULKH tái phát/kháng thuốc.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 14 BN ULKH điều trị bằng hóa trị liệu liều cao kết hợp với GTBG tự thân tại trung tâm Huyết học- Truyền máu bệnh viện Bạch Mai từ năm 2013 đến 2019 chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

1. Một số đặc điểm trước ghép tế bào gốc

- Tỷ lệ ULKH độ ác tính cao là 78,6%, DLBCL: 42,9%; Hội chứng B gặp ở 85,7%; tỷ lệ B N có ≥ 3 tổn thương, chiếm 64,3%; kích thước tổn thương < 10cm chiếm 92,9%.

- Tỷ lệ BN đạt LBMP trở lên là100%, LBHT chiếm 64,3%.

2. Kết quả GTBG tạo máu tự thân ở bệnh nhân ULKH.

- Tỷ lệ đạt ĐƯHT sau ghép là 12/14 BN chiếm tỷ lệ 85,7% (trước GTBG là 9/14 BN).

- Thời gian mọc mảnh ghép đối với bạch cầu trung tính và tiểu cầu là 11,9 và 13,2 ngày.

- Tại thời điểm 3 năm, tỷ lệ sống thêm không sự kiện và sống thêm toàn bộ ước tính theo Kaplan- Meier là: 51,9% và 69,3%.

- Tác dụng phụ: Tiêu chảy với 12/14 BN chiếm tỷ lệ 85,7%; nôn - buồn nôn gặp 8/14 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 57,1%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Vũ Minh Phương (2019)**, "U lympho không Hodgkin", Bài giảng sau đại học Huyết học -

Truyền máu, Nhà xuất bản y học, Trang 323 - 335

2. **Heather Brooks et al Thomas J. Harris (2008)**, "Male cell Lymphoma: an overview of diagnostic and therapeutic advances", Commun Oncol 5, tr.465-472.
3. **WHO (2008),** "WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tisues".
4. **Phạm Quang Vinh (2013)**, Bất thường di truyền tế bào ở bệnh nhân ác tính dòng lympho, Bất thường di truyền tế bào và bệnh máu ác tính, Nhà xuất bản Y học, 184-211.
5. **John P. Greer, Michael . Williams (2009),** "Non-Hodgkin Lymphoma in Adults", Wintrobes clinical hematology 12th editition, 2145-2194.
6. **Trần Văn Bé (2013).** Ghép tế bào gốc tạo máu điều trị bệnh huyết học. Y học TP Hồ Chí Minh, 17(5), 120-125.
7. **Mikhail G. Kolonin, paul J.Simmons et al (2012).** Stem Cell Mobilization: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, Springer Science & Business Media, USA, 904, 37-47.
8. **Bạch Quốc Khánh (2013)**, "Nghiên cứu hiệu quả của ghép tế bào tự thân điều trị bệnh nhân Đa u tủy xương và U lympho ác tính không Hodgkin", Luận văn tiến sỹ y học, Đại học y Hà Nội.
9. **M. Ulrickson, J. Aldridge, H. T. Kim và cộng sự (2009**). Busulfan and cyclophosphamide (Bu/Cy) as a preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma: a single-institution experience. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 15 (11), 1447-1454.
10. **Esa Jantunen,Carmen Canals,Alessandro Rambaldi et al. (2008)**. Autologous stem cell transplantation in elderly patients(>60 years) with diffuse large B-cell lymphoma:an analysis based on data in the European Bloodand Marrow Transplantation registry. Haematologica 93:1837-1842.

NGHIÊN CỨU BIẾN CHỨNG CMV TÁI HOẠT ĐỘNG SAU GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOÀI TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW (2015 - 2019)

Nguyễn Thị Nhung, Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Bá Khanh, Nguyễn Mạnh Linh, Đỗ Thị Thúy, Trần Thị Hồng, Nguyễn Thị Duyên, Bạch Quốc Khánh(*)

TÓM TẮT

CMV (Cytomegalovirus) tái hoạt động là một trong những biến chứng thường gặp nhất và có thể ảnh hưởng đến kết quả ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm CMV tái hoạt động và tìm hiểu các yếu tố nguy cơ của CMV tái hoạt động sau ghép tế bào gốc đồng loài. **Đối tượng:** 120 bệnh nhân được ghép tế bào gốc đồng loài tại Khoa Ghép tế bào gốc Viện Huyết học – Truyền máu TW từ 01/2015 – 12/2019. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, theo dõi dọc, hồi cứu và tiến cứu. **Kết quả:** Tỉ lệ CMV tái hoạt động là 59,2%, thời điểm chẩn đoán trung bình là 27,9 ngày sau ghép, ghép máu dây rốn có CMV tái hoạt động sớm hơn các kiểu ghép khác. Tử vong liên quan CMV tái hoạt động có 3 bệnh nhân chiếm 4,2%, nguyên nhân đều do tổn thương phổi. Bệnh nhân được điều trị thành công bằng Ganciclovir chiếm 53,5%, bệnh nhân sử dụng cả Ganciclovir và Foscavir chiếm 38,1%. Thời gian điều trị trung bình là 18,3 ngày (7 - 35 ngày). Các yếu tố nguy cơ của CMV tái hoạt động bao gồm: ghép máu dây rốn hoặc ghép nửa hòa hợp, điều kiện hóa bằng các thuốc ức chế miễn dịch mạnh, bệnh ghép chống chủ cấp và mạn tính có điều trị ức chế miễn dịch toàn thân. **Kết luận:** Hiểu được đặc điểm và yếu tố nguy cơ của CMV tái hoạt động giúp chúng ta có chiến lược theo dõi và điều trị phù hợp, nâng cao hiệu quả của ghép.

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Nhung
Email: nhungnt.nihbt@gmail.com
Ngày nhận bài: 24/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 28/8/2020
Ngày duyệt bài: 07/10/2020

SUMMARY

CMV REACTIVATION AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION (2015 - 2019)

Object: Study characteristics and risk factors of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Patients:** 120 patients who undergone allogeneic stem cell transplantation from 2015 – 2019 in National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Results:** The rate of CMV reactivation is 59.2%, diagnosed at a median of 27.9 days post transplant. Death related CMV reactivation has 3 patients (4.2%), the cause is due to lung damage. Patients successfully treated with Ganciclovir are 53.5%, patients use both Ganciclovir and Foscavir are 38.1%. The average duration of treatment is 18.3 days (7 - 35 days). The risk factors for CMV reactivation include: cord blood or haploidentical transplant, conditioning with intensive immunosuppressants, acute and chronic Graft versus Host Disease (GVHD) with systemic immunosuppressive therapy. **Conclusion:** Understanding the characteristics and risk factors of CMV reactivation helps us to have an appropriate monitoring and treatment strategy, improving the efficiency of stem cell transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

CMV (Cytomegalovirus) tái hoạt động là một trong những biến chứng thường gặp nhất và có thể ảnh hưởng đến kết quả ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài. Bệnh có thể xuất hiện ở cả giai đoạn sớm và muộn sau ghép. Tỉ lệ CMV tái hoạt động sau ghép có thể tới trên 50% khi cả bệnh nhân và người hiến có CMV-IgG huyết thanh dương tính. CMV tái hoạt động có thể không biểu hiện thành bệnh, hoặc có thể biểu hiện thành bệnh ở nhiều cơ quan như phổi, đường tiêu hóa, thần kinh trung ương, võng mạc. Nguy cơ CMV tái hoạt động sau ghép gồm nhiều yếu tố, trong đó có yếu tố liên quan tuổi bệnh nhân ghép, mức độ phù hợp HLA, kiểu ghép, loại hóa chất điều kiện hóa, tình trạng nhiễm CMV của bệnh nhân và người hiến trước ghép, mức độ GVHD,…

Năm 2019, tác giả Châu Thanh Thảo và cộng sự nghiên cứu trên 69 bệnh nhân được ghép đồng loài tại bệnh viện Truyền máu – Huyết học TP HCM (2011 – 2018) cho thấy tỉ lệ CMV tái hoạt động là 81,16% [1]. Tại Viện Huyết học – Truyền máu TW, ghép tế bào gốc đồng loài đã được thực hiện từ năm 2008. Đến nay, chúng tôi đã thực hiện gần 200 ca ghép tế bào gốc đồng loài điều trị bệnh máu lành tính và ác tính. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào thực sự đi sâu tìm hiểu vấn đề CMV tái hoạt động sau ghép. Vì vậy, nghiên cứu này nhằm hiểu rõ hơn đặc điểm và yếu tố nguy cơ của biến chứng CMV tái hoạt động sau ghép; từ đó có chiến lược trong dự phòng và điều trị, góp phần nâng cao hiệu quả của ghép tế bào gốc đồng loài. Đề tài gồm 2 mục tiêu nghiên cứu:

1. Mô tả đặc điểm CMV tái hoạt động sau ghép tế bào gốc đồng loài;

2. Tìm hiểu các yếu tố nguy cơ của CMV tái hoạt động sau ghép tế bào gốc đồng loài.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

120 bệnh nhân được ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại Khoa Ghép tế bào gốc Viện Huyết học – Truyền máu TW từ tháng 01/2015 đến hết tháng 12/2019.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, theo dõi dọc, hồi cứu và tiến cứu.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện

2.2.3. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Bệnh nhân được ghép tế bào gốc đồng loài cùng huyết thống hoặc không cùng huyết thống tại Viện từ 01/2015 – 12/2019.

2.2.4. Các tiêu chuẩn nghiên cứu:

❖ Tiêu chuẩn CMV tái hoạt động (theo Viện sức khỏe Hoa Kỳ 2008 và bản sửa đổi 2014):

- Với ghép máu dây rốn:

+ Kết quả PCR CMV - DNA > 250 bản sao/ml;

+ Hai lần kết quả PCR liên tiếp dương tinh nhưng < 250 bản sao/ml;

+ Kết quả PCR một lần < 250 bản sao/ml, nhưng có triệu chứng lâm sàng gợi ý CMV hoạt động: tiêu chảy, tổn thương phổi, sốt, bất thường các xét nghiệm về chức năng gan và giảm các tế bào máu không rõ nguyên nhân.

- Với các kiểu ghép khác:

✓ Kết quả PCR CMV - DNA > 1000 bản sao/ml

✓ Hai lần kết quả PCR liên tiếp trong khoảng từ 250 -1000 bản sao/ml.

✓ Kết quả PCR một lần < 1000 bản sao/ml, nhưng có triệu chứng lâm sàng gợi ý CMV hoạt động

❖ Tiêu chuẩn về mọc mảnh ghép: Đánh giá về tế bào máu dựa trên xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi với tiêu chuẩn

cho mỗi loại tế bào như sau:

- Số lượng bạch cầu đoạn trung tính ≥ 0,5 G/l trong 3 ngày liên tiếp.
- Số lượng tiểu cầu ≥ 20 G/l trong 3 ngày liên tiếp (không truyền tiểu cầu).

❖ Bệnh ghép chống chủ:

- Bệnh ghép chống chủ cấp (aGVHD): Sử dụng bảng điểm Gluckberg
- Bệnh ghép chống chủ mạn (cGVHD): Theo tiêu chuẩn của Viện sức khỏe Hoa Kỳ 2014

2.2.5. Các thông số nghiên cứu:

- Đặc điểm chung: tuổi, giới, chẩn đoán, kiểu ghép, mức độ phù hợp HLA, nguồn tế bào gốc, tình trạng nhiễm CMV trước ghép của bệnh nhân và người hiến, phác đồ điều kiện hóa,…
- Đặc điểm quá trình ghép: Mọc mảnh ghép, bệnh ghép chống chủ,…
- Đặc điểm CMV tái hoạt động sau ghép: thời gian xuất hiện, triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm, thuốc điều trị, thời gian điều trị, kết quả điều trị….
- Tình trạng tái phát, tử vong sau ghép.

2.2.6. Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 16.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

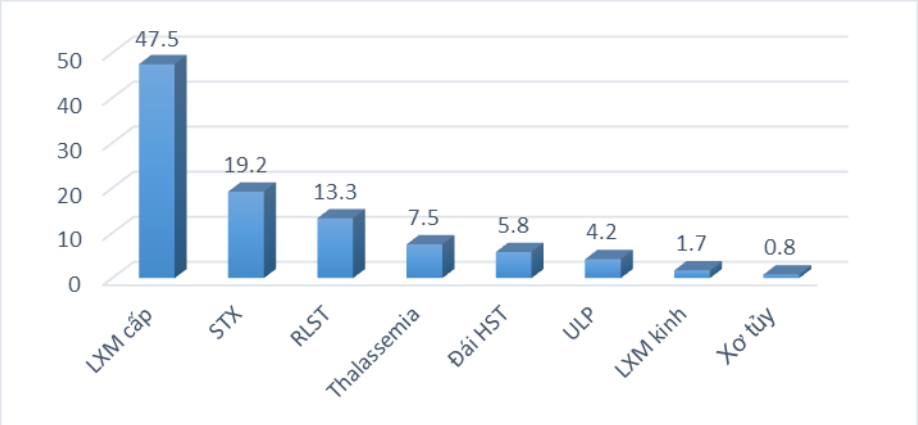
3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Trong nghiên cứu có 120 bệnh nhân, tuổi trung bình là 30 ± 14,6 tuổi, dao động từ 3 đến 60 tuổi. Các bệnh nhân đa dạng về mặt bệnh, trong đó Lơ xê mi cấp chiếm tỉ lệ cao nhất (47,5%), sau đó đến suy tủy xương (19,2%) và rối loạn sinh tủy (13,3%). Ghép từ người hiến là anh chị em ruột phù hợp hoàn toàn HLA chiếm tỉ lệ cao nhất (67,5%). Phần lớn các phác đồ điều kiện hóa sử dụng trong ghép đều bao gồm các thuốc ức chế miễn dịch mạnh như Fludarabin (Flu), Anti thymoglobulin (ATG), chiếm tỉ lệ 69,2%.

Hầu hết các bệnh nhân đều có mọc mảnh ghép (88,3%), 14 trường hợp không mọc mảnh ghép đều là các bệnh nhân ghép máu dây rốn. Thời gian hồi phục bạch cầu trung tính (BCTT) trung bình là 14,2 ± 4,5 ngày. Tỉ lệ bệnh ghép chống chủ cấp là 38,7% (tính trong 106 bệnh nhân có mọc mảnh ghép). Tỉ lệ bệnh ghép chống chủ mạn là 41,1% (tính trong 95 bệnh nhân có mọc mảnh ghép và sống trên 3 tháng sau ghép).

Bảng 3.1: Đặc điểm chung

Đặc điểm		**Số lượng (n)**	**Tỉ lệ (%)**
Tuổi		30 ± 14,6 (3 - 60)	
Kiểu ghép	Ghép phù hợp HLA 10/10	81	67,5
	Ghép máu dây rốn	26	21,6
	Ghép nửa hòa hợp	11	9,2
	Ghép nửa hòa hợp + máu dây rốn	2	1,7
Điều kiện hóa	Ức chế miễn dịch mạnh (Flu, ATG)	83	69,2
	Khác	37	30,8
Mọc mảnh ghép	Có	106	88,3
	Không	14	11,7
Bệnh ghép chống chủ	Cấp (n=106)	41	38,7
	Mạn (n=95)	39	41,1
Thời gian hồi phục BCTT (ngày)		14,2 ± 4,5	



Biểu đồ 3.1: Tỉ lệ bệnh nhân trong nghiên cứu theo thể bệnh

Chú thích: LXM- Lơ xê mi, STX - Suy tủy xương, RLST - Rối loạn sinh tủy, HST - Huyết sắc tố, ULP - U lympho

3.2. Đặc điểm CMV tái hoạt động sau ghép và điều trị

CMV tái hoạt động sau ghép gặp ở 71 bệnh nhân, chiếm 59,2%. Hầu hết các bệnh nhân (78,9%) gặp biến chứng này 1 lần, chỉ có 2 bệnh nhân có CMV tái hoạt động 3 lần. Đây là 2 bệnh nhân có biến chứng ghép chống chủ nặng, điều trị các thuốc ức chế miễn dịch đường toàn thân kéo dài; 1 bệnh nhân ghép máu dây rốn và 1 bệnh nhân được ghép 2 lần từ người hiến phù hợp HLA hoàn toàn.

Có 3 bệnh nhân tử vong liên quan CMV tái hoạt động không đáp ứng điều trị, nguyên nhân tử vong do viêm phổi nặng. Trong số 3 bệnh nhân này, 2 bệnh nhân có bệnh ghép chống chủ mạn ở phổi với biểu hiện là viêm tiểu phế quản tắc nghẽn (BOS) mức độ nặng, điều trị thuốc ức chế miễn dịch toàn thân liều cao và trong thời gian dài.

Bảng 3.2: Đặc điểm CMV tái hoạt động

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Tỉ lệ CMV tái hoạt động		71	59,2
Số lần CMV tái hoạt động	**1**	56	78,9
	2	13	18,3
	3	2	2,8
Tử vong liên quan CMV tái hoạt động		3	4,2

Thời gian xuất hiện CMV tái hoạt động trung bình là 27,9 ± 11,9 ngày (dao động từ 8 đến 54 ngày). Ghép máu dây rốn có CMV tái hoạt động sớm hơn các kiểu ghép khác, trung bình 23,8 ngày.

Bảng 3.3: Thời điểm và số lượng bản sao virus tái hoạt động

Kiểu ghép	Thời điểm CMV tái hoạt động lần đầu (ngày)	Số lượng bản sao virus/ml
Trung bình	27,9 ± 11,9 (8 – 54)	
Ghép phù hợp HLA	29,4 ± 11,2 (12 – 50)	1280 ± 1120 (450 – 5400)

10/10		
Ghép máu dây rốn	23,8 ± 14,7 (8 – 54)	850 ± 985 (200 – 3200)
Ghép nửa hòa hợp	27,3 ± 8,3 (18 – 46)	1350 ± 1411 (500 – 4500)

Khi xét nghiệm máu khẳng định có CMV tái hoạt động, bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc kháng virus. Bệnh nhân được điều trị thành công bằng Ganciclovir chiếm tỉ lệ cao nhất (53,5%), bệnh nhân phải sử dụng cả Ganciclovir và Foscavir chiếm 38,1%. Thời gian điều trị trung bình là 18,3 ngày (dao động từ 7 đến 35 ngày).

Bảng 3.4: Điều trị CMV tái hoạt động

Thuốc điều trị	Số bệnh nhân (n)	Tỉ lệ %
Ganciclovir	38	53,5
Foscavir	6	8,4
Cả 2 loại	27	38,1
Thời gian điều trị trung bình (ngày): 18,3 ± 7,1 (7 - 35)		

3.3. Một số yếu tố nguy cơ của CMV tái hoạt động

Ghép nửa hòa hợp và ghép máu dây rốn có tỉ lệ CMV tái hoạt động rất cao (trên 80%). Nhóm bệnh nhân được điều kiện hóa bằng phác đồ ức chế miễn dịch mạnh có tỉ lệ CMV tái hoạt động cao hơn nhóm còn lại (62,6% so với 51,3%).

Bảng 3.5: Tỉ lệ CMV tái hoạt động theo kiểu ghép và điều kiện hóa

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Theo kiểu ghép	Ghép phù hợp HLA	47/81	58
	Ghép máu dây rốn có mọc mảnh ghép	10/12	83,3
	Ghép nửa hòa hợp	9/11	81,8
	Ghép nửa hòa hợp + máu dây rốn	2/2	100
Theo phác đồ điều kiện hóa	Ức chế miễn dịch mạnh (Flu, ATG)	52/83	62,6
	Khác	19/37	51,3

Bệnh nhân có biến chứng ghép chống chủ được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch đường toàn thân có tỉ lệ CMV tái hoạt động cao hơn nhóm không điều trị. Trong số 41 bệnh nhân có aGVHD, 15 bệnh nhân phải điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch đường toàn thân, 5 bệnh nhân có CMV tái hoạt động sau đó (chiếm 33,3%). Trong số 39 bệnh nhân có cGVHD, 23 bệnh nhân phải điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch đường toàn thân, 8 bệnh nhân có CMV tái hoạt động sau đó (chiếm 34,8%). Tỉ lệ này cao hơn rõ rệt nhóm bệnh nhân không điều trị thuốc ức chế miễn dịch đường toàn thân, kết quả có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.6: CMV tái hoạt động liên quan điều trị GVHD

	Điều trị ức chế miễn dịch toàn thân	Số bệnh nhân CMV tái hoạt động	Tỉ lệ %	p
aGVHD (n=41)	Không	4/26	15,4	P<0,05
	Có	5/15	33,3	
cGVHD (n=39)	Không	0/16	0	P<0,05
	Có	8/23	34,8	

IV. BÀN LUẬN

Ghép tế bào gốc đồng loài làm cho hệ miễn dịch của người bệnh bị suy giảm nghiêm trọng bởi việc sử dụng các hóa chất, tia xạ toàn thân, các loại thuốc ức chế miễn dịch mạnh và kéo dài trong phác đồ điều kiện hóa, dự phòng và điều trị bệnh ghép chống chủ. Đây chính là yếu tố thuận lợi cho các nhiễm trùng cơ hội phát triển. Khi xem xét các tác nhân nhiễm trùng thường gặp sau ghép, các nhà nghiên cứu đã chia thời gian sau ghép thành ba giai đoạn: trước mọc mảnh ghép (từ ngày ghép đến khi bạch cầu trung tính hồi phục), sau mọc mảnh ghép sớm (từ ngày mọc mảnh ghép đến ngày thứ 100) và sau mọc mảnh ghép muộn (từ sau ngày thứ 100). Biến chứng CMV tái hoạt động thường gặp nhất ở giai đoạn sau mọc mảnh ghép sớm. Trước khi có các thuốc điều trị dự phòng (prophylaxis) và điều trị chặn trước (pre-emptive), tỉ lệ CMV tái hoạt động có thể tới 70 – 80% và một phần ba những bệnh nhân này tiến triển thành bệnh CMV[2].

Một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của CMV tái hoạt động là tình trạng nhiễm CMV trước ghép của bệnh nhân và người hiến. Bệnh nhân có CMV-IgG dương tính có nguy cơ cao virus tái hoạt động sau ghép[3]. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều có CMV-IgG dương tính. Vì vậy, tỉ lệ CMV tái hoạt động trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao (chiếm 59,2%). Nghiên cứu đa trung tâm của Nhật Bản 2015 trên 5632 bệnh nhân ghép đồng loài cho thấy tỉ lệ CMV tái hoạt động chung là 43%, nhóm bệnh nhân có CMV-IgG dương tính trước ghép tỉ lệ CMV tái hoạt động là 65%[4].

Thời điểm virus tái hoạt động trung bình là 27,9 ngày sau ghép. Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của tác giả Châu Thanh Thảo[1]. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới, virus thường tái hoạt động sau mọc mảnh ghép sớm (tính từ sau khi bạch cầu trung tính hồi phục đến ngày thứ 100). Hầu hết các bệnh nhân có CMV tái hoạt động một lần (78,9%), trường hợp tái hoạt động lần hai, lần ba ít gặp.

Điều trị được tiến hành ngay khi chẩn đoán CMV tái hoạt động được khẳng định bằng kỹ thuật PCR định lượng (điều trị chặn trước), nhằm giảm nguy cơ CMV tổn thương cơ quan đích. Đối với bệnh nhân ghép máu dây rốn, việc điều trị được bắt đầu sớm hơn so với ghép từ người hiến phù hợp hoàn toàn HLA, có thể khởi động điều trị ngay khi PCR định lượng cho kết quả dương tính. Ganciclovir là thuốc điều trị hàng đầu và có đến 91,6% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng thuốc này, tác dụng phụ thường gặp nhất là độc tính với tủy xương, gây giảm tế bào máu. Foscavir không ức chế tủy xương nên được ưu tiên sử dụng ở các bệnh nhân có tế bào máu chưa hồi phục, hoặc bệnh nhân bị giảm tế bào máu nặng sau khi dùng Ganciclovir. Việc thay đổi giữa hai thuốc trong quá trình điều trị được thực hiện khi xuất hiện tác dụng phụ ở mức độ nặng hoặc bệnh nhân có biểu hiện kháng điều trị. Chúng ta nên nghi ngờ CMV kháng thuốc khi bản sao virus trong máu tăng lên hoặc không giảm sau 2 tuần điều trị tấn công; tổn thương cơ quan đích nặng lên hoặc xuất hiện tổn thương mới trong khi bệnh nhân đang điều trị thuốc kháng virus. Khi nghi ngờ kháng thuốc, bệnh nhân nên được đổi thuốc, làm xét nghiệm phát hiện đột biến gen kháng thuốc, đồng thời giảm liều thuốc ức chế miễn dịch nếu có thể.

Thời gian điều trị CMV tái hoạt động trung bình là 18,3 ngày. Như vậy, phần lớn bệnh nhân đều đáp ứng tốt với phác đồ điều

trị tấn công chúng tôi đang sử dụng. Kết quả này tương tự nghiên cứu của tác giả Châu Thanh Thảo[1]. Trong nghiên cứu có 3 trường hợp tử vong liên quan CMV tái hoạt động không đáp ứng điều trị, nguyên nhân tử vong đều do viêm phổi nặng, suy hô hấp. Có 2 trong số 3 bệnh nhân này có biểu hiện bệnh ghép chống chủ mạn tính mức độ nặng ở phổi, điều trị ức chế miễn dịch toàn thân liều cao và kéo dài. Sau đó xuất hiện CMV tái hoạt động kháng với điều trị, tổn thương phổi nặng hơn và dẫn đến tử vong. Theo nhiều nghiên cứu trên thế giới, khi chưa có thuốc dự phòng virus, tỉ lệ viêm phổi do CMV sau ghép đồng loài khoảng 20 – 30% và tỉ lệ tử vong có thể tới 100[5, 6]. Hiện nay, điều trị dự phòng và điều trị chặn trước đã giúp giảm tỉ lệ viêm phổi do CMV xuống còn 6 – 15%. Phối hợp Ganciclovir hoặc Foscavir và IVIG (gammaglobulin miễn dịch) trong điều trị giúp tăng tỉ lệ sống của bệnh nhân 50 – 70%[7-9].

Các yếu tố làm tăng nguy cơ CMV tái hoạt động sau ghép bao gồm: tình trạng nhiễm CMV trước ghép, sử dụng liều cao corticoid, ghép loại bỏ lympho T, bệnh ghép chống chủ, ghép không phù hợp HLA, người hiến không cùng huyết thống, sử dụng Alemtuzumab…[7, 9]. Bảng 3.4 cho thấy ghép từ anh chị em ruột phù hợp HLA có tỉ lệ CMV tái hoạt động thấp hơn các kiểu ghép khác. Nhóm ghép máu dây rốn và ghép nửa hòa hợp có tỉ lệ CMV tái hoạt động trên 80%. Kết quả của chúng tôi tương tự nhiều nghiên cứu trên thế giới[10, 11]. Nhóm bệnh nhân điều kiện hóa sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch mạnh cũng có tỉ lệ CMV tái hoạt động cao hơn. Ghép máu dây rốn sử dụng ATG, ghép nửa hòa hợp sử dụng Cyclophosphamide sau truyền tế bào gốc; đây là hai tác nhân chính gây ra tình trạng giảm nặng lympho T sau ghép, làm tăng nguy cơ CMV tái hoạt động[9]. Theo bảng 3.5, bệnh nhân có biến chứng ghép chống chủ nặng và được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch đường toàn thân có nguy cơ cao CMV tái hoạt động. Thuốc ức chế miễn dịch điều trị bệnh ghép chống chủ hàng đầu chính là corticoid, sử dụng đơn trị hoặc phối hợp với cyclosporin, tacrolimus. Việc sử dụng liều cao và kéo dài corticoid dẫn đến suy giảm cả miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào của cơ thể. Cyclosporin và Tacrolimus là các tác nhân ức chế hoạt động của lympho T. Như vậy, các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài cần được làm xét nghiệm CMV định kỳ để phát hiện sớm virus tái hoạt động, tiến hành điều trị chặn trước sẽ giúp giảm biểu hiện thành bệnh ở các cơ quan.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 120 bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài tại Viện Huyết học – Truyền máu TW trong thời gian 01/2015 đến 12/2019, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

+ Tỉ lệ CMV tái hoạt động là 59,2%, thời điểm virus tái hoạt động trung bình là 27,9 ngày sau ghép. Hầu hết các bệnh nhân (78,9%) gặp biến chứng này 1 lần, chỉ có 2 bệnh nhân có CMV tái hoạt động 3 lần. Tử vong liên quan CMV tái hoạt động có 3 bệnh nhân chiếm 4,2%, nguyên nhân đều do tổn thương phổi.

+ Ganciclovir là thuốc điều trị chủ yếu và hiệu quả cao, có 91,6% bệnh nhân CMV tái hoạt động sử dụng thuốc này. Foscavir là lựa chọn ưu tiên khi bệnh nhân có giảm tế bào máu ở giai đoạn trước mọc mảnh ghép hoặc do độc tính tủy xương của Ganciclovir.

+ Các yếu tố nguy cơ của CMV tái hoạt động bao gồm: ghép máu dây rốn hoặc ghép nửa hòa hợp, điều kiện hóa bằng các thuốc

ức chế miễn dịch mạnh, bệnh ghép chống chủ cấp và mạn tính có điều trị ức chế miễn dịch toàn thân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Châu Thị Thanh Thảo và cs.** Đánh giá tình trạng tái hoạt và hiệu quả điều trị tái hoạt CMV sau ghép tế bào gốc đồng loài tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. Y học Việt Nam, 2019. **477**: p. 38-45.
2. **Gluckman E, T.R., Devergie A,,** Prevention and treatment of CMV infection after allogeneic bone marrow transplant. Ann Hematol, 1992. **64 Suppl:A158**.
3. **Per Ljungman, M., PhD,** Prevention and treatment of CMV infection after allogeneic bone marrow transplant. Hematol Oncol Clin North Am. , 2011. **25(1): 151–169**.
4. **Takenaka, K.,** Cytomegalovirus Reactivation af ter Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21 2008 - 2016**.
5. **Boeckh M et al.** Current antiviral strategies for controlling cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: prevention and therapy. . Transpl Infect Dis, 1999. **1:165-178**.
6. **Machado CM, D.F.,** CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment of pre-emptive ganciclovir therapy. . Bone Marrow Transplant, 2000. **26:413-417**.
7. **Per Ljungman, M., PhD,** Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Hematol Oncol Clin North Am., 2011. **25(1): 151-169**.
8. **Reed EC, B.R., Dandliker PS,** Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. . Ann Intern Med, 1988. **109:783-788**.
9. **Ella J. Ariza-Heredia, L.N., Roy F. Chemaly,** Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review. Cancer Letters 2014. **342: 1-8**.
10. **Albano MS, T.P., Pass RF, et al.,** Umbilical cord blood transplantation and cytomegalovirus: posttransplantation infection and donor screening. Blood. , 2006. **108(13):4275-82**.
11. **Takami A, M.K., Asakura H, et al.,** High incidence of cytomegalovirus reactivation in adult recipients of an unrelated cord blood transplant. Haematologica, 2005. **90(9):1290-2**.

KẾT QUẢ THU THẬP, XỬ LÝ VÀ LƯU GIỮ MÁU DÂY RỐN THEO YÊU CẦU TẠI VIỆN HUYẾT HỌC-TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2013-2020

Vũ Thu Huyền, Lê Xuân Thịnh, Lã Tuấn Anh, Trần Ngọc Quế, Bạch Quốc Khánh(*)

TÓM TẮT

Lưu giữ máu dây rốn theo yêu cầu được xem là một hình thức lưu giữ bảo hiểm sinh học hiện đang phổ biến ở nhiều quốc gia, trong đó có Việt Nam. Tổng kết tình hình thu thập, xử lý và lưu giữ máu dây rốn theo yêu cầu mang lại một cách nhìn tổng quan về hoạt động của Ngân hàng Tế bào gốc, Viện Huyết học-Truyền máu TW từ năm 2013 đến 2020. **Đối tượng:** 1358 sản phụ đăng ký lưu giữ tế bào gốc máu dây rốn tại Ngân hàng Tế bào gốc, Viện Huyết học-Truyền máu TW từ năm 2013-2020. **Phương pháp nghiên cứu:** Cắt ngang có mô tả, hồi cứu. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của các sản phụ là: 32 ± 4,9 tuổi; 92,9% sản phụ thụ thai tự nhiên, 7,1% số sản phụ thụ thai theo hình thức nhân tạo; 94,5% sinh con ở các cơ sở y tế tại Hà Nội, 5,5% sản phụ sinh ở các tỉnh ngoài Hà Nội; tỷ lệ thu thập thành công là 92,4%; thể tích thu thập trung bình là: 87,2 ± 28,2 ml; số lượng tế bào có nhân trung bình 97,1 ± 42,4 ($x10^7$) tế bào; số lượng tế bào CD34+ trung bình 149,5 ± 110,2 ($x10^5$) tb; đã xử lý 1194 mẫu và hiện đang lưu giữ 1173 mẫu tế bào gốc máu dây rốn; đã có 4 mẫu được sử dụng để ghép cho bệnh nhân beta thalassemia.

Từ khoá: Lưu giữ theo yêu cầu, tế bào gốc máu dây rốn

SUMMARY

RESULT OF PRIVATE CORD BLOOD COLLECTION, PROCESSING AND STORAGE IN NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2013 TO 2020

Cord blood private bank is considered a biological insurance that is popular in many countries, including Vietnam. Summarize the situation of collecting, processing and storing cord blood for services to provide an overview of the operation of Stem Cell Bank, National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2013 to 2020. **Subjects:** 1358 women registered for the private at Stem Cell Bank, National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2013 to 2020. **Methods:** Descriptive cross-section, retrospective. **Results:** The average age of women was: 32 ± 4,9 years; 92,9% of women conceive naturally; 7,1% of women get pregnant by in vitro fertilisation (IVF); 94,5% give birth in health facilities in Hanoi, 5,5% pregnant women give birth in provinces outside Hanoi; the rate of successful collection is 92,4%; the average collected volumes were: 87,2 ± 28,2 ml; the average of total nucleated cell was 97,1 ± 42,4 ($x10^7$)cells; CD34 + cell count mean 149,5 ± 110,2 ($x10^5$) cells; 1194 samples were processed and currently, storing 1173 samples; 04 samples were used to transplant for beta thalassemia patients.

Keywords: Private bank, cord blood stem cells

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thu Huyền
Email: huyenthuhuyen.91@gmail.com
Ngày nhận bài: 15/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 15/9/2020
Ngày duyệt bài: 20/9/2020

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máu dây rốn được biết đến là nguồn tế bào gốc rất phong phú, có thể thay thế cho nguồn từ tuỷ xương hay máu ngoại vi trong điều trị các bệnh lý thuộc chuyên khoa huyết học. Ngoài ra, tế bào gốc từ máu dây rốn còn có tiềm năng nghiên cứu và ứng dụng cho các chuyên khoa khác như: tim mạch, thần kinh, cơ-xương khớp, thẩm mỹ… Lưu giữ máu dây rốn được coi là giữ gìn một loại bảo hiểm sinh học và trên thế giới đã có nhiều quốc gia thành lập ngân hàng lưu giữ tế bào gốc máu dây rốn theo yêu cầu. Hiện nay tại Việt Nam, đây cũng là hoạt động khá phổ biến, được nhiều gia đình lựa chọn để lưu giữ cho đứa con sắp chào đời của mình. Vì tính chất đặc biệt của loại bảo hiểm sinh học chỉ lấy được một lần duy nhất trong cuộc đời của em bé nên các quy trình từ thu thập, xử lý hay lưu trữ cần tiến hành cẩn thận bởi những cơ sở uy tín, có trang thiết bị đảm bảo chất lượng.

Ngân hàng Tế bào gốc thuộc Viện Huyết học – Truyền máu TW là một trong những cơ sở thực hiện lưu trữ tế bào gốc nói chung và tế bào gốc máu dây rốn nói riêng. Từ năm 2012, Ngân hàng đã bắt đầu triển khai hình thức lưu giữ theo yêu cầu. Đến nay, đã trải qua một thời gian dài hoạt động và đi vào ổn định với số lượng người đến tư vấn và đăng kí ngày càng tăng, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: " Kết quả tình hình thu thập, xử lý và lưu trữ máu dây rốn theo yêu cầu tại Viện Huyết học – Truyền máu trung ương giai đoạn 2013-2020" nhằm mục đích: tổng kết tình hình thu thập, xử lý và lưu giữ máu dây rốn theo yêu cầu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2013–2020.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang có mô tả, hồi cứu;
- Phương pháp chọn mẫu: toàn bộ
- Các thông số nghiên cứu:

+ Sản phụ: tuổi, tiền sử bệnh, kết quả các xét nghiệm: MCV, virus ở tuần 36 mang thai, lần mang thai.

+ Thai nhi: hình thức thụ thai: nhân tạo hay tự nhiên, tuổi thai, giới tính, cân nặng ở thời điểm chào đời, cách sinh: sinh thường hay sinh mổ.

+ Đơn vị máu dây rốn: thể tích thu thập, số lượng tế bào có nhân, hình thức xử lý: tự động hay bán tự động, hiệu suất thu hồi tế bào có nhân, số lượng tế bào CD34+, kết quả xét nghiệm: cấy máu, virus, điện di huyết sắc tố.

+ Đối với những mẫu đã được sử dụng cho điều trị sẽ thu thập thêm kết quả đánh giá sau lưu trữ: tỉ lệ sống của tế bào, kết quả nuôi cấy cụm…

- Các bước tiến hành nghiên cứu:

+ Thu thập thông tin của đối tượng nghiên cứu;

+ Thu thập số liệu: phiếu thu thập thông tin, phiếu xét nghiệm;

+ Phân tích kết quả nghiên cứu;

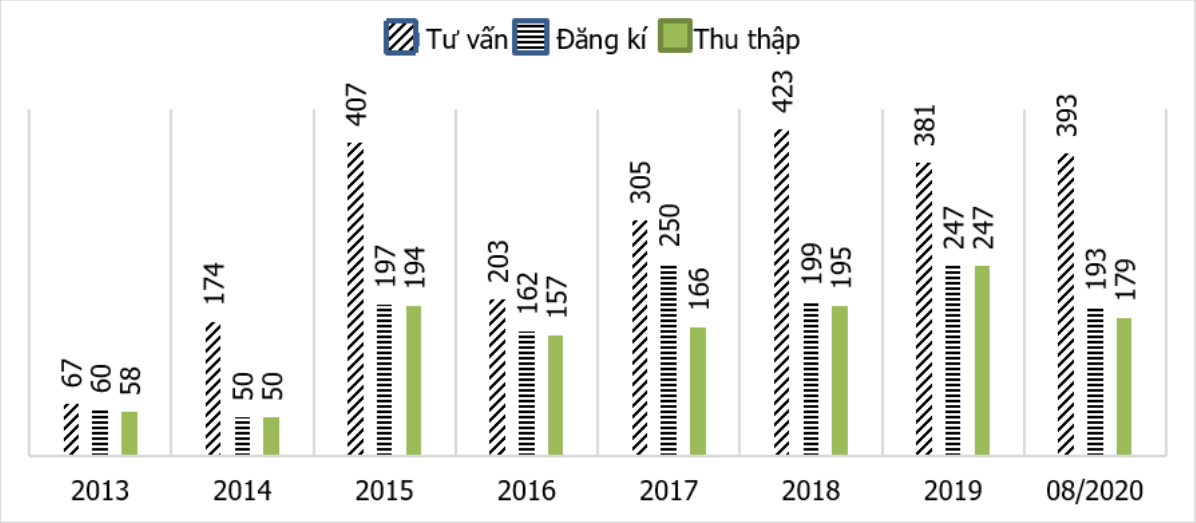
+ Xử lý số liệu: các test thống kê và phần mềm SPSS.

- Sơ đồ hoạt động của Ngân hàng máu dây rốn theo yêu cầu:



III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Tình hình thu thập mẫu



Biểu đồ 1: Tình hình đăng kí và thu thập mẫu từ 2013 đến tháng 8/2020

Nhận xét: Năm 2013 và 2014 số lượng mẫu thu thập được là thấp nhất. Năm 2019 có số lượng mẫu thu thập được nhiều nhất.

Bảng 1: Đặc điểm chung của sản phụ (n=1246)

		Kết quả trung bình $\bar{X}$ ±SD	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Tuổi		32 ± 4,9	19	52
Số lần sinh (lần)		2,1 ± 0,8	1	5
Kết quả xét nghiệm	Thể tích trung bình hồng cầu (fl)	89,5 ± 7,3	54,3	106,4
	Xét nghiệm sàng lọc virus	Âm tính	1204	96,6%
		Dương tính	42	3,4%
Tiền sử bệnh/tật	Bệnh bẩm sinh	Có	21	1,7%
		Không	1225	98,3%
	Bệnh máu	Có	15	1,2%
		Không	1231	98,8%
	Có con bị bệnh	Có	74	5,9%
		Không	1172	94,1%
	Có chồng mắc bệnh/tật	Có	23	1,8%
		Không	1223	98,2%
Nơi sinh		Hà Nội	1283	94,5%
		Ngoại tỉnh	75	5,5%

Nhận xét: Tuổi trung bình của các sản phụ: 32 ± 4,9 tuổi. Số lần sinh trung bình là 2,1 ± 0,8 lần, người sinh con nhiều nhất là 5 lần. Thể tích trung bình hồng cầu của các sản phụ là 89,5 ± 7,3 fl, nhỏ nhất là 54,3 fl. 3,4% sản phụ mắc các bệnh truyền nhiễm do virus, 1,7% số sản phụ mắc bệnh bẩm sinh, 1,2% mắc bệnh máu, 5,9% có con bị bệnh và 1,8% có chồng mắc bệnh/tật. Chủ yếu thu thập các sản phụ sinh con ở các cơ sở y tế tại Hà Nội.

Bảng 2: Đặc điểm của thai nhi (n=1246)

Đặc điểm	Trung bình $\overline{X}$±SD		Nhỏ nhất	Lớn nhất
Cân nặng thai nhi (gram)	3240,3 ± 409,6		1300	4800
Tuổi thai (tuần)	39,1 ± 0,9		34	42
Số thai/lần sinh	Thai đơn	1232	98,9%	
	Thai đôi	14	1,1%	
Hình thức thụ thai	Tự nhiên	1158	92,9%	
	Nhận tạo	88	7,1%	
Hình thức sinh	Mổ	795	63,8%	
	Thường	451	36,2%	
Giới tính	Nam	761	61,1%	
	Nữ	485	38,9%	

Nhận xét: Cân nặng thai nhi trung bình là 3240,3 ± 409,6 gram, nhỏ nhất là 1300 gram. Tuổi thai trung bình là 39,1 ± 0,9 tuần, nhỏ nhất là 34 tuần. Có 14 trường hợp thai đôi chiếm 1,1%. Tỷ lệ trẻ nữ là 38,9%, nam là 61,1%.

Bảng 3: Kết quả thu thập (n=1358)

	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Thành công	1246	91,8
Không thành công	112	8,2
Bánh rau xơ hoá/ vỡ	26	23,4
Dây rốn ngắn	57	51,3
Cân nặng của trẻ thấp	14	12,3
Các yếu tố liên quan đến thu thập	15	13,0

Nhận xét: Tỷ lệ thu thập thành công là 91,8%; 8,2% trường hợp thu thập không thành công, trong đó: 51,3% là do dây rốn ngắn; 23,4% do bánh rau bị vỡ/xơ hoá; 12,3% do cân nặng của trẻ thấp; 13% là do các yếu tố thu thập (gia đình sản phụ liên hệ muộn so với giờ quy định; kĩ thuật thu thập của kĩ thuật viên ở một số đơn vị bên ngoài)

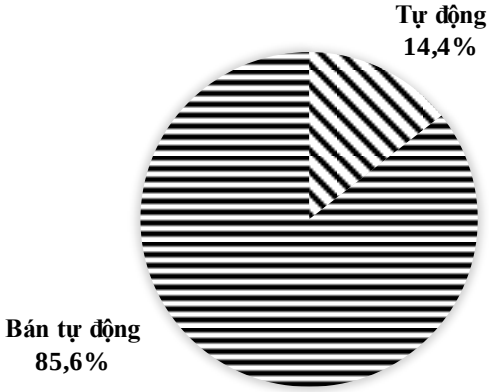
Bảng 4: Đặc điểm chung của mẫu MDR sau thu thập (n=1246)

Chỉ số	Kết quả trung bình $\overline{X}$±SD	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Thể tích (ml) (không tính thể tích chống đông)	87,2 ± 28,2	29,1	209,5

Tổng số tế bào có nhân (x10^7) tế bào	113,8 ± 49,9	22,5	378,8

Nhận xét: Thể tích mẫu thu thập ít nhất là 29,1 ml tương ứng với tổng số lượng tế bào có nhân ít nhất là 22,5 (x10^7) tế bào.

3.2 Tình hình xử lý và lưu giữ



Biểu đồ 2: Hình thức xử lý (n=1246)

Nhận xét: Có 85,6% sản phụ và gia đình lựa chọn hình thức xử lý bán tự động; 14,4% còn lại chọn xử lý bằng hình thức tự động.

Bảng 5: Kết quả các mẫu MDR sau xử lý (n=1194)

Chỉ số	Kết quả trung bình $\bar{X}$ ±SD		Nhỏ nhất	Lớn nhất
Thể tích (ml)	22,4 ± 0,7		19,1	25,8
Tổng số tế bào có nhân (x10^7) tế bào	97,1 ± 42,4		20,7	322,7
Hiệu suất thu hồi tế bào có nhân (%)	85,3 ± 6,6		61,6	100
Số lượng tế bào CD34+ (x10^5) tế bào	149,5 ± 110,2		11	752
Sàng lọc các virus	Âm tính	1194	100%	
	Dương tính	0	0%	
Cấy máu	Âm tính	1191	99,75%	
	Dương tính	3	0,25%	
Điện di huyết sắc tố	Bình thường	1137	95,2%	
	Bất thường	57	4,8%	

Nhận xét: Thể tích trung bình của túi tế bào gốc sau xử lý là 22,4 ± 0,7 ml; số lượng tế bào có nhân trung bình 97,1 ± 42,4 (x10^7) tế bào; hiệu suất thu hồi tế bào có nhân trung bình là 85,3 ± 6,6%; số lượng tế bào CD34+ trung bình 149,5 ± 110,2 (x10^5) tế bào. 100% số mẫu có kết quả âm tính với xét nghiệm sàng lọc các virus (HBsAg, HCV, HIV, Giang mai, CMV);

có 3 mẫu dương tính với xét nghiệm cấy máu chếm 0,25%; có 4,8% số mẫu có kết quả điện di huyết sắc tố bất thường .

Bảng 6: Tình trạng mẫu lưu giữ trong ngân hàng từ 2013-08/2020

	Tổng lưu sau xử lý	Huỷ		Sử dụng (ghép)	Đang lưu
		Yêu cầu của gia đình	Yếu tố chuyên môn		
2013	58	0	0	0	58
2014	50	0	0	1	49
2015	187	4	0	1	182
2016	154	6	0	0	148
2017	160	1	1	0	158
2018	182	2	0	1	179
2019	233	0	2	1	230
08/2020	170	1	0	0	169
Tổng	**1194**	14	3	4	**1173**

Nhận xét: Tổng mẫu được lưu sau xử lý là 1194. Có 14 mẫu huỷ theo yêu cầu của gia đình; 03 mẫu huỷ do chuyên môn (xét nghiệm cấy máu dương tính); 04 mẫu được sử dụng cho lâm sàng. Hiện nay khoa đang lưu giữ 1173 mẫu với đầy đủ hợp đồng.

Bảng 7: Đặc điểm mẫu sau lưu trữ (n=4)

	Trung bình X ± SD	Lớn nhất	Nhỏ nhất
Tỷ lệ tế bào sống sau rã đông	82,5 ± 6,2	93,29	70
Số lượng TBCN (x10^7 tb)	86,8 ± 24,5	128,9	62,6
Số lượng CD34+ (x10^5 tb)	240,7 ± 84,6	309	96
Số cụm trung bình/đơn vị (x10^4 cụm)	62,1 ± 30,5	105,8	38,7

Nhận xét: Số lượng tế bào có nhân trung bình của mẫu dây rốn là 86,8 ± 24,5 (x10^7) tế bào; số lượng tế bào CD34+ trung bình là 240,7 ± 84,6 (x10^5) tế bào; tỷ lệ sống của tế bào sau rã đông của các mẫu trong nghiên cứu trung bình là 82,5 ± 6,2%; Trung bình trong một đơn vị lưu trữ sau nuôi cấy có 62,1 (x10^4) cụm.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Tình hình thu thập mẫu

Biểu đồ 1 cho thấy sự thay đổi số lượng người được tư vấn, đăng kí và thu thập theo từng năm hoạt động của ngân hàng. Giai đoạn 2013-2014, số lượng mẫu được thu thập chưa nhiều do đây là thời điểm Ngân hàng tập trung vào các chương trình đào tạo trong nước và quốc tế về chuyên môn kỹ thuật và năm 2014 là thời điểm thành lập Ngân hàng máu dây rốn cộng đồng nên phần lớn nguồn lực đều tập trung vào xây dựng nguồn mẫu phục vụ cộng đồng. Từ 2016 đến

2018, các hoạt động vẫn được duy trì như ở giai đoạn đầu nên số lượng mẫu không có sự khác biệt. Bắt đầu từ 2019 khi số lượng mẫu trong ngân hàng cộng đồng đã đạt mức yêu cầu, Ngân hàng tập trung phát triển hình thức lưu giữ theo yêu cầu. Đây cũng là sự phát triển tất yếu theo nhu cầu của xã hội, bằng chứng là số lượng người tìm đến tư vấn và đăng kí bắt đầu tăng. Điều đó chứng tỏ sự quan tâm ngày càng nhiều hơn của người dân đến hình thức lưu giữ loại bảo hiểm sinh học quý giá này.

Kết quả nghiên cứu chỉ ra độ tuổi trung bình của các sản phụ là: 32 ± 4,9 tuổi và phần lớn các sản phụ đều sinh con lần thứ 2 trở lên (bảng 1). Trên 90% số sản phụ tham gia hình thức này có tiền sử khoẻ mạnh, họ lưu mẫu với mục đích bảo vệ cho sức khoẻ tương lai của con họ. Các gia đình còn lại đã có con mắc hoặc mang gen bệnh di truyền bẩm sinh như Thalassemia, bệnh ung thư máu….(bảng 1) mục đích lưu mẫu để điều trị cho em bé sinh trước hoặc bảo vệ cho chính em bé được lưu mẫu. Thể tích trung bình hồng cầu (MCV) trung bình của các sản phụ trong nghiên cứu này là: 89,5 ± 7,3 fl, nhỏ nhất là một sản phụ mắc bệnh Thalassemia có MCV là 54,3 fl.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 2 cho thấy trong 1246 mẫu được thu thập, trẻ nữ chiếm tỷ lệ 38,9 % trong khi trẻ nam là 61,1 % (tỷ lệ nam/nữ là 1,57). Tỷ lệ nam/nữ của chúng tôi cao hơn so với kết quả do Tổng cục Dân số công bố với độ tuổi từ 0-4 tuổi là 1,12 [6]. Điều này có thể lý giải là do nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên một nhóm đối tượng đặc biệt, họ chủ động trong việc lựa chọn lưu giữ máu dây rốn đối với lần sinh nào mà họ mong muốn. Tuổi thai trung bình 39,1 ± 0,9 tuần (nhỏ nhất 34 tuần, lớn nhất 42 tuần). Theo NetCord (2015), các đơn vị máu dây rốn thu thập từ các trẻ sơ sinh tối thiểu có thời gian trong tử cung sản phụ là 34 tuần [4]. Để đáp ứng nhu cầu sử dụng theo yêu cầu của các sản phụ ở ngoài khu vực Hà Nội, ngân hàng Tế bào gốc đã triển khai việc thu thập ngoại tỉnh với bước đầu tập trung ở khu vực phía Bắc và một phần miền Trung (từ Thanh Hoá đến Nghệ An), tính đến tháng 08/2020 Ngân hàng Tế bào gốc đã phối hợp với một số bệnh viện đa khoa, bệnh viện Sản Nhi của một số tỉnh để thu thập máu dây rốn cho 42 sản phụ chiếm 5,5% (bảng 1). Các nguyên nhân gây ra thu thập không thành công phổ biến như: bánh rau xơ hóa/vỡ, dây rốn ngắn, cân nặng của trẻ thấp (bảng 3) dẫn đến thể tích máu thu thập được thấp hoặc số lượng tế bào có nhân ít. Ví dụ như trong nghiên cứu này chúng tôi gặp 01 trường hợp sinh đôi, cân nặng của một trẻ trong cặp sinh đôi nhỏ nhất là 1300 gram nên thể tích máu thu thập được ít dẫn đến trường hợp gia đình phải huỷ mẫu. Tuy nhiên, phần lớn các gia đình có sinh đôi vẫn đồng ý lưu cả hai mẫu.

4.2 Tình hình xử lý và lưu giữ

Về phương pháp xử lý mẫu, có 85,6% số sản phụ và gia đình lựa chọn xử lý mẫu bằng phương pháp bán tự động, 14,4% chọn hình thức tự động (biểu đồ 2). Theo các nghiên cứu trước đây đã được thực hiện tại Ngân hàng Tế bào gốc [2] và tham khảo nghiên cứu trên Thế giới [3], chúng tôi có đủ cơ sở khoa học để chứng minh rằng cả hai phương pháp đều có độ an toàn và sản phẩm tạo ra được đảm bảo chất lượng.

Kết quả của nghiên cứu cho thấy thể tích máu thu thập được trung bình là 87,2 ± 28,2 ml (bảng 4). Trong số các gia đình đã lưu mẫu có trường hợp sinh đôi, thể tích thu thập được từ mỗi trẻ rất thấp (dưới 30 ml) nhưng do nguyện vọng của gia đình nên những mẫu như vậy vẫn được đưa vào xử lý. Thể tích trung bình của 01 đơn vị tế bào gốc sau xử lý là 22,4 ± 0,7 ml (không tính thể tích dung dịch bảo quản); số lượng tế bào có nhân trung bình 97,1 ± 42,4 $x10^7$ tế bào; hiệu suất thu hồi tế bào có nhân trung bình là 85,3 ± 6,6%; số lượng tế bào CD34+ trung bình 149,5 ± 110,2 $x10^5$ tế bào (bảng 5). So sánh các kết quả về thể tích trung bình, hiệu suất thu hồi với kết quả trong nghiên cứu của Đặng Thị Thu Hằng và cộng sự (2019) [1] công bố đối với ngân hàng máu dây rốn cộng đồng nhận thấy có sự tương đồng do hai đặc điểm này chịu ảnh hưởng nhiều từ yếu tố kỹ thuật. Điều này chứng minh được sự ổn định về quy trình xử lý mẫu máu dây rốn hiện đang được áp dụng tại Ngân hàng. Các đặc điểm về số lượng tế bào có nhân, số lượng tế bào CD34+ có sự chênh lệch tương đối do đầu vào của hai hình thức lưu giữ là khác nhau.

Đối với các mẫu có kết quả cấy máu dương tính lần một sẽ được tiến hành cấy lại với mẫu hồng cầu và huyết tương lưu. Nếu kết quả lần 2 vẫn là dương tính thì khẳng định mẫu đã bị nhiễm khuẩn và sẽ thông báo huỷ mẫu đến gia đình sản phụ. Đối với 03 mẫu trong nghiên cứu có kết quả dương tính đều được thực hiện định danh vi khuẩn để xác định nguồn lây nhiễm. Đối với nhóm có kết quả bất thường huyết sắc tố (bảng 5) chúng tôi đã tư vấn với gia đình về các nguy cơ em bé có thể mang gen bệnh tan máu bẩm sinh để gia đình chủ động thực hiện các xét nghiệm kiểm tra.

Theo kết quả tại bảng 6, sau quá trình xử lý và hạ nhiệt độ có 1194 mẫu đã được đưa vào lưu giữ. 14 gia đình xin huỷ mẫu với lý do: gia đình không muốn tiếp tục lưu vìn các lý do: điều kiện kinh tế, con họ đã tử vong, kết quả xét nghiệm HLA không hoà hợp với em bé có mong muốn được ghép tế bào gốc… Hiện tại, ngân hàng đang lưu giữ 1173 mẫu tế bào gốc máu dây rốn theo yêu cầu trong hệ thống bình chứa ni-tơ lỏng ở -196^oC. Trong số các mẫu Ngân hàng lưu giữ, đã có 4 mẫu được đưa ra sử dụng để ghép cho bệnh nhân beta thalassemia. Mẫu được sử dụng ghép có thời gian lưu ngắn nhất là sau khi thu thập 3 tháng, mẫu có thời gian lưu dài nhất trước khi được ghép là 2 năm. Kết quả đánh giá chất lượng của 4 mẫu sau khi rã đông ghép được thể hiện ở bảng 7, nhận thấy cả 4 mẫu đều đạt tiêu chuẩn về tỷ lệ sống sau rã đông theo khuyến cáo của AABB [5]. Việc thực hiện lưu máu dây rốn theo hình thức này đảm bảo cho các bệnh nhân này luôn có sẵn được nguồn ghép hòa hợp, giảm được chi phí tìm mua nguồn tế bào gốc từ ngân hàng cộng đồng.

V. KẾT LUẬN

Thực hiện nghiên cứu, kết quả hoạt động của ngân hàng máu dây rốn theo yêu cầu trong thời gian từ 2013 đến hết tháng 8/2020:

- Thu thập thành công 1246 trường hợp từ 1358 sản phụ đăng kí theo yêu cầu, chiếm tỷ lệ là 92,4%, thể tích máu thu thập được trung bình là 87,2 ± 28,2 ml.
- Tình hình xử lý và lưu giữ:

+ Thể tích trung bình của đơn vị tế bào gốc sau xử lý là 22,4 ± 0,7 ml; hiệu suất thu hồi tế bào có nhân trung bình là 85,3 ± 6,6%; số lượng tế bào CD34+ trung bình 149,5 ± 110,2 ($x10^5$) tế bào; số lượng tế bào có nhân trung bình 97,1 ± 42,4 ($x10^7$) tế bào;

+ Kết quả xét nghiệm: 100% âm tính với xét nghiệm sàng lọc các virus (HBsAg, HCV, HIV, Giang mai, CMV); 0,25% dương tính với xét nghiệm cấy máu; 4,8% có kết quả điện di huyết sắc tố bất thường.

+ Hiện tại, đã có 04 mẫu được sử dụng cho lâm sàng; đang lưu giữ 1173 mẫu tế bào gốc máu dây rốn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đặng Thị Thu Hằng, Trần Ngọc Quế, Nguyễn Anh Trí (2019),** Hiệu quả của quy trình thu thập và xử lý máu dây rốn cộng đồng tại Viện Huyết học-Truyền máu TW 2016-2017, Y học Việt Nam. 477, p171-8.
2. **Trần Ngọc Quế, Trần Văn Đạt, Lê Xuân Thịnh, et al. (2016**), Nghiên cứu một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả xử lý máu dây rốn tại Viện Huyết học – Truyền máu TW (2014-2016), Y học Việt Nam. 446, p.567-74.
3. **Minoko Takanashi, Aki Oba, Atsuko Ogawa, Miyuki Ito**, Yuko Kawahata and Kazunori Nakajima (2010), Red blood cell depletion of cord blood using an automated system - Evaluation of the AXP system, Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy. 56 (1), p. 62-7.
4. **NetCord (2015),** International standards for cord blood collection, banking, and release for administration accreditation manual, NetCord FACT. 6th Edition.
5. **Nicholas Greco and Lynn O'Donnell (2009),** Assessment of viability and apotosis in cellular therapy products. (Cellular therapy: Principles, Methods, and Regulation (Bethesda, MD: AABB, 2009). Chapter 47: 563-72.
6. **http://gopfp.gov.v**n/trang-tin-chi-tiet-so-lieu/-/chi-tiet/ty-so-gioi-tinh-theo-nhom-tuoi-2007-2017-9506-5.html.

ĐỊNH DANH KHÁNG THỂ KHÁNG HLA BẰNG SINH PHẨM GẮN KHÁNG NGUYÊN ĐƠN VỚI CÔNG NGHỆ LUMINEX

Phạm Lê Nhật Minh*,, Nguyễn Thị Thu Hoài**, Trần Thị Mỹ Duyên*, Trần Văn Bảo***

TÓM TẮT

Mục tiêu: Định danh kháng thể kháng HLA bằng sinh phẩm gắn kháng nguyên đơn với công nghệ Luminex tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy-Bệnh viện Chợ Rẫy.

Đối tượng: Gồm 75 bệnh nhân, bao gồm 70 người bị suy thận mãn giai đoạn cuối và 5 người bị các bệnh về tim mạch được xét nghiệm định kháng thể kháng HLA bằng sinh phẩm gắn kháng nguyên đơn với công nghệ Luminex tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy-Bệnh viện Chợ Rẫy TP.HCM từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2019.

Phương pháp: Mô tả cắt ngang. Định danh kháng thể kháng HLA trong huyết thanh của bệnh nhân bằng bộ sinh phẩm phát hiện kháng nguyên đơn lớp I và lớp II (LABScreen single antigen class I & II) của hãng One lambda-Mỹ. Tùy vào nồng độ kháng thể được phát hiện bằng đơn vị tính là giá trị cường độ huỳnh quang trung bình (MFI: Mean Fluorescence Intensity), kháng thể được chia làm 3 mức độ: Kháng thể mạnh (MFI ≥8000), kháng thể trung bình (2000≤ MFI<8000), kháng thể yếu (500≤ MFI<2000).

Kết quả: Trong 75 đối tượng tham gia nghiên cứu, 70 trường hợp (93,3%) có kết quả dương tính với kháng thể kháng HLA, trong đó: 23 trường hợp (32,9%) dương tính với kháng thể kháng HLA lớp I, 17 trường hợp (24,3%) dương tính với kháng thể kháng HLA lớp I&II và 30 trường hợp còn lại (42,8%) dương tính với kháng thể kháng HLA lớp II. Kháng thể kháng HLA lớp I được phát hiện nhiều hơn gần 50% so với lớp II. Kháng thể kháng HLA mức độ mạnh tập trung ở các kháng thể có tần xuất hiện diện cao như A2 (3,4%), B38 (3,4%), B39 (3,4%), Cw7 (1,7%), DQ2 (10%), DQ7 (5%), DQ8 (5%),DR7 (5%) và DR14 (5%). Kháng thể kháng HLA mức độ trung bình tập trung phần lớn ở các kháng thể A33 (2,3%), A68 (2,3%), B55 (2,7%), B61 (2,7%), Cw15 (1,6%), DP13 (3,4%), DQ4 (5,5%), DR8 (3,8%) and DR9 (3,8%). Kháng thể kháng HLA mức độ yếu thường gặp ở các kháng thể A33 (3,2%), A68 (3,2%), B63 (4,6%), Cw6 (3,5%), DP13 (3,2%), DQ4 (3,5%), DR8 (3,2%), DR13 (3,2%), DR51 (3.2%). Đặc biệt, qua nghiên cứu này, chúng tôi phát hiện một số kháng thể kháng HLA thường xuyên hiện diện ở cả 3 mức độ kháng thể như A68, Cw15, DP13, DP23, DQ2, DQ4, DR8 và DR13.

Kết luận: Định danh kháng thể kháng HLA bằng sinh phẩm kháng nguyên đơn với công nghệ Luminex có thể định danh chính xác kháng thể, nhờ vậy có thể xác định được kháng thể chuyên biệt ở người cho (DSA) và độ mạnh yếu của từng kháng thể. Đề xuất cần áp dụng bổ sung định danh HLA-C và HLA-DP vào trong hệ thống xét nghiệm định danh HLA giữa người cho và người nhận tạng trước ghép, nhằm có thể phát hiện kịp thời DSA thuộc những loại kháng thể này để từ đó giúp các nhà lâm sàng có sự theo dõi và điều trị thích hợp nhằm đảm bảo sự tồn tại lâu dài của mảnh ghép.

Từ khóa: Kháng thể kháng HLA; Sinh phẩm gắn kháng nguyên đơn; Kháng thể chuyên biệt ở người cho.

**Bệnh viện Chợ Rẫy*
***Trường đại học Quốc Tế*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Lê Nhật Minh
Email:stevenminh79@gmail.com
Ngày nhận bài: 10/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

SUMMARY

IDENTIFICATION OF ANTI-HLA ANTIBODIES BY LUMINEX SINGLE ANTIGEN BEAD TECHNOLOGY

Aims: In this study, we would like to evaluate the efficiency of the Luminex bead technology in detecting the anti-HLA antibodies in end stage renal diseases patients (ESRD) and cardiac disorder patients.

Objectives: In this study, 75 sensitive patients including 70 ESRDand 5 cardiac diseases patients during January, 2019 to December, 2019 were investigated for anti-HLA antibodies identification at Cho Ray Blood Transfusion Center (Cho Ray BTC), Cho Ray Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam.

Method: Cross-sectional descriptive. The single HLA antigen class I and II coated on the beads used from One Lambda Company. Based on the mean fluorescence intensity (MFI) of captured anti-HLA antibodies, there are 3 levels of antibodies: strong level(MFI≥8000), medium level (2000≤ MFI<8000) and weak level (500≤ MFI<2000).

Results: Among 75 participants, there were 70 patients (93.3%) recorded positive with anti-HLA antibodies and 5 patients (6.7%) negative. Among 70 patients positive with anti-HLA antibodies, there were 23 patients (32.9%) positive with anti-HLA antibodies class I, 17 patients (24.3%) positive with both anti-HLA antibodies class I &II and 30 patients (42.8%) positive with anti-HLA antibodies class II. Anti-HLA antibodies class I was presented with high frequency than anti-HLA antibodies class II. The strong level (≥8000 MFI) of anti-HLA antibodies was most commonly found for A2 (3.4%), B38 (3.4%), B39 (3.4%), Cw7 (1.7%), DQ2 (10%), DQ7 (5%), DQ8 (5%),DR7 (5%) and DR14 (5%). The medium level (2000≤ MFI<8000) of anti-HLA antibodies was found for A33 (2.3%), A68 (2.3%), B55 (2.7%), B61 (2.7%), Cw15 (1.6%), DP13 (3.4%), DQ4 (5.5%), DR8 (3.8%) and DR9 (3.8%). The weak level (500≤ MFI<2000) of anti-HLA antibodies was seen for A33 (3.2%), A68 (3.2%), B63 (4.6%), Cw6 (3.5%), DP13 (3.2%), DQ4 (3.5%), DR8 (3.2%), DR13 (3.2%) and DR51 (3.2%). Especially, we observed that some anti-HLA antibodies such as anti-A68, Cw15, DP13, DP23, DQ2, DQ4, DR8 and DR13 were presented at all three levels.

Conclusion: It is the first study in Vietnam providing anti-HLA antibodies characteristics of ESRD patients and cardiac diseases patients tested by Luminex beads technology with single HLA antigen class I and II coated on the beads. With this method, we can exactly identify the Donor Specific Antibody and the concentration of antibody in the patient's serum. Therefore, it is quite helpful for the clinicians using this test to diagnose and monitor the immunological sensitivity of patients, especially in case of following up the hyperacute or acute rejection reaction in early stage. Furthermore, based on the results of this study, anti-DP and C antibodies were common at all 3 levels. Hence, HLA-DP and HLA-C should be tested on HLA typing for potential organ recipients to prevent the HLA mismatching rates for pre-transplantation and prolong the graft survival for post-transplantation.

Key words: Anti-HLA antibodies; Single Bead Antigen; Donor Specific Antibody..

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, ghép thận được xem là một trong những giải pháp thay thếhiệu quả nhất trong điều trị bệnh suy thận mãn giai đoạn cuối. Giải pháp này được đánh giá mang lại chất lượng cuộc sống tốt nhất cho bệnh nhân so với các giải pháp thay thế khác. Tuy nhiên, để mảnh ghép tồn tại lâu dài trong cơ thể người nhận là việc không đơn giản, đặc biệt khi người cho và nhận thận không có sự hòa hợp cao vềkháng nguyên bạch cầu người (HLA) thì vẫn có nguy cơ thải ghép. HLA được chia làm 3 làm lớp: HLA lớp I, lớp II

và lớp III. Tuy nhiên, trong ghép tạng nói chung, người ta quan tâm đến HLA lớp I và lớp II. HLA lớp I gồm một số loci chính như HLA-A, B, C. Các kháng nguyên thuộc HLA lớp I đóng vai trò nhận dạng, quyết định tính đặc hiệu của tế bào lympho T khi tấn công các tế bào ung thư, tế bào khác alen cùng loài. Các kháng nguyên thuộc HLA lớp II đảm nhận nhiệm vụ kích thích gây hoạt hóa các đáp ứng của vật chủ nhằm thải bỏ mảnh ghép. HLA lớp II gồm một số loci chính như HLA-DR, DQ, DP [9].

Một trong các xét nghiệm quan trọng để theo dõi tình hình miễn dịch của bệnh nhân trước và sau ghép nhằm phát hiện kịp thời trước khi phản ứng thải ghép xảy ra, chính là xét nghiệm kháng thể kháng bạch cầu người ở người nhận. Xét nghiệm kháng thể kháng HLA bằng sinh phẩm kháng nguyên đơn (SA: Single antigen) với công nghệ Luminex được thiết kế dựa theo nguyên tác mỗi một hạt bead được gắn một hoặc hai loại kháng nguyên bạch cầu người, giúp định danh chính xác loại kháng thể tương ứng trong huyết thanh của bệnh nhân, có thể phát hiện DSA và đồng thời xác định được giá trị cường độ huỳnh quang trung bình (MFI: Mean Fluorescence Intensity) của từng kháng thể, để từ đó giúp phân biệt kháng thể mức độ mạnh, trung bình và yếu.

Tại Việt Nam, vẫn còn rất ít các phòng xét nghiệm áp dụng sinh phẩm SA để định danh kháng thể kháng HLA, do vậy nên việc xét nghiệm kháng thể kháng HLA vẫn còn nhiều hạn chế, đặc biệt chưa định danh được DSA và cũng chưa cho biết được độ mạnh yếu của kháng thể. Bệnh viện Chợ Rẫy là một trong những nơi áp dụng đầu tiên loại sinh phẩm SA này nhằm gia tăng độ nhạy và độ đặc hiệu trong xét nghiệm định danh kháng thể kháng HLA.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

75 bệnh nhân, bao gồm 70 người bị suy thận mãn giai đoạn cuối không phân biệt đã được ghép hay chưa ghép thậnvà 5 người bị các bệnh về tim mạch được xét nghiệm định kháng thể kháng HLA bằng sinh phẩm kháng nguyên đơn với công nghệ Luminex tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy-Bệnh viện Chợ Rẫy TP.HCMtừ tháng 01/2019 đến tháng 12/2019.

2.2 Vật liệu và thuốc thử

Mẫu thử: 03ml huyết thanh của bệnh nhân.

Bộ sinh phẩm định danh kháng thể kháng HLA bằng kháng nguyên đơn lớp I và II của Onelambda (LABScreen Single Antigen class I&II).Trong bộ sinh phẩm dùng để phát hiện kháng thể kháng HLA lớp I sẽ bao gồm các hạt beads gắn 100 loại kháng nguyên (mỗi hạt bead được gắn một hoặc hai kháng nguyên riêng biệt) của các loci thuộc HLA lớp I, bao gồm HLA-A; HLA-B; HLA-C. Tương tự, trong bộ sinh phẩm dùng để phát hiện kháng thể kháng HLA lớp II bao gồm các hạt beads gắn 100 loại kháng nguyên riêng biệt của các loci thuộc HLA lớp II, bao gồm HLA-DRB1;HLA-DR3,4,5;HLA-DQA1, HLA-DQB1; HLA-DPA1; HLA-DPB1. Phần mềm HLA Fusion 3.0 và hệ thống LABScan 3D được sử dụng để thực hiện và phân tích kết quả.

2.3 Phương pháp nghiên cứu. Mô tả cắt ngang.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

3.1.1 Đặc điểm về giới tính

Bảng 1: *Đặc điểm về giới tính*

Stt	Giới tính	Số lượng	%
1	Nam	34	45,3
2	Nữ	41	54,7
	Tổng cộng	**75**	**100**

Nhận xét: Tỷ lệ nam và nữ tham gia nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.1.2 Đặc điểm về độ tuổi

Bảng 2: *Đặc điểm về độ tuổi*

Stt	Độ tuổi	Số lượng	%
1	18-30	14	18,7
2	31-40	30	40,0
3	41-50	20	26,7
4	51-60	6	8,0
5	>60	5	6,7
	Tổng cộng	**75**	**100**

Nhận xét: Đối tượng nghiên cứu tập trung ở độ tuổi từ 31 đến 40 (40%).

3.2 Kết quả nghiên cứu

3.2.1 Kết quả xác định kháng thể kháng HLA của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3: *Kết quả xác định kháng thể kháng HLA*

STT	Kết quả xác định kháng thể kháng HLA	Số ca	%
1	Âm tính	5	6,7
2	Dương Tính	70	93,3
	Tổng cộng	**75**	**100**

Nhận xét: Tỷ lệ ca có kết quả Dương tính chiếm đa số (93,3%).

3.2.2 Kháng thể kháng HLA lớp I

A. Kháng thể loại Mạnh

Bảng 4: *Kết quả kháng thể kháng HLA lớp I loại mạnh*

STT	K.Thể	T.Suất	%	STT	K.Thể	T.Suất	%	STT	K.Thể	T.Suất	%
1	A11	2	1,1	**22**	B41	5	2,8	**43**	B64	3	1,7
2	A2	6	3,4	**23**	B42	4	2,3	**44**	B65	1	0,6
3	A23	2	1,1	**24**	B44	4	2,3	**45**	B67	5	2,8
4	A24	2	1,1	**25**	B45	4	2,3	**46**	B7	4	2,3
5	A25	3	1,7	**26**	B47	2	1,1	**47**	B71	3	1,7
6	A3	1	0,6	**27**	B48	4	2,3	**48**	B72	2	1,1
7	A30	1	0,6	**28**	B49	3	1,7	**49**	B73	1	0,6

8	A31	1	0,6	**29**	B50	3	1,7	**50**	B75	2	1,1
9	A32	3	1,7	**30**	B51	3	1,7	**51**	B76	3	1,7
10	A33	1	0,6	**31**	B52	3	1,7	**52**	B77	3	1,7
11	A34	2	1,1	**32**	B53	3	1,7	**53**	B78	2	1,1
12	A68	4	2,3	**33**	B54	3	1,7	**54**	B8	3	1,7
13	A69	3	1,7	**34**	B55	4	2,3	**55**	B81	3	1,7
14	A74	1	0,6	**35**	B56	3	1,7	**56**	B82	1	0,6
15	B13	3	1,7	**36**	B57	5	2,8	**57**	CW1	1	0,6
16	B18	2	1,1	**37**	B58	4	2,3	**58**	CW15	1	0,6
17	B27	4	2,3	**38**	B59	4	2,3	**59**	CW17	1	0,6
18	B35	2	1,1	**39**	B60	3	1,7	**60**	CW7	3	1,7
19	B37	5	2,8	**40**	B61	3	1,7	**61**	CW8	1	0,6
20	B38	6	3,4	**41**	B62	2	1,1				
21	B39	6	3,4	**42**	B63	4	2,3				

Nhận xét: Các kháng thể kháng HLA lớp I loại mạnh như A2 (3,4%), A68 (2,3%), B38 (3,4%), B39 (3,4%), Cw7 (1,7%) chiếm tỷ lệ cao.

B. Kháng thể loại Trung Bình

Bảng 5: *Kết quả kháng thể kháng HLA lớp I loại Trung bình*

STT	K.Thể	T.Suất	%	STT	K.Thể	T.Suất	%	STT	K.Thể	T.Suất	%
1	A1	1	0,2	**27**	B41	8	1,8	**53**	B71	10	2,3
2	A11	2	0,5	**28**	B42	10	2,3	**54**	B72	8	1,8
3	A2	6	1,4	**29**	B44	4	0,9	**55**	B73	8	1,8
4	A23	3	0,7	**30**	B45	11	2,5	**56**	B75	8	1,8
5	A24	4	0,9	**31**	B46	3	0,7	**57**	B76	9	2,1
6	A25	3	0,7	**32**	B47	2	0,5	**58**	B77	2	0,5
7	A26	6	1,4	**33**	B48	7	1,6	**59**	B78	7	1,6
8	A29	7	1,6	**34**	B49	8	1,8	**60**	B8	8	1,8
9	A30	1	0,2	**35**	B50	11	2,5	**61**	B81	8	1,8
10	A31	3	0,7	**36**	B51	5	1,1	**62**	B82	10	2,3
11	A32	3	0,7	**37**	B52	3	0,7	**63**	CW1	2	0,5
12	A33	10	2,3	**38**	B53	2	0,5	**64**	CW10	2	0,5
13	A34	6	1,4	**39**	B54	9	2,1	**65**	CW12	4	0,9
14	A43	4	0,9	**40**	B55	12	2,7	**66**	CW14	2	0,5
15	A66	7	1,6	**41**	B56	7	1,6	**67**	CW15	7	1,6
16	A68	10	2,3	**42**	B57	2	0,5	**68**	CW16	1	0,2
17	A69	9	2,1	**43**	B58	4	0,9	**69**	CW17	3	0,7

18	A74	3	0,7	**44**	B59	6	1,4	**70**	CW18	4	0,9
19	A80	1	0,2	**45**	B60	11	2,5	**71**	CW2	3	0,7
20	B13	9	2,1	**46**	B61	12	2,7	**72**	CW4	2	0,5
21	B18	7	1,6	**47**	B62	7	1,6	**73**	CW5	3	0,7
22	B27	11	2,5	**48**	B63	5	1,1	**74**	CW6	4	0,9
23	B35	6	1,4	**49**	B64	6	1,4	**75**	CW7	5	1,1
24	B37	6	1,4	**50**	B65	5	1,1	**76**	CW8	1	0,2
25	B38	5	1,1	**51**	B67	8	1,8	**77**	CW9	1	0,2
26	B39	6	1,4	**52**	B7	8	1,8				

Nhận xét: Các kháng thể kháng HLA lớp I loại Trung bình như A33 (2,3%), A68 (2,3%), B55 (2,7%), B61 (2,7%), Cw15 (1,6%) chiếm tỷ lệ cao.

C. Kháng thể loại Yếu

Bảng 6: *Kết quả kháng thể kháng HLA lớp I loại yếu*

STT	K.Thể	T.Suất	%	STT	K.Thể	T.Suất	%	STT	K.Thể	T.Suất	%
1	A1	1	0,3	**25**	B44	6	1,7	**49**	B72	2	0,6
2	A2	3	0,9	**26**	B45	1	0,3	**50**	B73	11	3,2
3	A23	2	0,6	**27**	B46	3	0,9	**51**	B75	6	1,7
4	A24	3	0,9	**28**	B47	4	1,2	**52**	B76	4	1,2
5	A25	1	0,3	**29**	B48	5	1,4	**53**	B77	3	0,9
6	A26	10	2,9	**30**	B49	1	0,3	**54**	B78	2	0,6
7	A29	9	2,6	**31**	B50	2	0,6	**55**	B8	4	1,2
8	A30	1	0,3	**32**	B51	2	0,6	**56**	B81	1	0,3
9	A31	3	0,9	**33**	B52	2	0,6	**57**	B82	4	1,2
10	A33	11	3,2	**34**	B53	2	0,6	**58**	CW1	4	1,2
11	A34	1	0,3	**35**	B54	4	1,2	**59**	CW10	9	2,6
12	A43	7	2,0	**36**	B55	14	4,0	**60**	CW12	2	0,6
13	A66	8	2,3	**37**	B56	3	0,9	**61**	CW14	8	2,3
14	A68	11	3,2	**38**	B57	3	0,9	**62**	CW15	2	0,6
15	A69	6	1,7	**39**	B58	3	0,9	**63**	CW16	5	1,4
16	A80	2	0,6	**40**	B59	3	0,9	**64**	CW17	2	0,6
17	B13	6	1,7	**41**	B60	4	1,2	**65**	CW18	6	1,7
18	B18	5	1,4	**42**	B61	13	3,8	**66**	CW2	10	2,9
19	B27	1	0,3	**43**	B62	3	0,9	**67**	CW4	7	2,0
20	B35	3	0,9	**44**	B63	16	4,6	**68**	CW5	7	2,0
21	B37	15	4,3	**45**	B64	3	0,9	**69**	CW6	12	3,5
22	B38	2	0,6	**46**	B65	2	0,6	**70**	CW7	10	2,9

23	B39	1	0,3	**47**	B67	2	0,6	**71**	CW8	2	0,6
24	B41	3	0,9	**48**	B71	2	0,6	**72**	CW9	5	1,4

Nhận xét: Các kháng thể kháng HLA lớp I loại yếu như A33 (3,2%), A68 (3,2%), B37 (4,3%), B63 (4,6%), Cw6 (3,5%) chiếm tỷ lệ cao.

3.2.2 Kháng thể kháng HLA lớp II

A. Kháng thể loại Mạnh

Bảng 7: *Kết quả kháng thể kháng HLA lớp II loại mạnh*

STT	K.Thể	T.Suất	%	STT	K.Thể	T.Suất	%	STT	K.Thể	T.Suất	%
1	DP10	1	2,5	**12**	DQ2	4	10,0	**23**	DR13	1	2,5
2	DP14	1	2,5	**13**	DQ4	1	2,5	**24**	DR14	2	5,0
3	DP17	1	2,5	**14**	DQ5	1	2,5	**25**	DR17	1	2,5
4	DP18	1	2,5	**15**	DQ6	1	2,5	**26**	DR18	1	2,5
5	DP2	1	2,5	**16**	DQ7	2	5,0	**27**	DR51	1	2,5
6	DP20	1	2,5	**17**	DQ8	2	5,0	**28**	DR52	1	2,5
7	DP28	1	2,5	**18**	DQ9	1	2,5	**29**	DR53	1	2,5
8	DP3	1	2,5	**19**	DR1	1	2,5	**30**	DR7	2	5,0
9	DP4	1	2,5	**20**	DR103	1	2,5	**31**	DR8	1	2.5
10	DP6	1	2,5	**21**	DR11	1	2,5	**32**	DR9	2	5,0
11	DP9	1	2,5	**22**	DR12	1	2,5				

Nhận xét: Các kháng thể kháng HLA lớp II loại mạnh như DQ2 (10%), DQ7 (5,0%), DQ8 (5,0%), DR7 (5,0%), DR9 (5,0%), DR14 (5,0%) chiếm tỷ lệ cao.

B. Kháng thể loại Trung Bình

Bảng 8: *Kết quả kháng thể kháng HLA lớp II loại Trung bình*

STT	K.Thể	T.Suất	%	STT	K.Thể	T.Suất	%	STT	K.Thể	T.Suất	%
1	DP1	7	3,0	**16**	DP5	6	2,6	**31**	DR13	7	3,0
2	DP10	5	2,1	**17**	DP6	5	2,1	**32**	DR14	6	2,6
3	DP11	7	3,0	**18**	DP9	5	2,1	**33**	DR15	6	2,6
4	DP13	8	3,4	**19**	DQ2	8	3,4	**34**	DR16	5	2,1
5	DP14	2	0,9	**20**	DQ4	13	5,5	**35**	DR17	6	2,6
6	DP15	5	2,1	**21**	DQ5	4	1,7	**36**	DR18	5	2,1
7	DP17	4	1,7	**22**	DQ6	4	1,7	**37**	DR4	6	2,6
8	DP18	4	1,7	**23**	DQ7	9	3,8	**38**	DR51	7	3,0
9	DP19	7	3,0	**24**	DQ8	6	2,6	**39**	DR52	3	1,3
10	DP2	2	0,9	**25**	DQ9	6	2,6	**40**	DR53	5	2,1
11	DP20	3	1,3	**26**	DR1	4	1,7	**41**	DR7	7	3,0
12	DP23	2	0,9	**27**	DR10	8	3,4	**42**	DR8	9	3,8

13	DP28	3	1,3	**28**	DR103	5	2,1	**43**	DR9	9	3,8
14	DP3	2	0,9	**29**	DR11	5	2,1				
15	DP4	2	0,9	**30**	DR12	3	1,3				

Nhận xét: Các kháng thể kháng HLA lớp II loại Trung bình như DP11 (3,0%), DP13 (3,4%), DQ4 (5,5%), DQ7 (3,8%), DR8 (3,8%), DR9 (3,8%) chiếm tỷ lệ cao.

C. Kháng thể loại Yếu

Bảng 9: *Kết quả kháng thể kháng HLA lớp II loại yếu*

STT	K.Thể	T.Suất	%	STT	K.Thể	T.Suất	%	STT	K.Thể	T.Suất	%
1	DP1	10	2,5	**16**	DP5	9	2,2	**31**	DR13	13	3,2
2	DP10	7	1,7	**17**	DP6	7	1,7	**32**	DR14	12	3,0
3	DP11	11	2,7	**18**	DP9	8	2,0	**33**	DR15	11	2,7
4	DP13	13	3,2	**19**	DQ2	9	2,2	**34**	DR16	9	2,2
5	DP14	8	2,0	**20**	DQ4	14	3,5	**35**	DR17	9	2,2
6	DP15	10	2,5	**21**	DQ5	6	1,5	**36**	DR18	10	2,5
7	DP17	7	1,7	**22**	DQ6	9	2,2	**37**	DR4	8	2,0
8	DP18	6	1,5	**23**	DQ7	10	2,5	**38**	DR51	13	3,2
9	DP19	10	2,5	**24**	DQ8	9	2,2	**39**	DR53	11	2,7
10	DP2	8	2,0	**25**	DQ9	10	2,5	**40**	DR7	7	1,7
11	DP20	8	2,0	**26**	DR1	8	2,0	**41**	DR8	13	3,2
12	DP23	11	2,7	**27**	DR10	9	2,2	**42**	DR9	11	2,7
13	DP28	9	2,2	**28**	DR103	8	2,0	**43**	DR53	11	2,7
14	DP3	7	1,7	**29**	DR11	10	2,5				
15	DP4	7	1,7	**30**	DR12	7	1,7				

Nhận xét: Các kháng thể kháng HLA lớp II loại yếu như DP11 (2,7%) , DP13 (3,2%), DP23 (2,7%), DQ4 (3,5%), DQ7 (2,5%), DQ9 (2,5%), DR8 (3,2%), DR13 (3,2%), DR51 (3,2%) chiếm ưu thế.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Trong 75bệnh nhân tham gia nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính giữa nam và nữ. Độ tuổi của đối tượng nghiên cứu tập trung từ 31-40 tuổi.

4.2 Kết quả nghiên cứu

4.2.1 Kết quả của đối tượng nghiên cứu

Trong 75 đối tượng tham gia nghiên cứu, 70 trường hợp có kết quả dương tính, trong đó: 23 ca dương tính với kháng thể kháng HLA lớp I, 17 ca dương tính với kháng thể kháng HLA lớp I&II và 30 ca dương tính với kháng thể kháng HLA lớp II.

Tùy vào nồng độ kháng thể được phát hiện trong huyết thanh bằng đơn vị tính là giá trị cường độ huỳnh quang trung bình (MFI: Mean Fluorescence Intensity), kháng thể được chia làm 3 mức độ: Kháng thể mạnh (MFI ≥8000), kháng thể trung bình

(2000≤ MFI<8000), kháng thể yếu (500≤ MFI<2000).

4.2.2 Kết quả dương tính với kháng thể kháng HLA lớp I

Có 61 lượt kháng thể kháng HLA lớp I mức độ mạnh được chúng tôi phát hiện, trong đó ghi nhận các kháng thể có tần suất hiện diện cao như A2 (3,4%), A68 (2,3%), B38 (3,4%), B39 (3,4%), Cw7 (1,7%).Đồng thời, các kháng thể A3, A30, A31, A33, A74, B65, B73, B82, Cw1, Cw8, Cw15, Cw17 được ghi nhận hiện diện với tần suất rất thấp (0,6%).

Kháng thể kháng HLA lớp I mức độ trung bình được tìm thấy với 77lượt kháng thể. Các kháng thể hiện diện với tần suất cao được ghi nhận: A33 (2,3%), A68 (2,3%), B55 (2,7%), B61 (2,7%), Cw15 (1,6%). Ngoài ra, chúng tôi cũng ghi nhận các kháng thể xuất hiện với tần suất rất thấp (0,2%) như A1, A30, A80, Cw8, Cw9, Cw16.

Các kháng thể kháng HLA mức độ yếu được ghi nhận với 72 lượt kháng thể, trong đó, các kháng thể A33 (3,2%), A68 (3,2%), B37 (4,3%), B63 (4,6%), Cw6 (3,5%) chiếm đa số về tần suất hiện diện. Ngược lại, các kháng thể kháng HLA-A1, A25, A30, A34, B27, B39, B45, B49, B81 lại được phát hiện rất thấp với tần suất hiện diện 0,3%.

Theo tác giả Min Ling và cộng sự ghi nhận trong một nghiên cứu trên 1049 người chờ nhận tạng nhạy cảm về miễn dịch, kháng thể kháng HLA-Cw được phát hiện với tỷ lệ 56%. Trong ba yếu tố liên quan đến sự xuất hiện kháng thể kháng HLA là người đã từng được ghép tạng trước đó, phụ nữ mang thai nhiều lần và người có lịch sử truyền máu nhiều lần thì yếu tố người từng được ghép tạng và người mang thai nhiều lần được ghi nhận đa số đều có sự xuất hiện của kháng thể kháng HLA. Trong đó ghi nhận, 8 bệnh nhân có sự xuất hiện của DSA thuộc kháng thể kháng HLA-Cw [7]. Tác giả Aubert O cùng cộng sự trong một nghiên cứu được công bố vào năm 2014 với 608 bệnh nhân đã ghép thận, nhận định rằng kháng thể kháng HLA-Cw chuyên biệt ở người cho được phát hiện trong huyết thanh với cường độ mạnh là một trong các nguyên nhân gây ra hiện tượng thải ghép qua trung gian kháng thể [2]. Theo y văn, kháng thể kháng HLA lớp I thường liên quan và xuất hiện ở bệnh nhân nữ, người mang thai nhiều lần và người được truyền máu nhiều lần [1] [6].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy kháng thể kháng HLA-A68, Cw15 hiện diện ở cả 3 mức độ kháng thể mạnh-trung bình và yếu. Đặc biệt ghi nhận, các kháng thể kháng HLA thuộc locus Cw xuất hiện ở cả 3 mức độ kháng thể từ mạnh đến yếu. Điều này có ý nghĩa quan trọng vì hiện nay trong ghép tạng đặc, điển hình là ghép thận, các bác sĩ lâm sàng chỉ tập trung vào các loci HLA-A, B và DR khi ra các chỉ định xét nghiệm HLA của người cho và người chờ nhận thận. Locus HLA-C dường như vẫn chưa được quan tâm đúng mức. Do vậy, với kết quả nghiên cứu nêu trên, chúng tôi nghĩ rằng cần phải thực hiện xét nghiệm HLA-C cho cả đối tượng người cho và chờ nhận thận, vì nếu không rất dễ bỏ sót các trường hợp DSA, nguy cơ thải ghép qua trung gian kháng thể.

4.2.3 Kết quả dương tính với kháng thể kháng HLA lớp II

Qua nghiên cứu, chúng tôi phát hiện được 118 lượt kháng thể kháng HLA lớp II, thấp hơn gần 50% so với sự hiện diện của kháng thể kháng HLA lớp I trong các mẫu thử.

Có 32 lượt kháng thể kháng HLA lớp II mức độ mạnh được tìm thấy qua nghiên cứu,trong đó ghi nhận các kháng thể kháng

HLA-DQ2 (10%), DQ7 (5%), DQ8 (5%), DR7 (5%), DR9 (5%), DR14 (5%) hiện diện chiếm tỷ lệ cao, so với với 26 lượt kháng thể khác chiếm tỷ lệ thấp (2,5%).

Nghiên cứu ghi nhận 43 lượt kháng thể kháng HLA lớp II mức độ trung bình. Các kháng thể kháng HLA có tần suất hiện diện cao được ghi nhận như DP11 (3,0%), DP13 (3,4%), DQ4 (5,5%), DQ7 (3,8%), DR8 (3,8%), DR9 (3,8%). Ngoài ra, chúng tôi cũng ghi nhận thêm một số kháng thể kháng HLA có tỷ lệ hiện diện rất thấp như DP2 (0,9%), DP3 (0,9%), DP4 (0,9%), DP14 (0,9%).

Kháng thể kháng HLA lớp II mức độ yếu được ghi nhận trong nghiên cứu là 43 lượt kháng thể. Các kháng thể kháng HLA hiện diện với tần suất cao được ghi nhận: DP11 (2,7%) , DP13 (3,2%), DP23 (2,7%), DQ4 (3,5%), DQ7 (2,5%), DQ9 (2,5%), DR8 (3,2%), DR13 (3,2%), DR51 (3,2%).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy kháng thể kháng HLA-DP13, DP23, DQ2, DQ4, DR8 and DR13 hiện diện ở cả 3 mức độ kháng thể mạnh-trung bình và yếu. Đặc biệt, kháng thể kháng HLA-DP xuất hiện khá nhiều trong nghiên cứu cho thấy tầm quan trọng của loại kháng thể này cần được quan tâm nhiều hơn. Trong ghép tạng, đặc biệt là ghép thận và ghép tim, việc định danh HLA-DP không được thực hiện tại Việt Nam do chưa có nhiều tài liệu đề cập đến tầm quan trọng của locus này trong việc thải ghép, do vậy cũng giống như HLA-Cw, HLA-DP chưa được chú ý đến. Tuy nhiên, qua nghiên cứu này, chúng tôi đã phát hiện kháng thể kháng HLA-DP xuất hiện ở cả 3 mức độ kháng thể, vì vậy có thể nói rằng loại kháng thể này cũng cần được theo dõi và phát hiện để xử trí kịp thời nếu có sự hiện hiện của DSA thuộc kháng thểkháng HLA-DP, nhằm tránh phản ứng thải ghép có thể xảy ra gây tổn hại mảnh ghép và mạng sống của người nhận tạng. Theo tác giả Jianxin Qiu cùng cộng sự, kháng thể kháng HLA-DP có sự khác biệt so với các kháng thể khác, theo kết quả nghiên cứu trên 323 bệnh nhân bị suy thận và thải ghép thận,tác giả ghi nhận 5,1% kháng thể kháng HLA-DP hiện diện trong huyết thanh của 138 bệnh nhân suy thận và hiện diện 19,5% trong huyết thanh của 185 bệnh nhân bị thải ghép. Ngoài ra, người ta còn lưu ý rằng sự hiện diện của kháng thể kháng HLA-DP sẽ tăng đến 42,9% nếu có sự hiện diện của kháng thể kháng HLA-DR và tăng lên 63% nếu kháng thể kháng HLA-DQ cùng xuất hiện trong nhóm bệnh nhân bị suy thận và thải ghép thận. Hơn nữa, nhóm tác giả này còn nhận định, kháng thể kháng HLA-DP được tìm thấy với tần suất cao hơn ở nhóm bệnh nhân thải ghép thận [4].

Tác giả Jolly EC và cộng sự trong một nghiên cứu về kháng thể kháng HLA-DP ở hai trường hợp điển hình không hòa hợp về HLA-DP giữa người cho và người nhận trước khi ghép thận, đã kết luận sự xuất hiện của kháng thể kháng HLA-DP chuyên biệt ở người cho chính là nguy cơ dẫn đến hiện tượng thải ghép cấp và mạn qua trung gian kháng thể ở người nhận thận [5].

Theo y văn, kháng thể kháng HLA lớp II thường có liên quan đến sự suy giảm chức năng của mảnh ghép. Vì vậy, sự hiện diện của kháng thể này trong huyết thanh của bệnh nhân trước và đặc biệt sau khi ghép là dấu hiệu tiên lượng cho mất mảnh ghép [3] [9]. Hiện nay, xét nghiệm kháng thể kháng HLA là một chỉ định xét nghiệm thường quy cho người chờ nhận thận trước khi được ghép thận. Ngoài ra, xét nghiệm kháng thể kháng HLA còn được xem là một trong

những xét nghiệm quan trọng và có tính quyết định đối với việc dự báo kết quả đọ chéo (virtual crossmatch), đồng thời ngăn ngừa phản ứng thải ghép do bất đồng miễn dịch khi ghép tạng [8].

V. KẾT LUẬN

Trong 75 người tham gia nghiên cứu, độ tuổi tập trung cao từ 31-40 tuổi, tỷ lệ khác biệt về giới tính không có ý nghĩa thống kê. Có 70 trường hợp (93,3%) có kết quả dương tính với kháng thể kháng HLA. Kháng thể kháng HLA lớp I được phát hiện nhiều hơn gần 50% so với kháng thể kháng HLA lớp II. Một số kháng thể kháng HLA được phát hiện thường xuyên hiện diện ở cả 3 mức độ kháng thể (mạnh-trung bình-yếu) là A68, Cw15, DP13, DP23, DQ2, DQ4, DR8 và DR13.Vì vậy qua nghiên cứu này, chúng tôi đề xuất cần định danh thêm loci HLA-C và HLA-DP của người cho, người nhận tạng tại Việt Nam./.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **A. A. Zachary, D. Kopchaliiska, A. M. Jackson, and M. S.Leffell (2010).** Immunogenetics and immunology in transplantation. Immunologic Research, 2010; 47(1-3): 232–239.
2. **Aubert O, Bories MC, Suberbielle C, et al.** Risk of antibodymediated rejection in kidney transplant recipients with anti HLA-C donor-specific antibodies. Am J Transplant. 2014;14(6):1439-1445
3. **E. F. Campos ´, H. Tedesco-Silvaa, P. G., Machadoa, M. Francob, J.** O. Medina-Pestanaaand M. Gerbase-DeLimac. Post-Transplant Anti-HLA Class II Antibodies as Risk Factor for Late Kidney Allograft Failure. American Journal of Transplantation 2006; 6: 2316–2320.
4. **Jianxin Qiu, Junchao Cai, Paul I. Terasaki, Nadim El-Awar and Jar-how Lee (2005).** Detection of Antibodies to HLA-DP in Renal Transplant Recipients Using Single Antigen Beads. Transplantation 2005; 80: 1511-1513.
5. **Jolly EC, Key T, Rasheed H, et al.** Preformed donor HLA-DP specific antibodies mediate acute and chronic antibodymediated rejection following renal transplantation. Am J Transplant. 2012;12(10):2845-2848.
6. **L. Rees and J. J. Kim (2015).** HLA sensitisation: can it be prevented?. Pediatric Nephrology 2015; 30(4); 577–587.
7. **MinLing, KwakuMarfo, PeterMasiakos, Aws Aljanabi, Joel Lindower, DanielGlicklich, Graciela deBoccardo**, StuartGreenstein, JavierChapochnick-Friedmann, LiiseKayler, MilanKinkhawala, EnverAkalin. Pretransplant anti-HLA-Cw and anti-HLA-DP antibodies in sensitized patients.Human Immunology 2012; 73: 879-883.
8. **P. Ferraria, S. Fidler, J. Wrightf, C.Woodroffe,, P. Slater, A. Van Althuis-Jones, R. Holdsworth and F. T. Christiansen (2011).** Virtual Crossmatch Approach to Maximize Matching in Paired Kidney Donation. American Journal of Transplantation 2011; 11: 272–278.
9. **Vũ Dương Quý, Phạm Mạnh Hùng (2014).** Miễn dịch ghép. Miễn dịch học.Nhà xuất bản y học. Trang 277-290.

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG MÔ HÌNH DƯỢC ĐỘNG HỌC QUẦN THỂ CỦA CYCLOSPORIN TRÊN BỆNH NHÂN GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOÀI

Nguyễn Duy Tân[1], Vũ Thị Hương[1], Võ Thị Thanh Bình[1], Lê Thị Hồng Anh[1], Bạch Quốc Khánh[1], Nguyễn Hoàng Anh[2], Vũ Đình Hòa[2], Trần Linh Giang[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xây dựng mô hình dược động học quần thể của ciclosporin đường truyền tĩnh mạch trên bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. **Phương pháp nghiên cứu:** Bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được định lượng CsA mỗi tuần tại 3 thời điểm ngay trước khi truyền (C_0), sau truyền xong 30 phút ($C_{4,5}$) và sau truyền xong 4 giờ (C_8). Kết quả định lượng được sử dụng để xây dựng mô hình dược động học quần thể của CsA bằng phần mềm Monolix. Các yếu tố đặc điểm bệnh nhân, thuốc dùng kèm, số ngày sau ghép được sử dụng để đánh giá ảnh hưởng đến các thông số của mô hình. Mô hình cuối cùng được thẩm định nội bằng biểu đồ GOF, biểu đồ NDPE và biểu đồ VPC. **Kết quả:** thu được 66 mẫu định lượng từ 9 bệnh nhân được sử dụng để xây dựng mô hình dược động học 1 ngăn với thể tích phân bố (Vd) 155 L (RSE 15,3%; dao động giữa các cá thể 10,2%) và độ thanh thải (CL) 26,7 L/h (RSE 11,3%; dao dộng giữa các cá thể 19,8%). Số ngày sau ghép được xác định có ảnh hưởng đến CL của CsA. Kết quả thẩm định cho thấy mô hình hiệu quả và ổn định.

***Từ khóa*:** CsA, dược động học quần thể, ghép tế bào gốc đồng loài.

SUMMARY

DEVELOPING POPULATION PHARMACOKINETICS MODEL OF CICLOSPORIN IN ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Purpose: The objective of the study is to develop a population pharmacokinetic model of CsA for allogeneic hematopoietic stem cell transplant (allo- HSCT) patients in the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Methods:** selected patients were routinely monitored for CsA concentration at 3 points: before dosing, 0.5 hours and 4 hours after finished transfusion. CsA concentration was used to develop a population pharmacokinetic model by Monolix software. The influences of demographic variables, medication coadministration and number of days after transplant on the individual estimates of clearance and apparent volume of distribution were tested. The final model was internally validated using GOF, NDPE and VPC diagram. **Results:** 66 concentrations from 9 patients were used to develop one-compartment pharmacokinetic model, the volume of distribution was 155 L (RSE 15.3% with an inter-individual variability of 10.2%) and clearance was 26.7 L/h (RSE 11.3% with an inter-individual variability of 19.8%). Number of days after transplant was identified to be CL influencing factor. The population model was

[1]*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*
[2]*Đại học Dược Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Duy Tân
Email: tandkh58@gmail.com
Ngày nhận bài: 24/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 28/8/2020
Ngày duyệt bài: 01/10/2020

validated by internal approaches and was demonstrated to be effective and stable.

***Keywords*:** CsA, population pharmacokinetic, allo-HSCT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc đồng loài là phương pháp điều trị triển vọng, đem lại cơ hội khỏi bệnh cho các bệnh nhân mắc bệnh lý huyết học. Tuy nhiên, bệnh nhân sau ghép tế bào gốc có nguy cơ cao gặp các phản ứng miễn dịch ghép chống chủ cấp (GVHD), tỷ lệ phụ thuộc vào phương pháp ghép [1]. Mặc dù chưa có tiêu chuẩn thống nhất, ciclosporin (CsA) phối hợp với methotrexat vẫn thường được sử dụng làm phác đồ dự phòng GVHD tại đa số các trung tâm ghép tế bào gốc [2].Việc sử dụng CsA trong phác đồ thuốc ức chế miễn dịch sau ghép có vai trò làm giảm nguy cơ ghép chống chủ và tử vong sau ghép [3].

Tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, CsA là lựa chọn đầu tay trong dự phòng ghép chống chủ ở bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài. Tuy nhiên, CsA có đặc tính dược động học rất phức tạp, khó dự đoán với cửa sổ điều trị hẹp, do đó cần hiệu chỉnh liều thuốc theo từng bệnh nhân nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị và giảm thiểu độc tính của thuốc, trong đó có độc tính trên thận. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, phương pháp dược động học quần thể sẽ giúp ước tính chính xác các thông số dược động học quần thể và cá thể, mức độ dao động của thông số này giữa các bệnh nhân cũng như lý giải sự dao động này thông qua phân tích các yếu tố ảnh hưởng trên quần thể bệnh nhân thực tế được sử dụng thuốc [4]. Trong bối cảnh đó, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu "Phân tích dược động học quần thể của CsA đường tĩnh mạch trên bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài tại Viện Huyết học và Truyền máu Trung Ương".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được tiến hành ghép tế bào gốc đồng loài được chỉ định CsA trong phác đồ dự phòng ghép chống chủ tại khoa Ghép tế bào gốc, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương trong thời gian từ tháng 1/9/2018 đến 30/4/2019. Loại trừ các bệnh nhân dưới 18 tuổi và các bệnh nhân tiên lượng nặng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu có can thiệp, dữ liệu về liều dùng và nồng độ CsA được lấy trực tiếp trong quá trình theo dõi bệnh nhân, các thông tin khác bao gồm thông tin hành chính, kết quả xét nghiệm, diễn biến lâm sàng và thuốc sử dụng trên bệnh nhân được lấy thông qua bệnh án và trao đổi trực tiếp với bác sĩ điều trị.

Xử dụng CsA trong nghiên cứu: biệt dược Sandimmun 50mg/mL (NSX: Novartis Pharma Services AG, Thụy Sĩ). Bệnh nhân bắt đầu sử dụng CsA từ ngày thứ 4 trước ghép, liều khởi đầu 1,5 mg/kg, mỗi ngày 2 lần pha trong 500mL NaCl 0,9%, truyền trong 4 giờ, có hiệu chỉnh theo kết quả định lượng CsA.

Quy trình theo dõi nồng độ CsA trong máu: bệnh nhân trong nghiên cứu được tiến hành định lượng CsA mỗi tuần, mỗi lần lấy mẫu tại 3 điểm ngay trước khi truyền (C_0), sau truyền xong 30 phút ($C_{4,5}$) và sau truyền xong 4 giờ (C_8).

Quy trình định lượng CsA:

- Lấy mẫu và xử lý: Mẫu máu toàn phần được chống đông bằng EDTA và gửi đến lên khoa Hóa sinh – Viện Huyết học Truyền

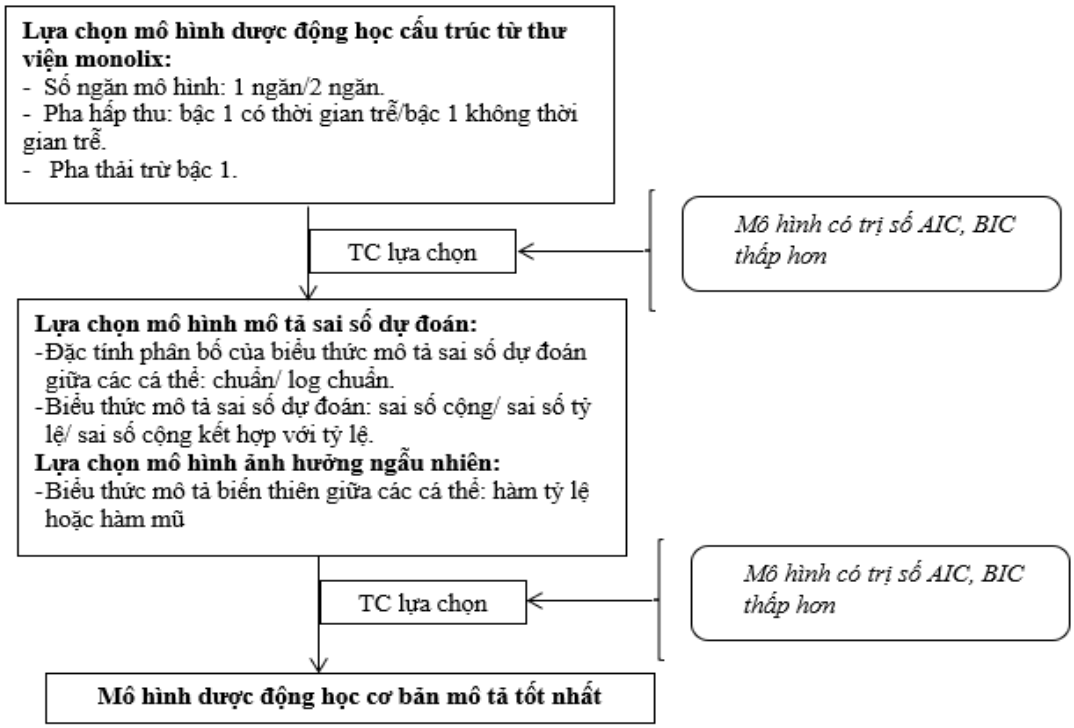
máu Trung Ương. Mẫu bệnh phẩm được làm định lượng trong vòng 24 giờ sau khi lấy mẫu

- Định lượng CsA: Sử dụng bộ xét nghiệm CEDIA Ciclosporine PLUS với kĩ thuật DNA tái tổ hợp, dựa trên enzym β-galactosidase của vi khuẩn. Trong quá trình định lượng, sự thay đổi màu của chất nền do bị phân tách bởi enzym được đo bằng phương pháp quang hóa trên hệ máy Hitachi 911, 912 và 917 với các chất chuẩn CEDIA Ciclosporine PLUS Kit Calibrator của hãng Thermo Scientific, Mỹ. Giới hạn của phương pháp định lượng là 50 ng/mL - 2000 ng/mL.

Xử lý số liệu và xây dựng mô hình dược động học quần thể: Các thống kê mô tả và phân tích tương quan được thực hiện bằng phần mềm Rstudio 3.5.3. Mô hình dược động học quần thể được xây dựng và thẩm định bằng phần mềm MONOLIXSuite2018R1 dựa trên phương pháp mô hình hóa ảnh hưởng hỗn hợp phi tuyến tính theo quy trình sau:

Bước 1: Xây dựng mô hình dược động học cơ bản

Quy trình xây dựng mô hình cơ bản được tóm tắt trong **Hình 1**. Tiêu chuẩn lựa chọn mô hình dược động học cơ bản bao gồm mô hình mô tả sai số dự đoán và mô hình ảnh hưởng ngẫu nhiên: Mô hình có AIC, BIC [5]. Sử dụng test Shapiro –Wilk nhằm kiểm tra phương trình biểu diễn dao động của các thông số giữa các cá thể: nếu trị số p > 0,05 thì thông số phân bố log chuẩn, biểu diễn dưới dạng hàm mũ.



Hình 1: Xây dựng mô hình dược động học cơ bản

Bước 2: Xây dựng mô hình dược động học có các yếu tố dự đoán: áp dụng phương pháp Stepwise forward và backward

Các yếu tố dự đoán được đưa vào phân tích gồm: Đặc điểm bệnh nhân (tuổi, cân nặng, giới tính, diện tích bề mặt cơ thể, chẩn đoán bệnh, nguồn ghép, hòa hợp HLA); chỉ số cận lâm sàng (albumin, bilirubin toàn phần, bilirubin trực tiếp, AST, ALT, hematocrit, số lượng hồng cầu, hemoglobin, creatinin); đặc điểm thuốc dùng kèm (posaconazol, fluconazol và các glucocorticoid); ngày dùng thuốc kể từ khi ghép (số ngày sau ghép).

Bước 2.1: Thăm dò yếu tố dự đoán

Dựa trên mức giảm hàm mục tiêu (OFV) trong đó, sử dụng kiểm định likelihood ratio tính toán giá trị -2LL để khảo sát từng yếu tố dự đoán được đưa vào phân tích. Các yếu tố dự đoán làm giảm -2LL tối thiểu 3,84 đơn vị với $p < 0,05$ sẽ được tiếp tục đưa vào phân tích trong mô hình

Thăm dò tính cộng tuyến: i) giữa các yếu tố dự đoán là biến liên tục: sử dụng hệ số tương quan R2 trong đó tương quan được coi là nhỏ nếu $R^2 = 0,1 – 0,29$; trung bình nếu $R^2 = 0,30 – 0,49$ và lớn nếu $R^2 = 0,50 – 1,0$; ii) giữa yếu tố dự đoán liên tục với yếu tố phân hạng: sử dụng test so sánh các nhóm và trị số p. Trị số $p < 0,05$ thể hiện 2 yếu tố khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Kiểm tra yếu tố dự đoán thông qua độ co ngót dữ liệu (shrinkage): Độ co ngót cao (từ 20 -30% trở lên) yếu tố đó được coi không ảnh hưởng đến thông số dự đoán cá thể.

Bước 2.2: Đưa yếu tố dự đoán vào mô hình (Forward Stepwise)

Từ kết quả ở bước 2.1, các yếu tố dự đoán được lần lượt đưa vào mô hình. Tiếp tục sử dụng test likelihood ratio để kiểm tra cho tới khi không có yếu tố dự đoán nào làm giảm trị số -2LL hơn 3,84 đơn vị. Các yếu tố dự đoán có cộng tuyến ở mức độ lớn được lựa chọn không đưa vào mô hình.

Bước 2.3: Loại yếu tố dự đoán ra khỏi mô hình (Backward Stepwise)

Lần lượt rút yếu tố dự đoán theo thứ tự ngược lại trong bước forward. Yếu tố làm tăng -2LL tối thiểu 6,635 đơn vị, tương ứng $p < 0,01$ khi bị rút ra khỏi mô hình được giữ lại.

Bước 2.4: Thăm dò tương quan giữa các yếu tố dự đoán và các thông số

Thăm dò tương quan giữa các yếu tố dự đoán và các thông số thông qua biểu đồ boxplot (với yếu tố dự đoán là biến phân loại) và biểu đồ scatter (với yếu tố dự đoán là biến liên tục). Mô hình dược động học cuối cùng bằng các thông số ảnh hưởng cố định (bao gồm các thông số quần thể như thể tích phân bố, độ thanh thải, sai số chuẩn và sai số chuẩn tương đối của các thông số này), các thông số ảnh hưởng ngẫu nhiên (biến thiên giữa các cá thể IIV, biến thiên theo thời gian mỗi cá thể IOV, sai số chuẩn và sai số chuẩn tương đối khi ước tính mức dao động) và sai số dự đoán của mô hình.

Bước 3: Thẩm định lại mô hình dược động học quần thể cuối cùng

Thẩm định lại mô hình dược động học với số liệu nội thông qua biểu đồ GOF, biểu đồ NDPE và biểu đồ VPC.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu. Trong thời gian theo dõi bệnh nhân, nhóm nghiên cứu đã thu nhận 09 bệnh nhân

thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1**.**

Mẫu nghiên cứu có độ tuổi trung bình 47 tuổi, nam chiếm tỷ lệ cao hơn nữ (56%). Bệnh nhân mắc lơ-xê-mi cấp dòng tủy hoặc hội chứng rối loạn sinh tủy. Ghép tế bào gốc từ máu ngoại vi, có hòa hợp giới tính và sử dụng phác đồ điều kiện hóa diệt tủy chiếm đa số. 89% bệnh nhân nghiên cứu dự phòng GVHD bằng CsA phối hợp methotrexate

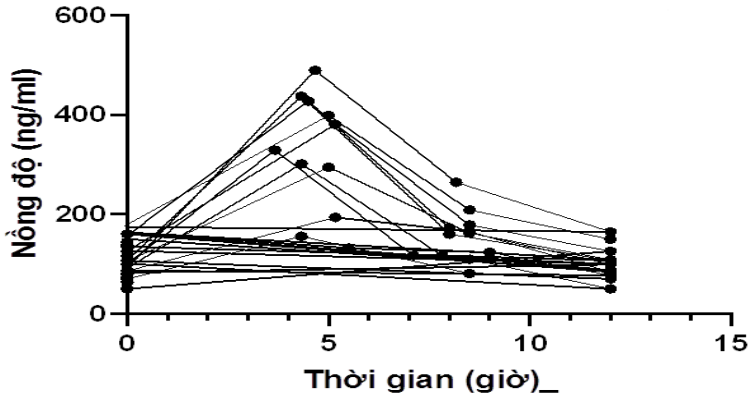
Bảng 1: Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu (n = 9)

Tiêu chí nghiên cứu	Kết quả
Tuổi (năm)	47 ± 11,2
Giới tính (nam)	5 (55,6)
Cân nặng(kg)	57,9 ± 7,2
Chẩn đoán bệnh - Lơ-xê-mi cấp dòng tủy - Hội chứng rối loạn sinh tủy	 4 (44,4) 5 (55,6)
Nguồn ghép - Máu ngoại vi - Máu dây rốn cộng đồng	 8 (88,9) 1 (11,1)
Hòa hợp giới tính	8 (88,9)
Phác đồ điều kiện hóa - Diệt tủy - Không diệt tủy	 7 (77,8) 2 (22,2)
Phác đồ dự phòng GVHD - CSA + MTX - CSA + MMF	 8 (88,9) 1 (11,1)

3.2.Đặc điểm theo dõi nồng độ thuốc trong máu

Trong thời gian nghiên cứu, nhóm nghiên cứu đã tiến hành 66 mẫu định lượng CsA, đặc điểm lấy mẫu và kết quả định lượng được trình bày trong Hình 2.

Tiêu chí nghiên cứu	Kết quả
Ngày lấy mẫu sau ghép (ngày)	21 [1 – 61]
Thời gian truyền (giờ)	4,0 ± 0,46
Số mẫu định lượng CsA/bệnh nhân	8 [3 – 12]
Số mẫu định lượng nồng độ đáy/bệnh nhân	5 [1 – 9]
Số mẫu ngoài thường quy/bệnh nhân	2 [2 – 4]



Hình 2: Đặc điểm lấy mẫu và kết quả định lượng CsA

3.3. Xây dựng mô hình dược động học quần thể của ciclosporin

3.3.1. Xây dựng mô hình dược động học cơ bản

Dựa trên trị số AIC và BIC của các mô hình trong **Bảng 2**, lựa chọn mô hình dược động học 1 ngăn, thải trừ bậc 1, phân bố log chuẩn, sai số cộng. Kiểm định Shapiro Wilk cho kết quả các giá trị p > 0,05 cho thấy thông số dao động cá thể biểu diễn bằng hàm mũ.

Bảng 2: Kết quả xây dựng mô hình dược động học cơ bản

Đặc điểm mô hình			**Trị số OFV**		
Khớp số ngăn mô hình	**Mô tả dao động cá thể**	**Mô tả sai số dự đoán**	**-2LL**	**AIC**	**BIC**
Mô hình 1 ngăn, thải trừ bậc 1	Phân bố chuẩn	Biểu thức cộng	819,73	829,73	838,54
		Biểu thức tỷ lệ	827,20	837,20	846,01
		Biểu thức kết hợp cộng-tỷ lệ 1	815,38	827,38	837,95
		Biểu thức kết hợp cộng-tỷ lệ 2	815,37	827,37	837,94
	Phân bố log chuẩn	**Biểu thức cộng**	**205,21**	**215,21**	**224,02**
		Biểu thức tỷ lệ	211,83	221,83	230,64
		Biểu thức kết hợp cộng-tỷ lệ 1	204,90	216,90	227,47
		Biểu thức kết hợp cộng-tỷ lệ 2	204,65	216,65	227,22
Mô hình 2 ngăn, thải trừ bậc 1	Phân bố chuẩn	Biểu thức cộng	797,13	815,13	830,98
		Biểu thức tỷ lệ	813,79	831,79	847,64
		Biểu thức kết hợp cộng-tỷ lệ 1	795,23	815,23	832,85
		Biểu thức kết hợp cộng-tỷ lệ 2	794,52	814,52	832,13
	Phân bố log chuẩn	Biểu thức cộng	201,95	219,95	235,80
		Biểu thức tỷ lệ	208,32	226,32	242,17
		Biểu thức kết hợp cộng-tỷ lệ 1	204,45	224,45	242,06
		Biểu thức kết hợp cộng-tỷ lệ 2	203,67	223.67	241,28

Kết quả về các mô hình dược động học cơ bản của chúng tôi đều đã được ghi nhận từ các nghiên cứu tương tự đã được thực hiện trên thế giới. Các nghiên cứu của tác giả Zhou H. (2011) cũng như tác giả Abdel-Hameed và cộng sự (2016) đều cho thấy mô hình 1 ngăn, thải trừ bậc 1 có thể được sử dụng để xây dựng mô hình dược động học cho CsA truyền tĩnh mạch ngắt quãng. Hai nghiên cứu trên cũng sử dụng mô hình sai số dự đoán dạng sai số cộng tương tự như nghiên cứu của chúng tôi [6], [7].

Phân phối log chuẩn cũng thường xuyên được sử dụng trong các nghiên cứu xây dựng mô hình dược động học của CsA để mô tả dao động giữa các cá thể sử dụng mô hình 1 ngăn, thải trừ bậc 1 [6], [7].

3.3.2. Xây dựng mô hình dược động học có yếu tố dự đoán

Các yếu tố dự đoán có ý nghĩa được trình bày trong **Bảng 3.** Theo đó, chỉ có nồng độ bilirubin trực tiếp và số ngày sau ghép thỏa mãn điều kiện $p < 0,05$ và Δ-2LL < 3.84 đơn vị có ảnh hưởng đến độ thanh thải CL. Hai thông số này được tiếp tục đưa vào và rút ra khỏi mô hình, kết quả của quá trình này được tóm tắt trong Bảng 4.

Bảng 3: Kết quả đánh giá các yếu tố dự đoán

Thông số ảnh hưởng đến CL	p	Δ-2LL	Shrink%
Bilirubin trực tiếp	$7,29 \times 10^{-5}$	-8,73	7,98%
Số ngày sau ghép	$2,36 \times 10^{-6}$	-27,91	7,94%

Bảng 4: Kết quả quá trình đưa vào và rút ra của các yếu tố dự đoán

Bước forward: Lần lượt đưa yếu tố dự đoán vào mô hình			
Từ mô hình có yếu tố số ngày sau ghép thêm yếu tố bilirubin – CL	**Δ-2LL**	**p**	Không thêm yếu tố bilirubin dự đoán cho CL vào mô hình
	-3,28	0,0315	
Bước backward: Lần lượt rút yếu tố dự đoán khỏi mô hình			
Loại yếu tố số ngày sau ghép – CL	**Δ-2LL**	**p**	Không loại yếu tố số ngày sau ghép dự đoán cho CL ra khỏi mô hình.
	-27,91	$2,36.10^{-6}$	

Như vậy, sau quá trình lựa chọn các yếu tố dự đoán đưa vào mô hình, chỉ có số ngày sau ghép được đưa vào mô hình dự đoán đến độ thanh thải của CsA trên quần thể bệnh nhân nghiên cứu. Nghiên cứu ghi nhận độ thanh thải của CsA giảm dần theo thời gian từ thời điểm sau ghép, đặc biệt là giữa tuần đầu tiên với các tuần tiếp theo. Các nghiên cứu của tác giả Ling (2014) và Zhou (2013) cũng ghi nhận kết quả tương tự [8], [9]. Biến đổi này có thể liên quan đến sự thay đổi chuyển hóa CsA tại gan do hiện tượng tự ức chế chuyển hóa CYP3A4 của CsA, hoặc do chức năng gan thay đổi trong giai đoạn sau ghép. Đồng thời, các yếu tố có ảnh hưởng đến chức năng gan trên bệnh nhân ghép tế bào gốc rất đa dạng, bao gồm phác đồ điều kiện hóa, biến chứng ghép chống chủ, viêm gan virus, nấm gan, sỏi mật, quá tải sắt. Thêm vào đó, trong những tuần sau ghép cũng có thể xảy ra nhiều biến chứng gây ảnh hưởng đến chuyển hóa tại gan làm thay đổi độ thanh thải CsA.

Các yếu tố dự đoán liên quan đến dược động học của CSA đã được ghi nhận trong y văn hoặc trong các nghiên cứu dược động học trước đây nhưng không được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm: độ tuổi, cân nặng, cân nặng lý tưởng, BSA, hematocrit, số lượng hồng cầu, AST, ALT, bilirubin, albumin, creatinin, thuốc dùng kèm làm tăng nồng độ CSA (glucocorticoid, posaconazol) [6], [7], [8], [9]. Tuy nhiên, vấn đề này đã nằm trong dự kiến do nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu nhỏ, yếu tố này dao động trong khoảng nhỏ (với biến liên tục) hoặc chiếm tỷ lệ quá nhỏ trong quần thể (với biến phân loại) nên có thể chưa tìm thấy được mối tương quan có ý nghĩa. Ngoài số ngày sau ghép, chúng tôi đã loại đi bilirubin (dự đoán cho độ thanh thải) ở bước thăm dò nhưng đây vẫn có thể là yếu tố dự đoán tiềm năng cần lưu ý khi triển khai nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn hơn.

Từ mô hình dược động học cơ bản và các yếu tố dự đoán đã xác định ở trên, nhóm nghiên cứu xây dựng mô hình dược động học quần thể. Kết quả của quá trình này được trình bày trong **Bảng 5**.

Bảng 5: Kết quả xây dựng thông số mô hình dược động học quần thể

	Giá trị	**S.E**	**RSE (%)**
Thông số ảnh hưởng cố định			
Cl_pop (L/h)	26,7	2,75	11,3
β_CL (8 – 14 ngày)	-0,247	0,0914	8,49
β_CL (14 – 22 ngày)	-0,273	0,0929	37
β_CL (> 22 ngày)	-0,54	0,0827	34
V_pop (L)	155	17,4	15,3
Biến thiên giữa các cá thể IIV			
ω^2 _V (IIV) (%)	10,2	23,9	235
ω^2 _CL (IIV) (%)	19,8	5,92	30
Biến thiên theo thời gian IOV			
ω^2 _V (IOV) (%)	23,8	11,9	50,2
ω^2 _CL (IOV) (%)	13,2	4,15	31,5
Sai số cộng (ng/mL)	0,186	0,0232	12,5
Phương trình mô hình cuối: $CL = CL_pop * e^{\beta_CL*DPT}$ DPT nhận giá trị 1,2,3 và 4 khi số ngày sau ghép là 0 – 7 ngày, 8 – 14 ngày, 15-21 ngày và > 21 ngày.			

Kết quả khớp mô hình dược động học của CsA cho thấy giá trị thể tích phân bố dao động theo thời gian (23,8%) lớn hơn dao động giữa các cá thể (10,2%). Giá trị độ thanh thải dao động giữa các cá thể (19,8%) lớn hơn dao động theo thời gian (13,2%). Độ thanh thải thể hiện tốt nhất thông qua hàm mũ với yếu tố số ngày sau ghép. Sai số cộng của mô hình tương đối nhỏ (0,186 ng/ml).

Giá trị thể tích phân bố và độ thanh thải trong nghiên cứu của chúng tôi thu được lần lượt là 155 L và 26,7 L/h. Kết quả thế tích phân bố này tương tự với ghi nhận của Zhou

trên nhóm bệnh nhân Trung Quốc (192 L) nhưng thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu trên quần thể bệnh nhân khác như trong nghiên cứu của Zhou (297 L), Ling (605 L) [7], [8], [9]. Khác biệt này có thể do quần thể của chúng tôi có các chỉ số huyết học (đại diện bằng chỉ số hematocrit bằng 31,4%) cao hơn so với các nghiên cứu trên (trung bình lần lượt là 26,62%; 27%; 27,2%). Do CsA liên kết với hồng cầu nên chỉ số hematocrit có thể ảnh hưởng đến sự phân bố của CsA, góp phần giải thích cho việc thể tích phân bố trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn so với các nghiên cứu khác. Thêm vào đó, tính đặc hiệu khác nhau giữa các phương pháp định lượng có thể góp phần gây ảnh hưởng đến kết quả định lượng CsA, từ đó làm thay đổi các giá trị ước tính của mô hình. Đối với giá trị độ thanh thải, kết quả của chúng tôi tương tự với 2 báo cáo trong tổng quan hệ thống, lần lượt bằng 25,4 L/h và 23 L/h.

Kết quả thu được trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra thông số độ thanh thải và thể tích phân bố trong mô hình đường truyền tĩnh mạch đều có độ lệch chuẩn nhỏ hơn 30%. Các thông số ảnh hưởng ngẫu nhiên có tác động mạnh làm thể tích phân bố biến thiên rất lớn trong mô hình đường truyền (%RSE của biến thiên V_d giữa các cá thể là 235% và biến thiên theo thời gian là 50,2%). Điều này có thể do với cỡ mẫu nhỏ trong nghiên cứu sẽ rất khó để phân tích được tất cả các yếu tố dự đoán có ý nghĩa, dẫn đến có sự dao động lớn của thông số giữa các cá thể.

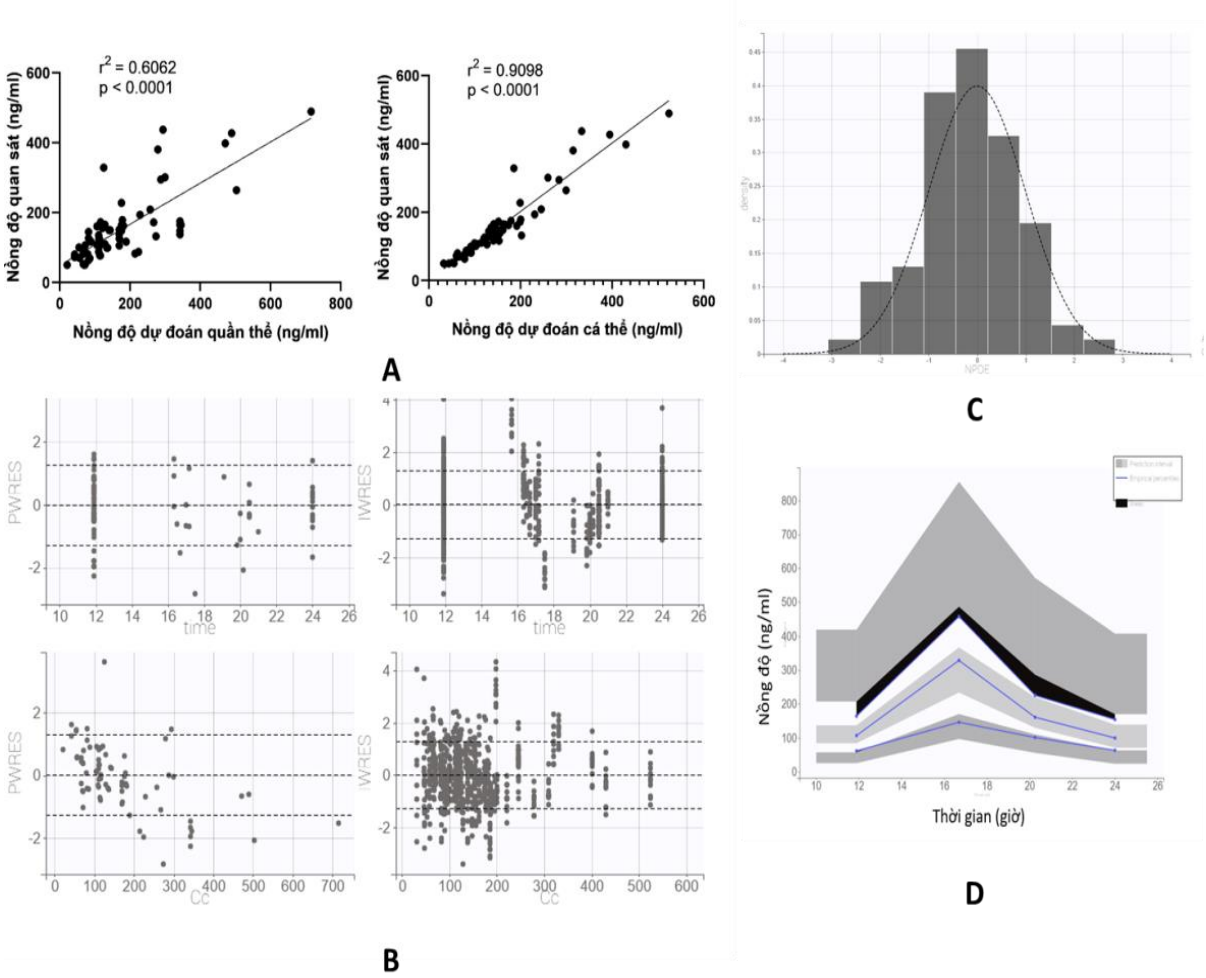
3.3.3. Thẩm định mô hình

Mô hình dược động học quần thể của CsA được thẩm định thông qua biểu đồ GOF, biểu đồ NDPE và biểu đồ VPC **(Hình 3)**

Trên biểu đồ GOF (**Hình 3A**), hệ số tương quan r^2 giữa nồng độ quan sát và nồng độ dự đoán quần thể (0,6062) và nồng độ dự đoán cá thể (0,9098) cho thấy mức độ khớp mô hình khá tốt giữa nồng độ quan sát và nồng độ dự đoán. Đồng thời, sự chênh lệch giữa nồng độ dự đoán và nồng độ quan sát trong mô hình đường TTM phần lớn nằm trong khoảng từ 200 – 450 ng/ml. Biểu đồ phân bố của PWRES (sai số dự đoán có trọng số ước tính từ thông số quần thể), IWRES (sai số dự đoán có trọng số ước tính từ thông số cá thể) (**Hình 3B**) theo thời gian cho thấy tuy vẫn có một vài giá trị nồng độ nằm ngoài khoảng ± 2SD, nhưng phần lớn các nồng độ quan sát đều dao động quanh giá trị 0 và nằm trong sai số xung quanh khoảng ± 2SD cho thấy mô hình có tính khớp tốt.

Phân bố sai số dự đoán có hiệu chỉnh trên biểu đồ NDPE (**Hình 3C**) sau mô phỏng 1000 vòng lặp gần với đường phân phối chuẩn Gaussian chỉ ra rằng dao động trong mô hình là thích hợp.

Biểu đồ VPC (**Hình 3C**) cho thấy mô hình dự đoán kém hiệu quả hơn ở những nồng độ cao hơn 200 ng/ml, tương tự với biểu đồ GOF khi phần lớn sự chênh lệch giữa nồng độ dự đoán và nồng đô quan sát nằm trong khoảng từ 200 – 450 ng/ml. Lý do có thể là do thời điểm lấy mẫu đã lệch đi nhiều do với nồng độ đỉnh của CSA, đường thải trừ có thể không tuyến tính hoặc mô hình 2 ngăn có thể dự đoán tốt hơn khi cơ mẫu tăng lên. Các đặc điểm này cũng được ghi nhận tại biểu đồ VPC trong một nghiên cứu sử dụng chiến lược lấy mẫu chỉ có nồng độ đáy.



Hình 3: Thẩm định mô hình dược động học quần thể với biểu đồ GOF (A, B), biểu đồ NDPE (C) và biểu đồ VPC (D)

IV. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

4.1. Kết luận

Mô hình dược động học cuối cùng xây dựng được là mô hình 1 ngăn, thải trừ tuyến tính bậc 1 và có một yếu tố dự đoán: số ngày sau ghép giải thích cho sự dao động độ thanh thải của CsA.

Các thông số quần thể ước tính từ mô hình cuối cùng là: CL = 26,7 L/giờ; V = 155 L. Mức dao động các thông số giữa các cá thể lần lượt là: 10,2%; 19,8%. Mức độ dao động theo thời gian là 23,8%; 13,2%.

4.2. Kiến nghị

Tiếp tục xây dựng mô hình dược động học quần thể CsA với thiết kế chương trình lấy mẫu tốt hơn, sử dụng cỡ mẫu lớn hơn, từ đó làm cơ sở xây dựng quy trình giám sát nồng độ CsA trong máu trên bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Woolfrey A, Lee S.J, et al. (2010), "HLAallele matched unrelated donors compared to HLA-matched sibling donors:

role of cell source and disease risk category", 16, pp. 1382 - 1387.

[2] Choi S, Reddy P (2015), "Current and emerging strategies for the prevention of graft versus host disease", Nat Rev Clin Oncol, 11(9), pp. 536 - 547.

[3] Willemze A.J , Press R.R, et al. (2010), "CsA exposure is associated with acute GVHD and relapse in children after SCT", Bone Marrow Transplant Proc, 45(6), pp. 1056-1061.

[4] "Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics", Truy cập ngày 1/5/2019, https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/population-pharmacokinetics.

[5] Mould D.R, Upton R.N (2012), "Basic concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development", CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 1(9), pp. 1 - 14.

[6] Abdel-Hameed I.M, Ebid, et al. (2016), "Population pharmacokinetics of Cyclosporine in Egyptian hematopoietic stem cell transplant recipients: Dose individualization approach", IOSR Journal Of Pharmacy, 6(4), pp. 1 - 14.

[7] Zhou H, Gao Y, et al. (2012), "Population pharmacokinetics of cyclosporine A based on NONMEM in Chinese allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients", Eur J Drug Metab Pharmacokinet. , 37(4), pp. 271 - 278.

[8] Ling X, Zhang W.W, et al. (2014), "Population Pharmacokinetics and Individualized Dosage Prediction of Cyclosporine in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients", Am J Med Sci, 348(6), pp. 448 - 454.

[9] Zhou Y, Sheng X.Y, et al. (2013), "Population pharmacokinetic study of cyclosporine in hematopoetic stem cell transplant recipients", International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 51, pp. 568 - 575.

PHẦN VI: BÁO CÁO VIÊN TRẺ

KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN TRONG ĐIỀU TRỊ ĐA U TỦY XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Tuấn Tùng*, Đỗ Quang Linh*, Phạm Quang Vinh*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả lâu dài của cấy ghép tự thân từ tế bào gốc máu ngoại vi trên bệnh nhân đa u tủy xương tại bệnh viện Bạch Mai từ 2012-2020.

Đối tượng: 34 bệnh nhân chẩn đoán Đa u tủy xương, điều trị bằng phương pháp hóa trị liệu liều cao kết hợp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân. **Phương pháp:** can thiệp lâm sàng, không đối chứng (hồi cứu, tiến cứu), thời gian từ tháng 12/2012 – 7/2020.

Kết quả: Tuổi trung bình là 54,3; thể bệnh IgG chiếm cao nhất (52,9%), giai đoạn bệnh ISS III chiếm đa số với 62,8%. Thời gian mọc mảnh ghép với bạch cầu trung tính là 13,0 ngày, tiểu cầu là 12,2 ngày. Tỷ lệ LBHT sau ghép tăng từ 50,0% lên 85,3%. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, đã có 50,0% số bệnh nhân tái phát. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) sau ghép trung bình là 42,3 tháng (khoảng tin cậy 95%: 38,6 tháng – 60,0 tháng), thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình là 68,7 tháng (khoảng tin cậy 95%: 57,7 tháng – 79,7 tháng). Sau 5 năm, OS đạt 69,8%. Các tác dụng phụ liên quan hóa trị liệu liều cao gồm: nôn, buồn nôn (67,6%), loét niêm mạc miệng (67,6%), tiêu chảy (44,1%), tăng men gan (14,7%), nhiễm trùng (14,7%) và tái hoạt CMV (2,9%).

Kết luận: Ghép TBG tự thân sau hóa trị liệu liều cao trong điều trị ĐUTX giúp cải thiện đáp ứng lui bệnh, cho kết quả tốt về thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

Từ khóa: Đa u tủy xương, ghép tế bào gốc tự thân, bệnh viện Bạch Mai.

SUMMARY

RESULTS OF AUTOLOGOUS HEMATOPOETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR TREATMENT MULTIPLE MYELOMA AT BACH MAI HOSPITAL FROM 2012-2020

Objective: To evaluate the results of autologous transplantation from peripheral blood stem cells (PBSC) on multiple myeloma patients at Bach Mai Hospital from 2012-2020.

Patients: The 34 patients received autologous hematopoietic stem cell transplantation and review the autologous transplantation of long-term follow-up results. **Methods**: A uncontrolled clinical trial was made on in multiple myeloma patients in our center from 2012-2020

Results: To study 34 multiple myeloma patients with auto-transplantation from PBSC showed that the median age was 54.3 years, the proportion of patients with IgG subtype is the highest (52.9%), rate of patients with stage III-international staging system (ISS) was 62.8%. Average time of neutrophils recovery was 13.0 days, platelets was 12.2 days. The rate of CR after transplantation increased compared to post-

**Bệnh viện Bạch Mai*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Tuấn Tùng
Email: tunghhbm@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 30/9/2020

transplantation (50.0% to 85.3%). At the end of the study, 50.0% of patients had relapses. Median progression-free survival (PFS) was 42.3 months (95%CI: 38,6-60,0), median overall survival (OS) was 68,7 months (95%CI: 57.7-79.7). OS at 5 years of patients was 69.8%. Common complications during the transplant-related side effects of high-dose chemotherapy and period WBC reducing, included: vomiting (67.6%), buccal mucosa ulceration (67,6%), diarrhea (44.1%), elevated liver enzymes (14.7%), infection (14.7%) and CMV reactivation (2,9%).

Conclusions: Autologous transplantation from PBSC after high-dose chemotherapy for multiple myeloma patients improve patient's response, gives good results on survival.

Keywords: multiple myeloma, autologous stem cell transplantation, BachMai hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (ĐUTX) là một bệnh ác tính của hệ tạo máu, chiếm khoảng 10% các bệnh máu ác tính nói chung. Bệnh biểu hiện bởi sự tăng sinh của một loại tế bào ác tính trong tủy xương là tế bào plasmo. Hậu quả là dẫn đến sự xuất hiện Ig đơn dòng trong máu và/ hoặc trong nước tiểu, gây tổn thương đa cơ quan với các biểu hiện thường gặp là thiếu máu, đau xương, suy thận, tăng canxi máu. Cho đến nay hóa trị liệu toàn thân vẫn là phương pháp điều trị cơ bản bước đầu để đạt được lui bệnh [1]. Ngày càng có nhiều loại hóa chất mới được đưa vào sử dụng song sự diễn biến dai dẳng của bệnh, các biến chứng do hóa chất kéo dài và tình trạng tái phát sớm vẫn luôn là thách thức trong việc điều trị đa u tủy xương. Việc ứng dụng kỹ thuật ghép tế bào gốc (TBG) tạo máu tự thân đã cải thiện đáng kể tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn, giúp kéo dài thời gian sống không bệnh và thời gian sống còn toàn bộ cũng như chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân [2].

Tại Việt Nam, ghép TBG tạo máu tự thân để điều trị ĐUTX đã được thực hiện ở một số trung tâm. Trong đó, trung tâm Huyết học – Truyền máu bệnh viện Bạch Mai đã thực hiện ghép TBG tạo máu tự thân từ máu ngoại vi điều trị cho bệnh nhân bị ĐUTX từ năm 2012. Đến tháng 7 năm 2020, đã có 34 bệnh nhân ĐUTX được ghép. Sau khi ghép TBG tạo máu tự thân các bệnh nhân này được điều trị củng cố, điều trị duy trì và theo dõi diễn tiến của bệnh cũng như các biến chứng sớm và muộn trên bệnh nhân. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu:

(1). Mô tả đặc điểm bệnh nhân ĐUTX sau ghép TBG tạo máu tự thân tại Bệnh viện Bạch Mai.

(2). Bước đầu đánh giá thời gian sống thêm sau ghép ở bệnh nhân ĐUTX được ghép TBG tạo máu tự thân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

34 bệnh nhân ĐUTX được ghép TBG tạo máu tự thân từ tháng 12 năm 2012 tới tháng 7 năm 2020 tại trung tâm Huyết học – Truyền máu bệnh viện Bạch Mai.

***Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:**

- Những bệnh nhân ĐUTX được ghép TBG tạo máu tự thân.
- Được theo dõi sau ghép.
- Lấy được các thông tin trước và sau ghép.
- Gia đình và bệnh nhân được giải thích và đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

***Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu
- Những người bệnh không đủ các điều kiện ở mục tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Người bệnh bỏ dở điều trị, không tuân thủ đầy đủ theo liệu trình điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: can thiệp lâm sàng không đối chứng, kết hợp hồi cứu và tiến cứu, theo dõi dọc sau ghép.

2.2.1. Các tiêu chuẩn đánh giá

- Tiêu chuẩn mọc mảnh ghép theo trung tâm nghiên cứu Fed Hutch ở Seattle, Mỹ:

+ Bạch cầu trung tính ≥ 0,5 G/L trong 3 ngày liên tiếp.

+ Tiểu cầu ≥ 20 G/L trong 3 ngày liên tiếp, không truyền khối tiểu cầu.

- Đánh giá kết quả điều trị và tái phát bệnh theo IMWG năm 2006.

- Thời gian sống thêm toàn bộ được tính từ thời điểm ghép TBG tạo máu tự thân đến khi tử vong vì bất kì nguyên nhân gì.

2.2.2. Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20,0. Sử dụng test thống kê:

- Tính giá trị trung bình X, SD.

- Tính tỷ lệ %.

- Phương pháp Kaplan-meier tính toán thời gian sống thêm.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của

	n	**%**
Tuổi trung bình	54,3 ± 6,9	
- <60 tuổi	25	73,5
- ≥60 tuổi	9	26,5
Giới		
- Nam	16	47,1
- Nữ	18	52,9
Thể bệnh:		
- IgG	18	52,9
- IgA	11	32,4
- Chuỗi nhẹ Kappa	2	5,9
- Chuỗi nhẹ Lambda	3	8,8
Giai đoạn ISS:		
- I	3	8,8
- II	10	29,4
- III	21	62,8
Suy thận		
- Có	11	32,4
- Không	23	67,6

Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 54,3 tuổi, giới nữ chiếm 52,9%. Về thể bệnh, thể IgG chiếm đa số với 52,9%, giai đoạn bệnh nặng ISS III chiếm 62,8%. Có 32,4% bệnh nhân có biểu hiện suy thận tại thời điểm chẩn đoán.

Bảng 2. Đặc điểm điều trị của bệnh nhân

	n	%
Phác đồ tấn công trước ghép:		
- TD	7	20,6
- VTD	7	20,6
- VAD	1	2,9
- VCD	10	29,4
- VRD	2	5,9
- VD	7	20,6
Mức độ lui bệnh:		
Trước ghép:		
- Hoàn toàn	17	50,0
- Một phần rất tốt	12	35,3
- Một phần	5	14,7
- Bệnh ổn định		
Sau ghép:		
- Hoàn toàn	29	85,3
- Một phần rất tốt	4	11,8
- Một phần	1	2,9
- Bệnh ổn định		
Điều trị duy trì sau ghép:		
- Bortezomib	28	82,4
- Thalidomide	1	2,9
- Không duy trì	5	14,7

Các phác đồ tấn công sử dụng trước ghép gồm TD, VTD, VD được sử dụng với tỷ lệ tương đương nhau. Một số ít bệnh nhân được sử dụng phác đồ VAD (2,9%) và VRD (5,9%). Có 10 bệnh nhân được sử dụng phác đồ VCD (29,4%). Tất cả các bệnh nhân đều đạt đáp ứng chung trước ghép, bao gồm 17 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn (LBHT) (50,0%), 12 bệnh nhân đạt lui bênh một phần rất tốt (LBMPRT) (35,3%) và 5 bệnh nhân đạt lui bệnh một phần (LBMP) (14,7%). Sau ghép TBG, tỷ lệ bệnh nhân đạt LBHT tăng lên 85,3%, tỷ lệ LBMP giảm xuống còn 2,9%. Có 29 bệnh nhân điều trị duy trì sau ghép, phần lớn trong số đó dùng Bortezomib (82,4%).

3.2 Kết quả điều trị sau ghép TBG

Bảng 3. Liều TBG sử dụng và thời gian mọc ghép

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n=34)
Liều tế bào gốc trung bình (x 10^6/kg)	4,5 ± 2,0
Thời gian mọc ghép (ngày)	
- Bạch cầu trung tính	13,0 ± 1,2
- Tiểu cầu	12,2 ± 2,5

Liều tế bào gốc trung bình được sử dụng cho bệnh nhân là 4,5 x 10^6 tế bào/kg cân nặng. Thời gian trung bình hồi phục bạch cầu đoạn trung tính là 13,0 ngày, đối với tiểu cầu là 12,2 ngày.

Bảng 4. Tác dụng phụ của hóa trị liệu liều cao

Đặc điểm	n	Tỷ lệ %
Tiêu chảy	15	44,1
Loét niêm mạc miệng	23	67,6
Buồn nôn, nôn	23	67,6
Tăng men gan	5	14,7
Sốt không nhiễm trùng	17	50,0
Nhiễm trùng	5	14,7
Tái hoạt CMV	1	2,9

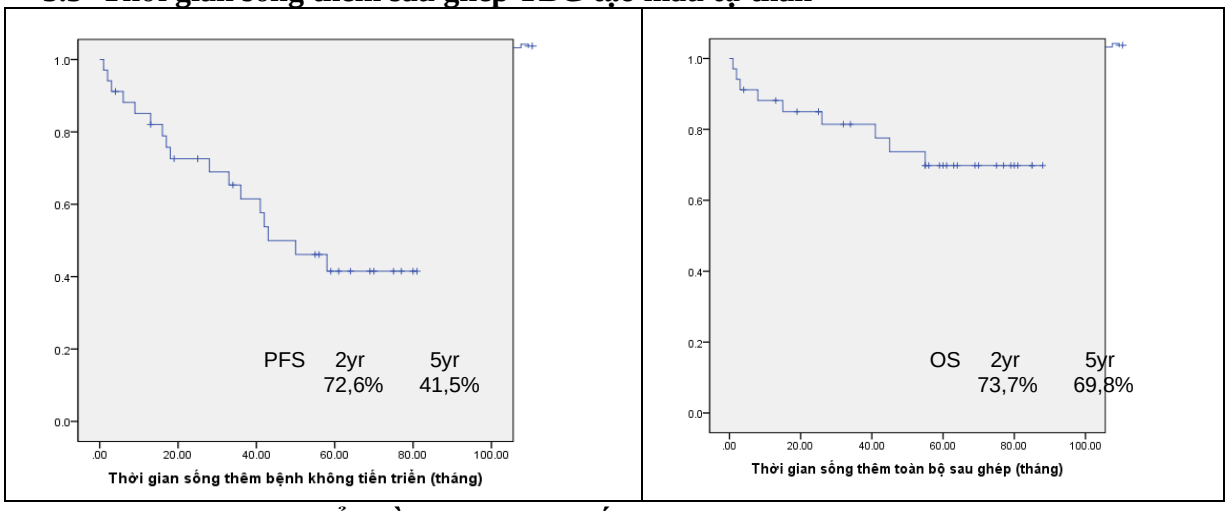
Tác dụng phụ có thể gặp gồm tiêu chảy, loét niêm mạc miệng, buồn nôn và nôn, sốt không nhiễm trùng và tăng men gan. Phần lớn các bệnh nhân có biểu hiện nôn và buồn nôn (67,7%), loét miệng (64,5%), tiêu chảy (44,1%), tiếp theo sốt không nhiễm trùng (50,0%). Tỷ lệ bệnh nhân bị nhiễm trùng trong thời gian sau ghép TBG chiếm 14,7%. Có 1 bệnh nhân bị tái hoạt CMV trong quá trình ghép (2,9%).

Bảng 5. Biến chứng muộn sau ghép TBG

Biến chứng	n	%
Tái phát	17	50,0%
Tử vong do tái phát	7	20,6%
Tử vong sớm trong vòng 100 ngày	2	5,9%

Đã có 17 bệnh nhân tái phát bệnh tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, chiếm 50,0%. 7 bệnh nhân đã tử vong do tái phát, chiếm tỷ lệ 20,6%. Có 2 bệnh nhân tử vong sau thời điểm ghép 1 tháng và do biến chứng viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết.

3.3 Thời gian sống thêm sau ghép TBG tạo máu tự thân



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm sau ghép TBG

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình sau ghép là 42,3 ± 55,5 tháng (khoảng tin cậy 95%: 38,6 tháng – 60,0 tháng), thời gian sống thêm toàn bộ sau ghép là 68,7 ± 5,6 tháng (khoảng tin cậy 95%: 57,7 tháng – 79,7 tháng). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 2 năm 73,7%, sau 5 năm đạt 69,8%.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Theo bảng 1, không có sự khác biệt về giới trong số các bệnh nhân được ghép trong nghiên cứu, giới nam chiếm 47,1%. Các bệnh nhân có tuổi trung bình là 54,3 tuổi. Kết quả này cũng giống với kết quả nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương với tuổi trung bình là 49,7 tuổi và của Huang là 54,8 tuổi [3], [4]. Trong 34 bệnh nhân ĐUTX được ghép TBG thì thể bệnh gặp nhiều nhất là thể tăng tiết IgG chiếm 52,9% và giai đoạn nặng ISS3 chiếm tới 62,8%. Có 32,4% số bệnh nhân có suy thận tại thời điểm chẩn đoán. Tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn trước ghép là 50,0%. Những đặc điểm này không khác biệt nhiều so với các nghiên cứu trong và ngoài nước như nghiên cứu của Vương Sơn Thành năm 2017 có 67,7% bệnh nhân là thể IgG [5]. Nghiên cứu của Usmani cho thấy bệnh nhân thể IgG là 61,1% [6]. Các nghiên của Martinez và Lehners đã chứng minh mối quan hệ giữa kết quả trước ghép với thời gian sống thêm sau ghép [7], [8]. Vì vậy, chúng tôi lựa chọn những bệnh nhân đạt được đáp ứng LBMP trở lên để tiến hành ghép TBG.

4.2 Kết quả điều trị ghép TBG

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có kết quả mọc ghép tốt, tủy xương hồi phục tốt sau ghép. Liều TBG được sử dụng trung bình là 4,5 x 10^6 tế bào/kg cân nặng (bảng 3), cao hơn liều tối thiểu cần đạt là 2 x 10^6 tế bào/kg. Thời gian trung bình mọc mảnh ghép đối với bạch cầu đoạn trung tính là 13,0 ngày và với tiểu cầu là 12,2 ngày. Kết quả này không có sự khác biệt với các nghiên cứu trong của Bạch Quốc Khánh và Nath [3], [9].

Các biến chứng sớm trong ghép gặp chủ yếu trong giai đoạn giảm bạch cầu và liên quan nhiều đến tác dụng phụ của hóa chất diệt tủy dùng trong phác đồ điều kiện hóa. Đa số các tác dụng phụ này đều ở mức nhẹ đến trung bình, có thể kiểm soát được như buồn nôn, nôn, loét miệng, tiêu chảy, tăng men gan. Chúng tôi gặp 1 trường hợp tái hoạt CMV trong quá trình ghép (chiếm tỷ lệ 2,9%). Riêng nhiễm trùng với biểu hiện sốt và tăng rõ rệt các chất chỉ điểm nhiễm trùng (CRP.hs, pro-calcitonin) chỉ gặp với tỷ lệ 14,7%, thấp hơn so nghiên cứu của Bạch Quốc Khánh, nhưng tương đương với nghiên cứu của Park và cộng sự tại Hàn Quốc [3], [10]. Có được kết quả như vậy có thể do các bệnh nhân trước ghép đã được sàng lọc kỹ các ổ nhiễm trùng tiềm tàng, được điều trị với quy trình chuẩn, trong môi trường đảm bảo vô trùng tốt nhất với hệ thống áp lực dương liên tục; sử dụng nước hoàn toàn bằng hệ thống lọc RO; xuất ăn vô trùng và chăm sóc dinh dưỡng được cung cấp từ trung tâm dinh dưỡng.

Sau giai đoạn ghép TBG, tỷ lệ bệnh nhân đạt được LBHT chiếm 85,3%, tăng gần gấp

đôi so với trước ghép (trước ghép đạt 50,0%), chỉ có 1 bệnh nhân đạt LBMP và 4 bệnh nhân đạt LBMPRT. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, đã có 17 bệnh nhân tái phát, chiếm 50,0%, 7 bệnh nhân đã tử vong do tái phát, chiếm tỷ lệ 20%. Trong đó có 2 bệnh nhân tử vong sau ghép tại thời điểm một tháng sau ghép do biến chứng suy hô hấp do viêm phổi nặng, bệnh nhân còn lại tử vong do nhiễm khuẩn huyết. Theo nghiên cứu của Huang năm 2014, nguyên nhân tử vong trong 100 ngày đầu sau ghép chủ yếu là bệnh tái phát, sau đó tới nhiễm trùng [4]. Kết quả của nghiên cứu tương đương với các tác giả Bạch Quốc Khánh và Thoennissen [3], [11].

Hiệu quả của ghép TBG cho ĐUTX đã được chứng minh là có hiệu quả tăng dần qua các thời kỳ, đặc biệt là từ giai đoạn 2014 trở lại đây [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau khi kết thúc quá trình theo dõi sau ghép TBG, thời gian theo dõi trung bình là 47,4 tháng. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau ghép trung bình là 42,3 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ đạt 68,7 tháng, thời gian sống thêm sau 5 năm ước tính đạt 69,8% (biểu đồ 1). Kết quả của chúng tôi tương đương với một số tác giả trong nước, nhưng cao hơn một số tác giả nước ngoài [3], [4], [8], [11]. Giải thích cho sự khác biệt này có thể là do các nghiên cứu của các tác giả này thực hiện trên số lượng bệnh nhân lớn, và cùng với đó là thời gian nghiên cứu kéo dài, trải qua nhiều thời kỳ, cùng với đó, nghiên cứu của chúng tôi hầu hết thực hiện với những bệnh nhân mới chẩn đoán, đa số đạt LBHT trước ghép, các bệnh nhân đều có đầy đủ thuốc để điều trị trước ghép, củng cố và duy trì tốt sau ghép, đặc biệt là việc sử dụng Bortezomib cả trong phác đồ hóa trị trước và sau ghép. Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn ít cần phải tiếp tục mở rộng nghiên cứu thêm.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 34 bệnh nhân ĐUTX được ghép TBG tạo máu tự thân từ máu ngoại vi cho thấy một số đặc điểm:

- Giai đoạn bệnh nặng ISS III chiếm đa số với 62,8%, thời gian trung bình phục hồi bạch cầu đoạn trung tính là 13,0 ngày, với tiểu cầu là 12,2 ngày. Các biến chứng thường gặp trong quá trình ghép liên quan đến tác dụng phụ của hóa chất điều kiện hóa và tình trạng giảm bạch cầu bao gồm: nôn, loét niêm mạc miệng, tiêu chảy và nhiễm trùng.

- Tỷ lệ LBHT sau ghép tăng gần gấp đôi so với trước ghép (85,3% so với 50,0%). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 2 năm 73,7%, sau 5 năm đạt 69,8%. Sau ghép TBG tạo máu tự thân đã có 50,0% bệnh nhân đã tái phát tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Hà Thanh (2019).** Đa u tủy xương và những rối loạn globulin, Bài giảng sau đại học Huyết học - Truyền máu, tập 1. Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 336-350.
2. **J. A. Child, G. J. Morgan, F. E. Davies et al (2003).** High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. New England Journal of Medicine, **348** (19), 1875-1883.
3. **Bạch Quốc Khánh, Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Thị Thảo và cộng sự (2015).** Nghiên cứu kết quả ghép tế bào gốc tự thân bệnh đa u tủy xương và u lympho tại viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2006 - 2014. Tạp chí Y học Việt Nam, **429**, 158-164.

4. **T.-C. Huang, S.-Y. Huang, M. Yao và cộng sự (2019).** Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: Post-transplant outcomes of Taiwan Blood and Marrow Transplantation Registry. Journal of the Formosan Medical Association, **118** (1), 471-480.
5. **Vương Sơn Thành (2017).** Nghiên cứu đặc điểm tế bào và mô bệnh học tủy xương ở bệnh nhân đa u tủy xương tại khoa Huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa II, Trường đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
6. **S. Z. Usmani, A. Hoering, M. Cavo et al (2018).** Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG Research Project. Blood cancer journal, **8** (12), 123.
7. **J. Martinez-Lopez, J. Blade, M.-V. Mateos et al (2011).** Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. Blood, **118** (3), 529-534.
8. **N. Lehners, N. Becker, A. Benner et al (2018).** Analysis of long-term survival in multiple myeloma after first-line autologous stem cell transplantation: impact of clinical risk factors and sustained response. Cancer medicine, **7** (2), 307-316.
9. **K. Nath, R. Boles, A. McCutchan et al (2018).** The relationship between CD34+ stem cell dose and time to neutrophil recovery in autologous haematopoietic stem cell recipients—A single centre experience. Transfusion and Apheresis Science, **57** (4), 532-536.
10. **H. Park, J. Youk, H. R. Kim et al (2017).** Infectious complications in multiple myeloma receiving autologous stem cell transplantation in the past 10 years. International journal of hematology, **106** (6), 801-810.
11. **G. B. Thoennissen, D. Görlich, U. Bacher et al (2017).** Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma in the era of novel drug induction: a retrospective single-center analysis. Acta haematologica, **137** (3), 163-172.
12. **K. K. Nishimura, B. A. Walker, A. Rosenthal et al (2018).** Sequential Improvements in the Outcome of Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma over Time. Blood, **132** (1), 3168.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC MÁU NGOẠI VI NỬA THUẬN HỢP SỬ DỤNG CYCLOPHOSPHAMIDE SAU GHÉP TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Nguyễn Thế Quang*, Huỳnh Đức Vĩnh Phú*, Hoàng Duy Nam*, Huỳnh Văn Mẫn*, Phù Chí Dũng*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm bước đầu đánh giá hiệu quả và an toàn của ghép bào gốc đồng loại nửa thuận hợp HLA sử dụng cyclophosphamide (haplo PTCy) được tiến hành tại bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM.

Đối tượng và phương pháp: Mô tả hàng loạt ca, hồi cứu với 21 bệnh nhân ghép haplo PTCy tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 01/2014 đến 05/2020.

Kết quả: Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu được chẩn đoán là bạch cầu cấp dòng tủy. Trong đó, 85,7% bệnh nhân mọc mảnh ghép với ngày trung vị hồi phục bạch cầu hạt và tiểu cầu lần lượt là 17 và 30,5 ngày. Biến chứng bệnh mô ghép chống chủ (GVHD) độ I-II cấp chiếm 2/21 trường hợp. Chỉ có 3 bệnh nhân xuất hiện GVHD mạn độ giới hạn. Có 61,9% bệnh nhân xuất hiện nhiễm trùng huyết với 3 trường hợp tử vong do sốc nhiễm trùng với Pseudomonas aeruginosa đa kháng. Tỷ lệ tái phát, tử suất không do tái phát (NRM), thời gian sống toàn bộ (OS) và thời gian sống không bệnh (DFS) tại thời điểm 1 năm sau ghép lần lượt là 18,52%, 20%, 62,2% và 65,19%. Bệnh nhân có chỉ số nguy cơ bệnh (DRI) thuộc nhóm cao – rất cao có thời gian sống không bệnh thấp hơn nhóm bệnh nhân có chỉ số DRI thấp – trung bình (p=0,037).

Kết luận: Ghép haplo PTCy là một trong những phương pháp điều trị mới phù hợp và hiệu quả cho bệnh nhân có chỉ định ghép tế bào gốc tại Việt Nam.

Từ khóa: Ghép haplo PTCy, ghép tế bào gốc nửa thuận hợp, cyclophosphamide

**BV Truyền máu Huyết học TP.HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thế Quang
Email: nguyenthequang1909@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 27/8/2020

SUMMARY

EFFICACY OF HAPLOIDENTICAL PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION USING POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE AT THE HO CHI MINH CITY BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: This study aims to show the initial results of haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide (haplo PTCy) at the HCMC Blood Transfusion Hematology hospital (BTH).

Subjects and methods: A retrospective case series study of 21 haplo PTCy patients at the HCMC BTH hospital between January 2014 and May 2020.

Results: Most of the patients were diagnosed with acute myeloid leukemia. The engraftment rate was 85.7%. The median neutrophil and platelet engraftment times were day 17 and 30.5, respectively. Acute GVHD grade I-II occurred in only two patients. Three subjects had limited chronic GVHD. The incidence of bloodstream infection was 61.9%. Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa was the cause of mortality in 3 patients. 1-year probabilities of relapse, NRM, OS, and DFS were 18.52%, 20%,

62.2%, and 65.19%, respectively. The DRI was statistically significantly associated with DFS (p=0.037).

Conclusion: Haplo PTCy is an optimal treatment for transplantation indicated patients in Vietnam.

Key words: Haploidentical transplantation, haplo PTCy, cyclophosphamide.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc đồng loại là một phương pháp điều trị có khả năng chữa khỏi hoàn toàn nhiều bệnh lý huyết học ác tính và lành tính. Người cho tế bào gốc phù hợp HLA hoàn toàn luôn là lựa chọn tối ưu nhất và là yếu tố quan trọng có ảnh hưởng đến kết quả của cuộc ghép. Tuy nhiên, nguồn người cho phù hợp HLA từ anh chị em ruột và từ cộng đồng không phải luôn luôn sẵn sàng để đáp ứng nhu cầu ghép tế bào gốc. Điều này tạo nên rất nhiều khó khăn trong quá trình điều trị, nhất là đối với các bệnh lý huyết học ác tính vốn không thể chờ đợi quá lâu để tìm kiếm người cho.

Mặt khác, nguồn người cho nửa thuận hợp HLA lại rất phong phú, từ anh em, cha mẹ, cô chú... Với đặc tính văn hóa sống gần gia đình ở Việt Nam, việc tìm người cho nửa thuận hợp trở nên dễ dàng và thuận lợi hơn. Mặc dù thế, vào thời gian đầu, ghép tế bào gốc đồng loại nửa thuận hợp HLA (ghép haplo) gặp rất nhiều khó khăn do nguy cơ thải ghép cao và khả năng xuất hiện bệnh mô ghép chống chủ (GVHD) tối cấp nguy hiểm [10]. Nhằm khắc phục những bất lợi này, nhóm nghiên cứu của Đại học Johns Hopkins đã đưa vào phương pháp sử dụng cyclophosphamide liều cao sau ghép (PTCy) với những kết quả bước đầu khá ngoạn mục khi thời gian sống của bệnh nhân vẫn đảm bảo nhưng biến chứng của quá trình ghép được giảm thiểu đáng kể [2]. Từ đó, số lượng trường hợp được ghép haplo đã tăng nhanh chóng và trở thành lựa chọn điều trị bước đầu ở nhiều trung tâm tại Mỹ và Châu Âu [3].

Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM (BV.TMHH) đã bắt đầu áp dụng ghép haplo từ năm 2013, trong đó có sử dụng và không sử dụng PTCy. Nghiên cứu này là một tổng kết bước đầu riêng về ghép haplo kèm PTCy nhằm đánh giá hiệu quả điều trị và những biến chứng thường gặp của phương pháp này tại bệnh viện trong những năm vừa qua.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- **Thiết kế nghiên cứu:** mô tả hàng loạt ca, hồi cứu.
- **Địa điểm nghiên cứu:** Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM.
- **Thời gian nghiên cứu:** từ tháng 1/2014 đến tháng 5/2020.
- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:**
  - Bao gồm cả bệnh nhân người lớn và trẻ em.
  - Được chẩn đoán bệnh lý huyết học ác tính
  - Được tiến hành ghép tế bào gốc từ người thân nửa thuận hợp HLA
  - Được theo dõi và đánh giá đầy đủ sau ghép.
  - Được sử dụng cyclophosphamide liều cao sau ghép haplo.
- **Sơ lược quá trình ghép haplo PTCy:**

Bệnh nhân có chỉ định ghép tế bào gốc sẽ được tầm soát các bilan trước ghép và xét nghiệm HLA người thân trong gia đình. Nếu không có người cho phù hợp HLA 10/10, người cho phù hợp HLA < 9/10 sẽ được chọn với điều kiện 2 vị trí không thuận hợp không cùng thuộc một allen.

Chúng tôi huy động tế bào gốc máu ngoại

vi người cho sau 3 ngày sử dụng G-CSF. Lượng tế bào gốc mục tiêu CD34+ ≥ $5x10^6$/kg. Tế bào gốc được xử lý với DMSO 5% và lưu trữ ở nhiệt độ -196^oC tại ngân hàng tế bào gốc. Bệnh nhân được sử dụng các phác đồ điều kiện hoá giảm cường độ tùy theo tình trạng bệnh lý và nguy cơ trước ghép (Bảng 1).

Bảng 1: Các phác đồ điều kiện hóa được sử dụng trong nghiên cứu

Tên phác đồ	Chi tiết
Flu/Bu/Cy liều thấp	**Fludarabine** 30mg/m^2/ngày, N-6 đến N-2, **Busulfan** 130mg/m^2/ngày, N-3 và N-2, **Cyclophosphamide** 14,5mg/kg/ngày, N-6 và N-5
Flu/Bu/Thiotepa	**Fludarabine** 30mg/m^2/ngày, N-5 đến N-1, **Busulfan** 130mg/m^2/ngày, N-4 và N-3, **Thiotepa** 5-10mg/kg/ngày, N-6.
Flu/Mel/Ara-C	**Fludarabine** 30mg/m^2/ngày, N-9 đến N-4, **Melphalan** 70mg/m^2/ngày, N-3 và N-2 **ARA-C** 2g/m^2/ngày, N-9 đến N-6.

Phòng ngừa GVHD với cyclophosphamide 50 mg/kg (N+3 và N+4), Tacrolimus (N+5 đến 6 tháng sau ghép), với mục tiêu [FK] là 10-15 mg/ml và MMF (N+5 đến N+35).

Điều trị hỗ trợ sau ghép: G-CSF 5mcg/kg/ngày từ N+5 cho đến khi Neu > 0,5 K/uL trong 2 ngày liên tiếp. Ngoài ra, chúng tôi còn bổ sung kháng sinh, kháng nấm, kháng siêu vi, bactrim dự phòng và dùng phòng cách ly vô trùng.

Đánh giá mọc mảnh ghép dựa vào chimerism N+30 sau ghép. Ngày hồi phục bạch cầu hạt là ngày đầu tiên sau ba ngày liên tiếp khi Neu > 0,5 K/uL mà không sử dụng GCSF. Thời gian hồi phục tiểu cầu được tính từ ngày ghép đến ngày đầu tiên trong 3 ngày liên tiếp tiểu cầu > 20 K/L.

Đánh giá tủy đồ, tồn lưu tế bào ác tính (MRD) (nếu có) và chimerism mỗi 3-6 tháng từ N+100.

- **Phân tích thống kê:**

Các số liệu nghiên cứu được thu thập đầy đủ trong suốt quá trình ghép. Dữ liệu được phân tích bằng chương trình SPSS 13. Đánh giá hiệu quả điều trị qua DFS và OS bằng Kaplan Meier.

Thời gian sống toàn bộ (OS) là thời gian từ lúc người bệnh bắt đầu ghép cho đến lúc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào hoặc chấm dứt nghiên cứu.

Thời gian sống không bệnh (DFS) là thời gian từ lúc bắt đầu ghép đến khi có dấu hiệu tái phát bệnh hoặc tử vong hoặc đến lần theo dõi cuối cùng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

- **Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu**

Chúng tôi đã thu nhận được 21 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Tuổi trung vị là 42 (8-53) tuổi. Tỷ lệ nam:nữ là 13:8. Đa số bệnh nhân được chẩn đoán là bạch cầu cấp dòng tủy. Chỉ số Nguy cơ bệnh (DRI) thấp – trung bình chiếm hơn 70% (Bảng 2).

Bảng 2: Đặc điểm bệnh nhân trước ghép

Đặc điểm	Bệnh nhân (n=21)
Tình trạng bệnh lý trước ghép:	
+ Bạch cầu cấp dòng tủy	12 (57,1%)
+ Bạch cầu mạn dòng tủy	2 (9,5%)
+ Bạch cầu cấp dòng lympho	6 (28,6%)
+ Loạn sinh tủy	1 (4,8%)
Chỉ số DRI	
+ Trung bình – Thấp	15 (71,4%)
+ Cao – Rất cao	6 (28,5%)
Liều tế bào gốc CD34+ (giới hạn) ($x10^6$/kg)	7,17 (5,7-8,11)
Phác đồ điều kiện hóa	
+ Flu/Bu/Cy liều thấp	15 (71,4%)
+ Flu/Bu/Thiotepa	4 (19%)
+ Flu/Mel/Ara	2 (9,5%)

- **Đặc điểm về mọc mảnh ghép**

Ngoài 3 bệnh nhân tử vong sớm, 18/21 trường hợp mọc mảnh ghép được xác định bằng chimerism vào N+30 sau ghép haplo PTCy. Ngày trung vị hồi phục bạch cầu hạt là 17 (14-23) ngày. Có 14/21 trường hợp hồi phục tiểu cầu với ngày trung vị là 30,5 (17-93) ngày.

- **Đặc điểm biến chứng sau ghép**

GVHD cấp xảy ra chủ yếu thuộc độ I-II (chiếm 2/21 trường hợp) và không bệnh nhân nào xuất hiện GVHD cấp độ nặng. Chỉ có 3 bệnh nhân xuất hiện GVHD mạn độ giới hạn. Các trường hợp trên đều đáp ứng điều trị GVHD chuẩn.

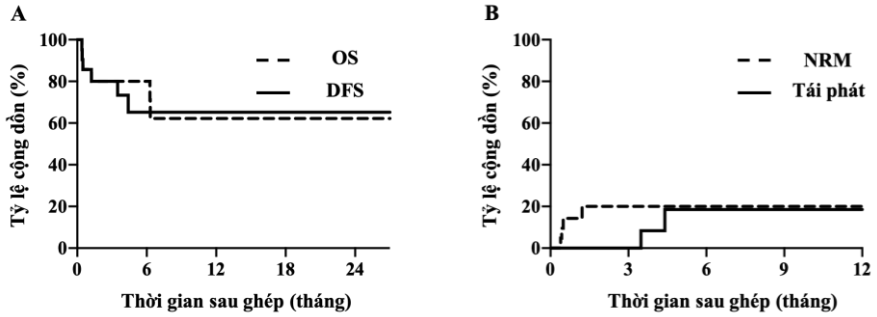
Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều sốt giảm bạch cầu hạt. Có 13 trường hợp (61,9%) xuất hiện nhiễm trùng huyết. Tác nhân chủ yếu là Gram (-), chiếm 13/18 số mẫu bệnh phẩm. Tác nhân xuất hiện nhiều nhất là Pseudomonas aeruginosa và Escherichia coli, với tỷ lệ lần lượt 5/18 và 4/18. Có 3 trường hợp tử vong do sốc nhiễm trùng đều do nhiễm Pseudomonas aeruginosa đa kháng.

Tỷ lệ tái hoạt CMV là 71,4%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 4/21 bệnh nhân xuất hiện viêm bàng quang xuất huyết độ trung bình – nặng và được điều trị tích cực với đa truyền dịch, giữ tiểu cầu trên 50 K/uL và oxy cao áp.

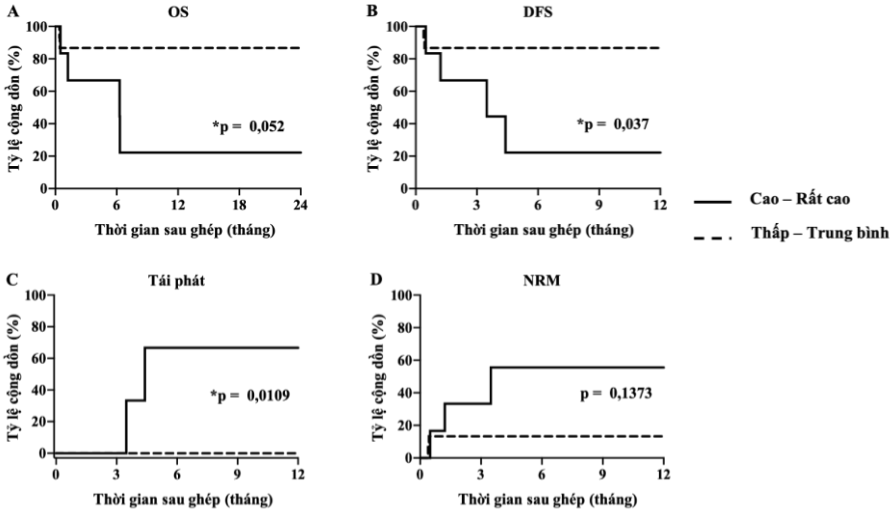
- **Kết quả sau ghép**

Cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 15/21 bệnh nhân ghép haplo còn sống. OS tại thời điểm 1 năm sau ghép là 62,2%. DFS tại thời điểm 1 năm sau ghép là 65,19%. Tử suất không do tái phát (NRM) và tỷ lệ tái phát sau 1 năm lần lượt là là 20% và 18,52% (Biểu đồ 1).

Bệnh nhân có chỉ số DRI cao – rất cao có OS và DFS thấp hơn bệnh nhân có chỉ số DRI thấp – trung bình. Ngoài ra, nhóm có chỉ số DRI cao – rất cao có tỷ lệ tái phát cao hơn nhóm có chỉ số DRI thấp – trung bình (Biểu đồ 2). Ngoài ra, bệnh nhân nhiễm Pseudomonas aeruginosa đa kháng trong ghép haplo PTCy có thời gian sống toàn bộ thấp hơn nhóm không nhiễm (p=0,023).



Biểu đồ 1: Tỷ lệ cộng dồn OS – DFS (A) và NRM – tái phát (B)



Biểu đồ 2: Tương quan chỉ số DRI với OS (A) - DFS (B) - tái phát (C) - NRM (D)

IV. BÀN LUẬN

Ghép haplo là một trong những giải pháp cứu cánh và đồng thời là nguồn tế bào gốc khả thi cho bệnh nhân huyết học. Với những nỗ lực phát triển và cải thiện ghép haplo, hiện nay có 3 phương pháp hiện đại đang được sử dụng và nghiên cứu: (1) Ghép haplo loại bỏ lympho T với liều cao CD34; (2) Phác đồ GIAC: huy động bằng GCSF, ức chế miễn dịch mạnh sau ghép, ATG dự phòng GVHD và kết hợp tế bào gốc máu ngoại vi với tủy xương; (3) Cyclophosphamide liều cao sau ghép (PTCy) là một phương pháp an toàn mặc dù ra đời sau nhưng hiện đã được sử dụng rộng rãi để dự phòng GVHD [4]

Những nghiên cứu lớn trên thế giới cũng cho thấy không có sự khác biệt về các kết quả sau ghép khi so sánh giữa ghép haplo PTCy và các phương pháp ghép phù hợp hoàn toàn HLA khác [5-7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, NRM và tỷ lệ tái phát tại thời điểm 1 năm lần lượt là 20% và 18,52%. OS 1 năm sau ghép là 62,2% và DFS 1 năm là 65,19%. Hầu hết các trường hợp tử vong hay tái phát đều thuộc thời điểm 6 tháng sau ghép. Từ đó, việc điều trị duy trì sớm sau ghép là vô cùng quan trọng. Tương tự, một nghiên cứu về ghép haplo PTCy khác với nguồn tế bào gốc máu ngoại vi và điều kiện hóa giảm liều trên 55 bệnh nhân đưa ra kết quả NRM và tái phát sau 1 năm là 11% và

46% và OS là 48% [8]. Tác giả Sugita cũng báo cáo 31 trường hợp ghép haplo RIC máu ngoại biên với NRM, tỷ lệ tái phát, OS và DFS 1 năm lần lượt là 23%, 45%, 45% và 34% [9].

Với thời gian hồi phục bạch cầu hạt và tiểu cầu trung vị là 17 và 30,5 ngày, chúng tôi nhận thấy kết quả này trong ghép haplo PTCy của nghiên cứu tương tự như các nghiên cứu của thế giới. Điều này được thể hiện khi so sánh với nghiên cứu của tác giả Sugita [9]. Trong đó, 27/31 (87%) trường hợp hồi phục bạch cầu với trung vị là 19 (15-27 ngày). Ngoài ra, thời gian hồi phục bạch cầu hạt và tiểu cầu của ghép PTCy tương đối dài hơn khi so sánh với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hạnh Thư về ghép đồng huyết thống phù hợp hoàn toàn HLA trên 47 bệnh nhân AML tại BV.TMHH với kết quả lần lượt là 12 và 13 ngày [1].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ GVHD cấp là 9,52% và không bệnh nhân nào xuất hiện GVHD cấp độ nặng. Ngoài ra, một số nghiên cứu cũng đã đưa ra những số liệu khác nhau về GVHD cấp độ II-IV và độ III-IV với kết quả lần lượt là 18-61% và 4-23% [8,9,11-13]. Tuy kết quả số liệu GVHD cấp khá đa dạng trong nhiều nghiên cứu nhưng hiệu quả phòng ngừa GVHD cấp, đặc biệt ở phòng ngừa GVHD cấp nặng của cyclophosphamide liều cao sau ghép haplo đã được chứng minh trong thực hành lâm sàng tại BV.TMHH. Ngoài ra, chỉ có 3 bệnh nhân xuất hiện GVHD mạn độ giới hạn. Chủ yếu các trường hợp này có biểu hiện trên da mức độ nhẹ và có đáp ứng với corticosteroid bôi tại chỗ.

Cho đến nay, nhiễm trùng vẫn đang là thách thức lớn trong ghép haplo PTCy nói riêng và ghép tế bào gốc nói chung. Có đến 61,9% bệnh nhân xuất hiện nhiễm trùng huyết sau ghép haplo PTCy. Ngoài ra, 3 bệnh nhân tử vong trước do sốc nhiễm trùng với tác nhân đa kháng Pseudomonas aeruginosa. Khi phân tích ban đầu về tương quan với OS trong nghiên cứu của chúng tôi, nhiễm Pseudomonas aeruginosa là một yếu tố nguy cơ làm giảm OS. Tương tự, nghiên cứu tại đại học Washington cũng cho thấy tỷ lệ nhiễm trùng chiếm 62%. Trong đó, nhiễm trùng huyết nặng chủ yếu do vi khuẩn Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus và các vi khuẩn Gram âm khác [14]. Từ đó, ta có thể nhận thấy tầm quan trọng của việc sử dụng kháng sinh dự phòng sớm ở bệnh nhân có tiền căn đa kháng. Đồng thời, việc sử dụng liệu pháp xuống thang kháng sinh và bổ sung gamma globulin nhằm nâng đỡ miễn dịch của bệnh nhân ghép PTCy cần được cân nhắc trong thực hành lâm sàng.

Chỉ số DRI là một công cụ dùng để đánh giá nguy cơ ảnh hưởng đến sống còn của bệnh nhân dựa vào loại bệnh và tình trạng bệnh trước ghép. Nghiên cứu của tác giả Armand P. đã chứng minh được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nguy cơ từ thấp đến rất cao ($p<0,0001$) [15]. Sau khi phân tích mối tương quan giữa chỉ số DRI và OS-DFS, nhóm bệnh nhân có chỉ số DRI cao – rất cao có OS và DFS thấp hơn hẳn nhóm bệnh nhân có chỉ số DRI thấp – trung bình. Tương tự, những trường hợp DRI cao – rất cao cũng có tỷ lệ tái phát cao hơn ($p=0,0109$). Tương tự, kết quả của nghiên cứu của tác giả McCurdy đã chứng minh được OS và PFS của nhóm bệnh nhân DRI

cao – rất cao thấp hơn rõ nhóm còn lại với p <0,0001[12]. Từ đó, điều này góp phần chứng minh hiệu quả của chỉ số DRI này trong đánh giá nguy cơ trước ghép nhằm tiên lượng cuộc ghép và tư vấn cho bệnh nhân để cải thiện kết quả ghép haplo PTCy. Đồng thời, kết quả cũng cho thấy việc ghép sớm ở những trường hợp DRI thấp – trung bình mang lại lợi ích khá khả quan.

V. KẾT LUẬN

Nhìn chung, ghép haplo PTCy mang lại lợi ích rút ngắn thời gian tìm người cho ở những bệnh nhân cần kiểm soát sớm tình trạng bệnh đồng thời phù hợp với tình hình kinh tế của Việt Nam. Ngoài ra, OS và DFS gần như tương đương khi so sánh với các phương pháp ghép tế bào gốc khác. Tử vong nguyên nhân nhiễm trùng còn khá cao do tác dụng của cyclophosphamide liều cao cũng như thời gian hồi phục miễn dịch kéo dài. Do đó, có thể cho rằng việc ghép haplo PTCy mang lại lợi ích cho bệnh nhân mắc bệnh lý ác tính tại Việt Nam nhưng đồng thời cũng tồn tại nguy cơ rất cao của việc nhiễm trùng với vi khuẩn đa kháng sau ghép.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Hạnh Thư, Huỳnh Đức Vĩnh Phú, Phù Chí Dũng, và cs. (2017)** "Đánh giá hiệu quả dị ghép tế bào gốc từ máu ngoại vi trên bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy". Tạp chí Y học Việt Nam, 453 (4), 94 - 100.
2. **Luznik L., O'Donnell P. V., Symons H. J., et al. (2008)** "HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high - dose, posttransplantation cyclophosphamide". Biol Blood Marrow Transplant, 14 (6), 641-50.
3. **Lee C. J., Savani B. N., Mohty M., et al. (2017)** "Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation". Haematologica, 102 (11), 1810-1822.
4. **Kanakry C. G., Fuchs E. J., Luznik L. (2016)** "Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation". Nat Rev Clin Oncol, 13 (1), 10-24.
5. **Bashey A., Zhang X., Jackson K., et al. (2016)** "Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index". Biol Blood Marrow Transplant, 22 (1), 125-33.
6. **McCurdy S. R., Fuchs E. J. (2015)** "Comparable Outcomes for Hematologic Malignancies after HLA-Haploidentical Transplantation with Posttransplantation Cyclophosphamide and HLA-Matched Transplantation". Adv Hematol, 2015, 431923.
7. **Ciurea S. O., Zhang M. J., Bacigalupo A. A., et al. (2015)** "Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia". Blood, 126 (8), 1033-40.
8. **Raj K., Pagliuca A., Bradstock K., et al. (2014)** "Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors

after reduced-intensity conditioning". Biol Blood Marrow Transplant, 20 (6), 890-5.

9. **Sugita J., Kawashima N., Fujisaki T., et al. (2015)** "HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning". Biol Blood Marrow Transplant, 21 (9), 1646-52.
10. **Powles R. L., Morgenstern G. R., Kay H. E., et al. (1983)** "Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia". Lancet, 1 (8325), 612-5.
11. **Solomon S. R., Sizemore C. A., Sanacore M., et al. (2012)** "Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial". Biol Blood Marrow Transplant, 18 (12), 1859-66.
12. **McCurdy S. R., Kanakry J. A., Showel M. M., et al. (2015)** "Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide". Blood, 125 (19), 3024-31.
13. **Bacigalupo A., Dominietto A., Ghiso A., et al. (2015)** "Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignanices following a myeloablative conditioning: an update". Bone Marrow Transplant, 50 Suppl 2, S37-9.
14. **Slade M., Goldsmith S., Romee R., et al. (2017)** "Epidemiology of infections following haploidentical peripheral blood hematopoietic cell transplantation". Transpl Infect Dis, 19 (1)
15. **Armand P., Kim H. T., Logan B. R., et al. (2014)** "Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation". Blood, 123 (23), 3664-71.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN ĐA U TỦY XƯƠNG BẰNG PHÁC ĐỒ VTD TẠI TRUNG TÂM HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH THANH HOÁ TỪ 6/2019 - 6/2020

Nguyễn Huy Thạch*, Phạm Thị Nguyệt*, Lê Phú Đạt*

TÓM TẮT

Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm bệnh nhân được chẩn đoán đa u tủy xương, đánh giá đáp ứng sau điều trị bằng phác đồ VTD tại trung tâm Huyết học – Truyền máu bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa từ 6/2019 – 6/2020.

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu 15 bệnh nhân được chẩn đoán đa u tủy xương được điều trị bằng phác đồ VTD tại trung tâm Huyết học – Truyền máu bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa từ 6/2019 – 6/2020. Bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị dựa theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hiệp hội nghiên cứu về ĐUTX quốc tế (IMWG).

Kết quả nghiên cứu: 15 bệnh nhân được chẩn đoán đa u tủy xương và được điều trị phác đồ VTD. Tỉ lệ nam: nữ là 1:1. Tuổi trung bình là 62,67 tuổi, nhóm 60-70 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (60%). Phần lớn bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu (93,3%); triệu chứng đau xương chiếm 86,67%; suy thận chiếm 40%. Thể bệnh gặp nhiều nhất là IgG-Kappa (46,67%) và IgG-Lamda (20%). Sau mỗi đợt điều trị hóa chất, nồng độ creatinine, protein toàn phần và beta 2 microglobulin huyết thanh có xu hướng giảm dần và lượng Hb có xu hướng tăng dần. Định lượng Ig, tỉ lệ tế bào dòng plasmo trong tuỷ xương và nồng độ beta 2 microglobulin sau điều trị 4 đợt hóa trị giảm so với thời điểm chẩn đoán, sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê ($p<0.05$). Tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn sau 4 đợt điều trị hóa trị là 50%, đáp ứng một phần rất tốt là 33,3%, đáp ứng một phần là 26,7%. Các biến chứng thường gặp sau điều trị hóa chất là tổn thương thần kinh ngoại biên (13,3%), sốt (13,3%), giảm tiểu cầu (6,67%), nhiễm virus Zoster (6,67%), viêm phổi (6,67%).

Từ khóa: Đa u tủy xương, đáp ứng điều trị, VTD.

SUMMARY

INITIALLY ASSESSING THE RESPONSES TO TREATMENT IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS WITH VTD REGIMEN AT HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION CENTER, THANH HOA GENERAL HOSPITAL FROM JUNE 2019 TO JUNE 2020

Objectives: To describe some clinical and subclinical characteristics of patients diagnosed with multiple myeloma before and after treatment with VTD regimen at Hematology - Blood transfusion center of Thanh Hoa General Hospital from 6/2019 – 6/2020.

Method and patients: cross-sectional descriptive, retrospective study. 15 patients diagnosed with multiple myeloma were treated with VTD regimen at Hematology - Blood transfusion center of Thanh Hoa General Hospital from 6/2019 - 6/2020. Patients are diagnosed and treated according to the standards of the International myeloma working group (IMWG).

**Trung tâm Huyết học – Truyền máu, BVĐK tỉnh Thanh Hóa*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Huy Thạch

Email: bsnguyenhuythach.th@gmail.com

Ngày nhận bài: 19/8/2020

Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020

Ngày duyệt bài: 15/9/2020

Results: 15 patients were diagnosed with multiple myeloma and received VTD regimen. The male: female ratio is 1:1. The average of age is 62.67 years old, the rate of 60-70 age group is highest (60%). The majority of patients present with anemia (93.3%); the rate of bone pain symptoms is 86.67%; the patients with kidney failure is 40%. The most common forms are IgG-Kappa (46.67%) and IgG-Lamda (20%). Serum creatinine, total protein and beta 2 microglobulin concentrations tended to decrease and Hb levels tended to increase, after each chemotherapy. After 4 chemotherapy course, Ig quantification, bone marrow plasmocyte cell ratio and beta 2 microglobulin concentration decreased compared to the time of diagnosis, the difference was statistically significant (p <0.05). The proportion of patients who responded completely after 4 chemotherapy sessions was 50%, the very good partial response was 33.3%, the partial response was 26.7%. Common complications after chemotherapy were peripheral nerve damage (13.3%), fever (13.3%), thrombocytopenia (6.67%), Zoster virus infection (6.67%), pneumonia (6.67%).

Keywords: Multiple myeloma, response to treatment, VTD.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (Kahler) là một bệnh máu ác tính, đặc trưng bởi sự tăng sinh và tích lũy bất thường của các tương bào ác tính dẫn tới sự tăng sản xuất các paraprotein trong máu và nước tiểu gây tổn thương các cơ quan [1]. Theo thống kê tại Mỹ, bệnh ĐUTX chiếm khoảng 1,8% các bệnh lý ung thư và khoảng 10% các bệnh máu ác tính, với tỷ lệ mắc hàng năm khoảng 8/100.000 dân [2]. Đơn nguyên Huyết học lâm sàng thuộc Trung tâm Huyết học – Truyền máu, bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa được thành lập từ T6/2019, hiện đang tiếp nhận điều trị và quản lý hơn 30 bệnh nhân đa u tủy xương. Nhằm góp phần vào việc nâng cao chất lượng chẩn đoán và kết quả điều trị dựa trên các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân Đa u tủy xương trước và sau khi được điều trị bằng phác đồ VTD, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu sau: "Bước đầu đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân Đa u tủy xương bằng phác đồ VTD tại trung tâm Huyết học – Truyền máu bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa từ 6/2019 – 6/2020" nhằm 2 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh đa u tủy xương được điều trị bằng phác đồ VTD tại trung tâm Huyết học – Truyền máu bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa từ 6/2019 – 6/2020.

2. Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân đa u tủy xương bằng phác đồ VTD tại trung tâm Huyết học – Truyền máu bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa từ 6/2019 – 6/2020.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- Gồm 15 bệnh nhân đa u tủy xương được chẩn đoán và điều trị tại trung tâm Huyết học-Truyền máu bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa từ 01/0/2019 – 31/6/2020.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán theo:

2.1.1.1. Bệnh nhân được lựa chọn theo tiêu chuẩn chẩn đoán Hiệp hội đa u tủy xương quốc tế (IMWG) năm 2009.

- Bệnh lý gamma đơn dòng có ý nghĩa không xác định.
- Đa u tủy xương tiềm tàng.
- Đa u tủy xương có triệu chứng

2.1.1.2. Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ sau:

- Phác đồ VTD gồm có: Bortezomid, thalidomide, dexamethasone.
- Điều trị triệu chứng.

2.1.1.3. Theo dõi và đánh giá kết quả điều trị theo tiêu chuẩn đáp ứng điều trị (IMWG - 2011).

- Đáp ứng hoàn toàn (CR)
- Đáp ứng hoàn toàn nghiêm ngặt (sCR)
- Đáp ứng một phần rất tốt (VGPG)
- Đáp ứng một phần (PR)
- Bệnh ổn định (SD)
- Bệnh tiến triển (PD)

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu.

2.2.2. Các bước tiến hành.

- Lập mẫu bệnh án

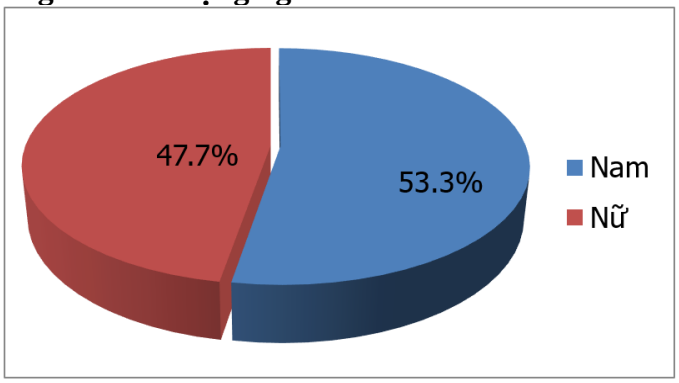
- Xét nghiệm: Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, huyết tủy đồ, sinh thiết tủy xương, fibrinogen, PT, INR, rAPTT, TT, Coombs TT/GT, protein toàn phần, albumin, ure, creatinin và canxi huyết thanh, GOT, GPT, Billirubin TP (TT, GT), LDH, acid uric, beta 2 microglobulin, định lượng globulin miễn dịch IgG, IgA, IgM và đo chuỗi nhẹ tự do (FLC) trong huyết thanh; Xquang xương, cộng hưởng từ hoặc cắt lớp vi tính (CLVT), PET/CT hoặc PET/MRI.

2.2.3. Phương pháp xử lý số liệu:

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

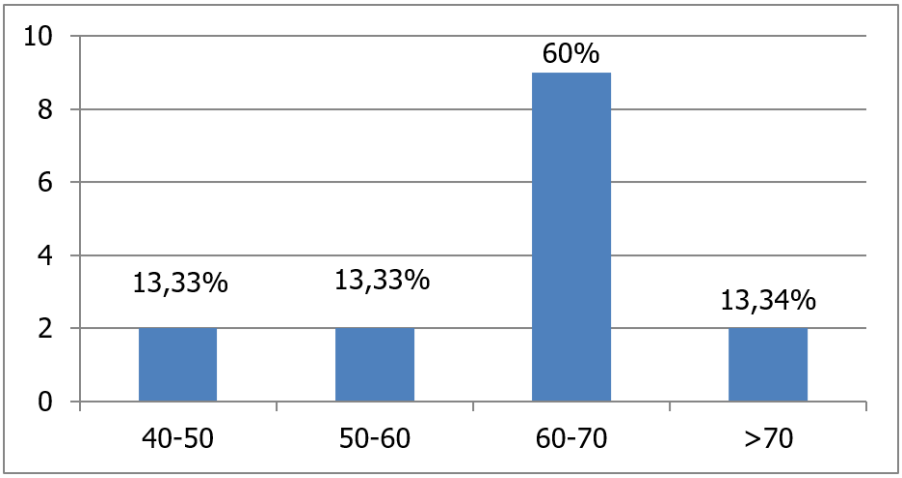
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 1: Phân bố bệnh nhân theo giới

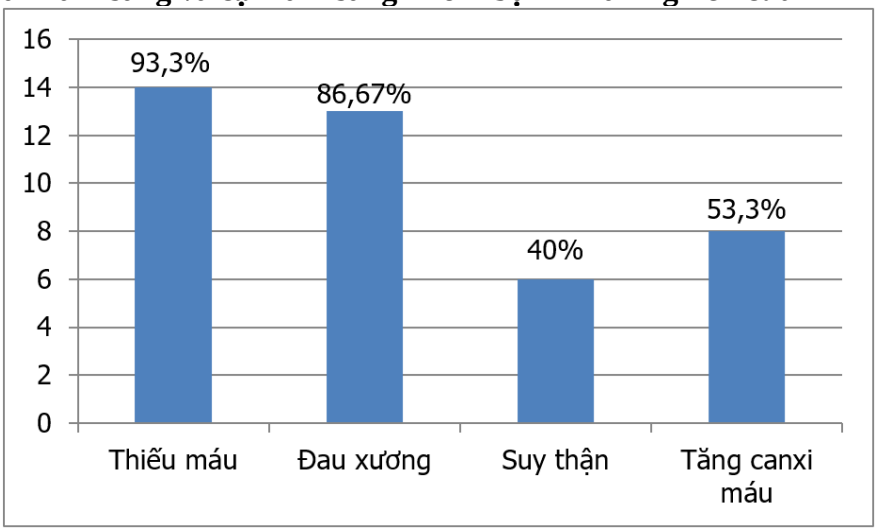
Nhận xét: Bệnh nhân nam chiếm 53,3%, bệnh nhân nữ chiếm 47,7%; tỉ lệ nam : nữ là 1:1.



Biểu đồ 2. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi.

Nhận xét: Tuổi trung bình là 62.67 tuổi. Tuổi nhỏ nhất là 42, tuổi lớn nhất là 77. Nhóm tuổi 60-70 chiếm tỉ lệ cao nhất 60%.

2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu



Biểu đồ 3. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán.

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu (93,3%); triệu chứng đau xương chiếm 86,67%; suy thận chiếm 40%; và 53,3% bệnh nhân có tăng canxi máu.

Bảng 1. Đặc điểm xét nghiệm huyết học

Chỉ số	n	%	X±SD
Bạch cầu ≥ 4 G/L	11	73,3	5,81±2,25
1-4 G/L	4	23,7	
< 1 G/L	0	0	
Huyết sắc tố			
<60 g/l	3	20	78,13±24,27
60-90	7	46,7	
90-120	4	26,7	
>120	1	6.6	
Tiểu cầu			
>150 G/L	10	66,7	208,07±82,33
100-150 G/L	5	33,3	
<100 G/L	0	0	
Tỉ lệ % plasmo tủy xương			
10-20	2	13,3	36±10,62
20-30	3	20	
30-40	5	33,3	
>40	5	33,3	

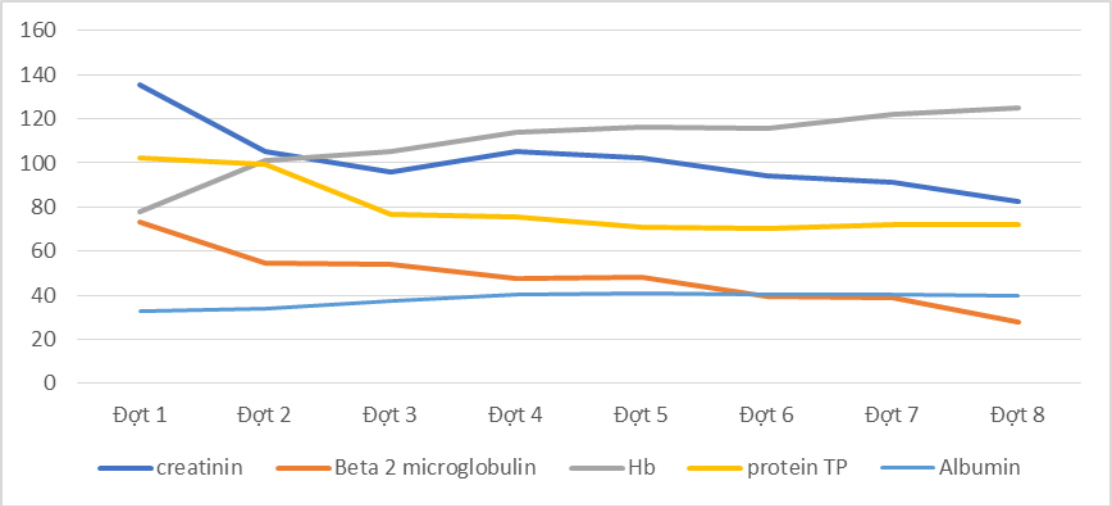
Nhận xét: Tỉ lệ bệnh nhân có bạch cầu giảm là 23.7%, thiếu máu nặng gặp ở 20%, thiếu máu mức độ vừa chiếm 46.7%, tỉ lệ bệnh nhân có tiểu cầu giảm nhẹ 100-150 G/L là 33.3%, phần lớn bệnh nhân có tỉ lệ tế bào dòng plasmo trong tủy xương >30%.

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo thể bệnh đa u tủy xương.

Thể bệnh		n	%
IgA	Kappa	0	0
	Lamda	1	6.7
IgG	Kappa	7	46,7
	Lamda	3	20
Chuỗi nhẹ	Kappa	0	0
	Lamda	3	20
IgM		1	6.7
Tổng		15	100

Nhận xét: Thể bệnh IgG chiếm tỉ lệ cao (66,7%), trong đó IgG-K chiếm 46,7%, IgG-L chiếm 20%. Có 3 bệnh nhân bị bệnh đa u tủy xương chuỗi nhẹ Lamda (20%)

3. Kết quả điều trị bệnh nhân đa u tủy xương bằng phác đồ VTD.



Biểu đồ 4. Diễn biến huyết học, sinh hóa bệnh nhân sau mỗi đợt điều trị hóa chất.

Nhận xét: Nồng độ creatinine, protein toàn phần và beta 2 microglobulin huyết thanh có xu hướng giảm dần và lượng Hb có xu hướng tăng dần qua các đợt điều trị.

Bảng 3. So sánh giá trị định lượng Ig, beta 2 microglobulin và tỉ lệ plasma trong tủy xương trước và sau điều trị hóa chất 4 đợt.

Chỉ số	Trước	Sau	p
IgA (n=6)	157,1±25,95	72,85±37,96	<0,05
IgG (n=6)	5215,65±307,43	1433,92±724,51	<0,05
Kappa	97,63±12,01	24,99±12,3	<0,05
Lamda	34,02±16,29	28,57±13,87	<0,05
Tỉ lệ plasmo trong tủy xương	36±10,62	7±3,41	<0,05
Nồng độ beta 2 microglobulin	8,22±2,04	5,61±2,07	<0,05

Nhận xét: Định lượng các Ig, tỉ lệ tế bào dòng plasmo trong tuỷ xương và nồng độ beta 2 microglobulin sau 4 đợt điều trị hóa chất giảm so với thời điểm chẩn đoán, sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)

Bảng 4. Đáp ứng điều trị sau 4 đợt hóa chất

Kết quả	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	3	50%
Đáp ứng một phần rất tốt	2	33,3%
Đáp ứng một phần	1	26,7%

Nhận xét: Tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn sau 4 đợt điều trị hóa chất là 50%, đáp ứng một phần rất tốt là 33,3%, đáp ứng một phần là 26,7%.

Bảng 5. Tác dụng phụ sau điều trị hóa chất

Biến chứng	n	%
Triệu chứng tổn thương thần kinh ngoại biên	11	73,3
Giảm tiểu cầu	1	6,67
Nhiễm virus Zoster	1	6,67
Sốt	2	13,3
Viêm phổi	1	6,67
Tắc mạch	0	0

Nhận xét: Các biến chứng thường gặp sau điều trị hóa chất là: Triệu chứng tổn thương thần kinh ngoại biên (73,3%), sốt (13,3%), giảm tiểu cầu (6,67%), nhiễm virus Zoster (6,67%), viêm phổi (6,67%).

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Từ tháng 6/2019 đến tháng 6/2020, trung tâm Huyết học - Truyền máu bệnh viện đa khoa tỉnh Thanh Hóa điều trị 15 bệnh nhân đa u tủy xương bằng phác đồ VTD. Tỉ lệ bệnh nhân nam: nữ là 1:1. Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 42, lớn tuổi nhất là 77. Nhóm bệnh nhân từ 60-70 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (60%). Kết quả này cũng tương đương với một số nghiên cứu trên thế giới [1], [4]. Do điều kiện về cung ứng thuốc, cùng với việc xem xét cá thể hóa bệnh nhân trong điều trị nên đã có những bệnh nhân trên 65 tuổi nhưng có điều kiện thể trạng tốt, chúng tôi điều trị theo phác đồ VTD.

2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, hầu hết bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu từ nhẹ đến nặng (93,4%), trong đó nhóm bệnh nhân có thiếu máu vừa chiếm tỉ lệ cao nhất (46,7%). Tỉ lệ bệnh nhân có biểu hiện tổn thương xương, đau xương chiếm 86,67%, suy thận chiếm 40% và tăng canxi máu là 53,5%. Vì vậy nhiều bệnh nhân của chúng tôi đã được nhập viện vào nhiều chuyên khoa khác sau đó mới được chuyển đến chuyên khoa Huyết học, cá biệt có bệnh nhân đã điều trị bệnh xương khớp trong nhiều năm. Tỉ lệ này cao hơn một số nghiên cứu của tác giả Ludwig H, Kyle RA [5], [6], có thể do bệnh viện chúng tôi là bệnh viện đa khoa và

đơn nguyên Huyết học lâm sàng mới thành lập, do vậy, khái niệm bệnh máu ác tính còn khá mới mẻ trong quá trình chẩn đoán sớm và điều trị ở bệnh viện,

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, bệnh lý đa u tủy xương cũng ít có ảnh đến chỉ số bạch cầu và tiểu cầu ở máu ngoại vi. Tỷ lệ bạch cầu giảm <4G/L chỉ chiếm 23,7%, tỷ lệ bệnh nhân có tiểu cầu 100-150 G/L là 33,3%, không có trường hợp nào có tiểu cầu giảm dưới 100 G/L. Tại thời điểm chẩn đoán, tỷ lệ tế bào dòng plasmo trong tủy xương của bệnh nhân khá cao, có tới 66.67% trường hợp có tỷ lệ dòng plasmo trong tủy xương > 30%.

Cũng trong nghiên cứu này, thể bệnh IgG chiếm tỷ lệ cao (66,7%), trong đó IgG-K chiếm 46,7%, IgG-L chiếm 20%, kết quả này tương tự với nghiên cứu khác trên thế giới [8].

3. Kết quả điều trị bệnh nhân đa u tủy xương bằng phác đồ VTD.

Trong quá trình điều trị bệnh nhân, trước và sau mỗi đợt điều trị, chúng tôi làm xét nghiệm huyết học, sinh hóa để đánh giá hiệu quả và biến chứng có thể gặp trong quá trình điều trị hóa chất. Biểu đồ 4 thể hiện diễn biến các chỉ số huyết học và sinh hóa sau mỗi đợt điều trị hóa chất. Chúng tôi nhận thấy nồng độ Creatinine, Protein toàn phần và Beta 2 microglobulin huyết thanh có xu hướng giảm dần, đồng thời chỉ số Hemoglobin, Albumin có xu hướng tăng dần qua các đợt điều trị. Qua bảng 3 cho thấy chỉ số định lượng các Ig, tỷ lệ tế bào dòng Plasmo trong tuỷ xương và nồng độ Beta 2 microglobulin sau điều trị hóa chất 4 đợt giảm so với thời điểm chẩn đoán, sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Cũng theo bảng 4 cho thấy tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn sau 4 đợt điều trị hóa chất là 50%, đáp ứng một phần rất tốt là 33,3%, đáp ứng một phần là 26,7%. Kết quả điều trị này của chúng tôi tương tự kết quả điều trị của nhiều tác giả trong nước và thế giới.

Điều này cho thấy phác đồ VTD cho hiệu quả điều trị rất tốt trong điều trị bệnh đa u tủy xương, Bortezomid là thuốc ức chế proteasome đầu tiên ở người. Phác đồ VTD cho thấy dung nạp tốt và hiệu quả điều trị vượt trội so với các phác đồ khác. Hiện nay, phác đồ VTD (bortezomid, thalidomide, dexamethasone) là một trong những phác đồ được ưu tiên sử dụng điều trị cho nhóm bệnh nhân dưới 65 tuổi và có chỉ định ghép tế bào gốc [9].

Tuy vậy, phác đồ VTD, đặc biệt là Bortezomid cũng có nhiều tác dụng phụ như: sốt, tổn thương dây thần kinh ngoại biên, nhiễm virus Zoster giai đoạn muộn. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 11 trường hợp có các triệu chứng của tổn thương thần kinh ngoại biên chiếm 73,3%, 2 trường hợp sốt sau dùng hóa chất (13,3%), 1 trường hợp (6,67%) giảm tiểu cầu ngoại vi, 1 trường hợp (6,67%) nhiễm virus Zoster và có 1 ca bệnh (6,67%) viêm phổi sau điều trị.

V. KẾT LUẬN

Trong giai đoạn từ tháng 6/2019 – 6/2020, chúng tôi có 15 bệnh nhân đa u tủy xương đủ điều kiện áp dụng phác đồ VTD vào điều trị, chúng tôi xin được đưa ra một vài kết luận sau;

- Đa số bệnh nhân đa u tủy xương có biểu hiện thiếu máu (93,4%), đau xương (86,67%), suy thận (40%), tăng canxi máu

(53,5%). Thể bệnh IgG chiếm tỷ lệ cao (66.7%), trong đó IgG-K chiếm 46,7%.

- Phác đồ VTD cho kết quả tốt trong điều trị bệnh nhân đa u tủy xương dưới 65 tuổi. Sau 4 đợt hóa trị, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 50%, đáp ứng một phần rất tốt là 33,3%, đáp ứng một phần là 26,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Trung Phấn (2007).** Bài giảng huyết học truyền máu sau đại học, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. **Ríos Tamayo, Rafael & Sánchez Rodríguez, Dolores & Chang-Chan et al (2018**). Epidemiology of Multiple Myeloma, IntechOpen.
3. **M. A. Gertz & S. V. Rajkumar (2014).** Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, 1-14.
4. **S. V. Rajkumar (2012).** Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American journal of hematology, **87 (1)**, 78-88.
5. **Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al (2013).** International Myeloma Working Group recommendations for gobal myeloma care.
6. **Kyle RA, Rajkumar SV, 2009**. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia, 23: 3-9.
7. **S. V. Rajkumar & R. A. Kyle (2005).** Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proceedings, **80 (10)**, 1-15.
8. **S. V. Rajkumar, R. A. Kyle, T. M. Therneau et al (2005).** Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood, **106 (3)**, 812-817.
9. **S. K. Kumar, N. S. Callander, M. Alsina et al (2017).** Multiple myeloma, version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, **15 (2)**, 230-269.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH MẢNH GHÉP CHỐNG CHỦ CẤP TRÊN BÊNH NHÂN DỊ GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Trần Quang Hưng, Huỳnh Văn Mẫn, Huỳnh Đức Vĩnh Phú, Nguyễn Hạnh Thư, Phù Chí Dũng(*)

TÓM TẮT

Bệnh mảnh ghép chống chủ (GVHD) cấp là một trong những biến chứng quan trọng sau ghép tế bào gốc tạo máu. **Mục tiêu:** mô tả đặc điểm của các bệnh nhân GVHD cấp và hiệu quả điều trị GVHD cấp tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học. **Đối tượng:** 112 bệnh nhân dị ghép tế bào gốc tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học thành phố Hồ Chí Minh từ 01/01/2010 đến 30/06/2019. **Kết quả:** thời gian trung vị xảy ra GVHD cấp là ngày 29 sau ghép. Biểu hiện tại đường tiêu hóa là biểu hiện GVHD cấp thường gặp nhất, với 60,9% trường hợp GVHD cấp chỉ có biểu hiện đơn độc tại đường tiêu hóa. Tỉ lệ GVHD cấp trong nhóm ghép đồng huyết thống phù hợp HLA 10/10 trên bệnh nhân người lớn là 22,6%. Mycophenolate mofetil là thuốc điều trị GVHD cấp hàng thứ hai tương đối hiệu quả, tuy nhiên đi kèm với đó là nguy cơ nhiễm trùng và tái hoạt CMV cao. **Kết luận:** GVHD cấp là một biến chứng khá thường gặp với thời gian biểu hiện chủ yếu trong 6 tuần đầu tiên sau ghép. Biến chứng được kiểm soát khá tốt với điều trị hàng thứ nhất và thứ hai.

SUMMARY

Acute graft versus host disease (aGVHD) remains a common complication following hematopoietic stem cell transplant (HSCT). **Objectives:** the study aims to describe the characteristics of acute GVHD and its therapeutic response to first- and second-line treatment. **Participants:** 112 HSCT patients at Blood Transfusion and Hematology hospital from 01/01/2010 to 30/06/2019 were enrolled in the study. **Results:** acute GVHD mostly occurred between day 15 and day 42 following the reinfusion (the median time was D+29). Gastrointestinal (GI) manifestations were common in acute GVHD as 60.9% of aGVHD patients present with sole GI signs and symptoms. Acute GVHD was documented in 22.6% of adult patients with fully matched donor. Mycophenolate mofetil is relatively efficacious as second-line treatment; however, the use of MMF was accompanied by a high risk of infection and CMV reactivation. **Conclusions:** Acute GVHD typically occurs within the first 6 weeks following transplant. The complication is well controlled with current first- and second-line treatment.

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation; Acute graft versus host disease; corticosteroid; mycophenolate mofetil.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh mảnh ghép chống ký chủ (GVHD) là một trong những biến chứng quan trọng sau ghép tế bào gốc. Mặc dù đã có những bước tiến lớn trong việc phòng ngừa GVHD cấp, xuất độ của GVHD cấp vẫn còn cao, gặp trên khoảng 35-50% bệnh nhân [1]. GVHD cấp là nguyên nhân tử vong sau dị

(*)Bệnh viện Truyền máu – Huyết học
Chịu trách nhiệm chính: Trần Quang Hưng
Email: drtranquanghung91@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 15/9/2020

ghép tế bào gốc đứng hàng thứ hai, chỉ sau tái phát bệnh. Những nghiên cứu về GVHD cấp tại bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH) trước đó được thực hiện với cỡ mẫu nhỏ, một số phân nhóm có số lượng bệnh nhân rất ít (như nhóm ghép nửa thuận hợp và nhóm bệnh nhân trẻ em). Do đó, kết quả của nghiên cứu có thể vẫn chưa phản ánh chính xác kết quả ghép tại bệnh viện TMHH. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu *"Nghiên cứu đặc điểm và hiệu quả điều trị bệnh mảnh ghép chống chủ cấp trên người bệnh dị ghép tế bào gốc tại bệnh viện truyền máu huyết học"* nhằm trả lời câu hỏi: Đặc điểm của các bệnh nhân dị ghép tế bào gốc có GVHD cấp và hiệu quả điều trị GVHD cấp tại BV TMHH như thế nào? Để trả lời câu hỏi trên, chúng tôi đưa ra 2 mục tiêu như sau: *(1) Mô tả các đặc điểm của bệnh ghép chống chủ cấp; (2) Xác định tỉ lệ đáp ứng với điều trị của các bệnh nhân GVHD cấp.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca hồi cứu.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Tất cả bệnh nhân được dị ghép tế bào gốc tại bệnh viện truyền máu huyết học từ ngày 01/01/2010 đến ngày 30/06/2019.

Tiêu chuẩn loại trừ: Những bệnh nhân không có đủ thông tin theo dõi trong hồ sơ để chẩn đoán và phân độ GVHD cấp.

GVHD cấp được định nghĩa là sự hiện diện của đáp ứng viêm xảy ra ở 3 cơ quan (thường gặp, nhưng không nhất thiết xảy ra trong vòng 100 ngày đầu tiên sau ghép): (1) da, với triệu chứng rash da điển hình; (2) gan, với tăng bilirubin do tắc mật; (3), tiêu hóa, với triệu chứng của đường tiêu hóa trên và dưới: chán ăn, sụt cân, nôn, tiêu chảy, xuất huyết đường tiêu hóa. Chẩn đoán GVHD cấp khi không có sự hiện diện của GVHD mạn, và nên được cung cấp bằng chứng mô học, nhưng không bắt buộc nếu không có sự hiện diện của nguyên nhân khác có thể giải thích những triệu chứng trên.

Định nghĩa đáp ứng tốt với điều trị hàng thứ nhất: có sự cải thiện về grade của biểu hiện GVHD cấp mà không cần bổ sung thêm ức chế miễn dịch hàng thứ hai; bệnh nhân không được gọi là có đáp ứng tốt nếu như grade vẫn không đổi hoặc tăng nặng thêm sau khi sử dụng điều trị hàng thứ nhất với corticosteroid hay nếu phải bổ sung thêm ức chế miễn dịch hàng thứ hai [2].

Đáp ứng với điều trị được đánh giá vào ngày 3, 7, 14 và 28 sau khi bắt đầu điều trị hàng thứ nhất. Bệnh nhân được gọi là đạt CR khi các biểu hiện của GVHD cấp hoàn toàn biến mất, được gọi là đạt PR khi giảm mức độ GVHD ít nhất 1 cấp [2]. Bệnh tiến triển (PD) được định nghĩa là sự tăng giai đoạn GVHD lên 1 cấp sau 48 giờ (nếu đường tiêu hóa và gan bị ảnh hưởng) hay 72 giờ (nếu da bị ảnh hưởng) sau khi bắt đầu điều trị bằng corticoids [2]. Bệnh nhân được gọi là không đáp ứng (NR) khi không đạt tiêu chuẩn CR, PR, hay PD sau 7 ngày sử dụng corticoids (nếu da bị ảnh hưởng) hay 72 giờ (nếu đường tiêu hóa hoặc gan bị ảnh hưởng) [3].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của GVHD

3.1.1. Biểu hiện GVHD cấp

Có tổng cộng 25 đợt GVHD cấp (1 bệnh nhân biểu hiện 3 đợt GVHD cấp và 1 bệnh nhân biểu hiện 2 đợt). Có 21 bệnh nhân người lớn (≥ 16 tuổi) có GVHD cấp grade II – IV. Con số này trong nhóm bệnh nhân trẻ em chỉ là 1.

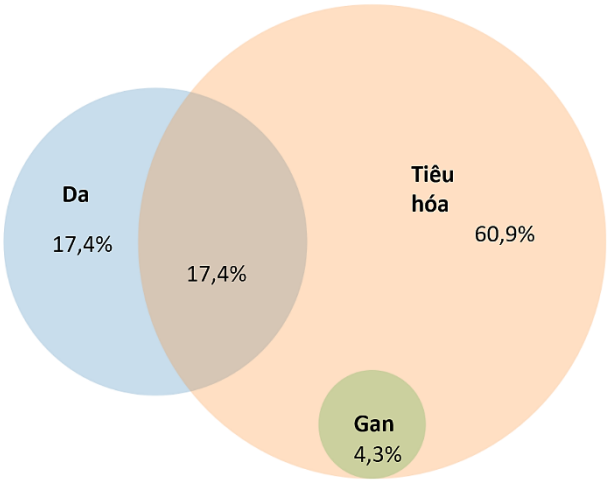
Thời gian trung vị xảy ra GVHD cấp trên

các bệnh nhân là ngày 29 sau ghép. Khoảng thời gian thường xảy ra GVHD cấp nhất là từ ngày 15 đến ngày 42 (chiếm 60% trường hợp).

Bảng 1. Thông tin chung về thời gian biểu hiện GVHD cấp và phương thức điều trị

BN	Ngày GVHD cấp	N3	N7	N14	N28	Hàng 2	Ngày bổ sung hàng 2 tính từ lúc bắt đầu corticoid
1	27	PR	CR	CR	CR		
1	66	CR	CR	CR	CR		
1	170	CR	CR	CR	CR		
2	46	PR	CR	CR	CR		
3	27	SD	PD	PR	PR	Cellcept	N7
4	26	PR	PR	PR	PR	Cellcept	N9
5	26	CR	CR	CR	CR		
6	21	PR	CR	CR	CR		
6	50	CR	PD	PR	CR	Cellcept	N6
7	34	PR	CR	CR	CR		
8	29	SD	CR	CR	CR	Cellcept	N5
9	30	CR	CR	CR	CR		
10	17	CR	CR	CR	CR		
11	29	SD	PR	PR	CR	Cellcept	N5
12	41	CR	CR	CR	CR		
13	53	CR	CR	CR	CR		
14	37	PR	PR	CR	CR		
15	112	CR	CR	CR	CR		
16	42	PR	PR	PR	PR	Cellcept	N20
17	29	CR	CR	CR	CR		
18	106	PR	CR	CR	CR		
19	46	PR	CR	CR	CR		
20	40	PR	CR	CR	CR		
21	30	PR	PR	PR	PR		
22	61	CR	CR	CR	CR		

Trong các trường hợp GVHD cấp grade II – IV, biểu hiện tại đường tiêu hóa là biểu hiện GVHD cấp phổ biến nhất trong nghiên cứu của chúng tôi, chiếm 82,6% các trường hợp. Trong khi đó biểu hiện tại da và gan được ghi nhận lần lượt trên 34,8% và 4,3% trường hợp.



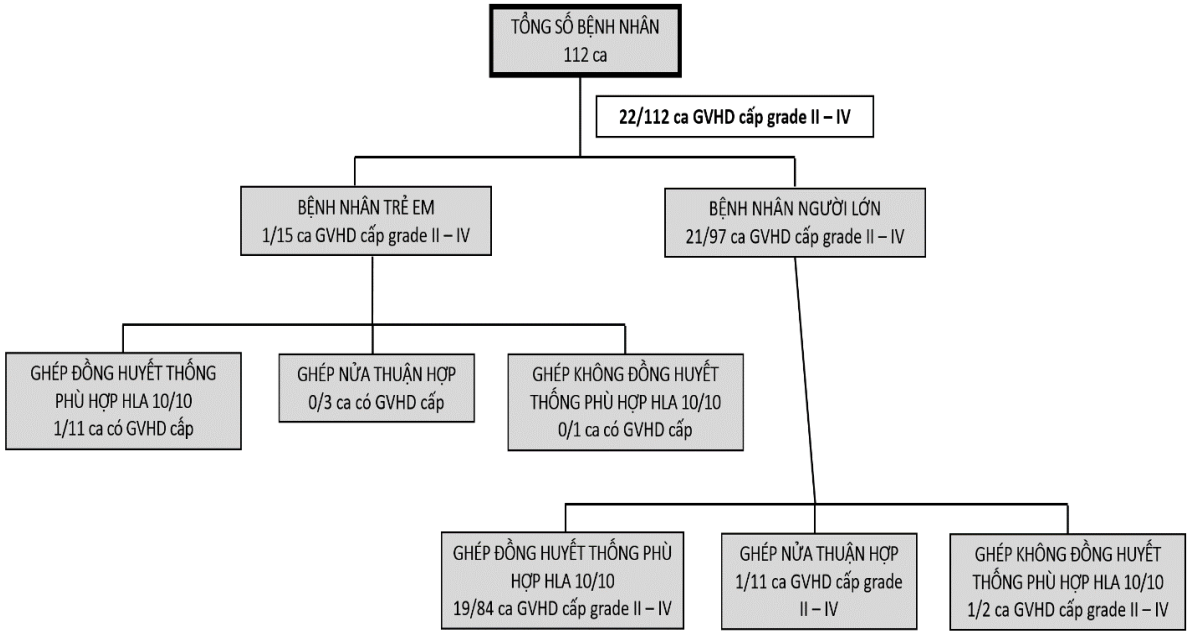
Biểu đồ 1. Tương quan giữa các biểu hiện GVHD cấp

3.1.2. Tỉ lệ GVHD cấp

Trong tổng số 112 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, có 22 bệnh nhân có GVHD cấp grade II – IV. Như vậy, tính chung tổng số bệnh nhân dị ghép, cả người lớn và trẻ em, tỉ lệ GVHD cấp grade II – IV là 19,6%. Trong tổng số 15 bệnh nhân trẻ em trong nghiên cứu của chúng tôi, có ghi nhận 1 trường hợp có GVHD cấp. Trong nhóm bệnh nhân người lớn, tỉ lệ có GVHD cấp là 21,6%.

Xét riêng theo từng phương pháp ghép và độ tuổi, có 19 trường hợp GVHD cấp trong nhóm bệnh nhân người lớn ghép đồng huyết thống phù hợp HLA 10/10, chiếm tỉ lệ 22,6%.

Trong các bệnh nhân được ghép tế bào gốc nửa thuận hợp chỉ ghi nhận một trường hợp GVHD cấp (dự phòng GVHD bằng phác đồ methylprednisolone + tacrolimus). Không ghi nhận GVHD cấp grade II – IV đối với các bệnh nhân ghép nửa thuận hợp được dự phòng GVHD bằng phác đồ Cyclophosphamide sau ghép (PT-Cy).

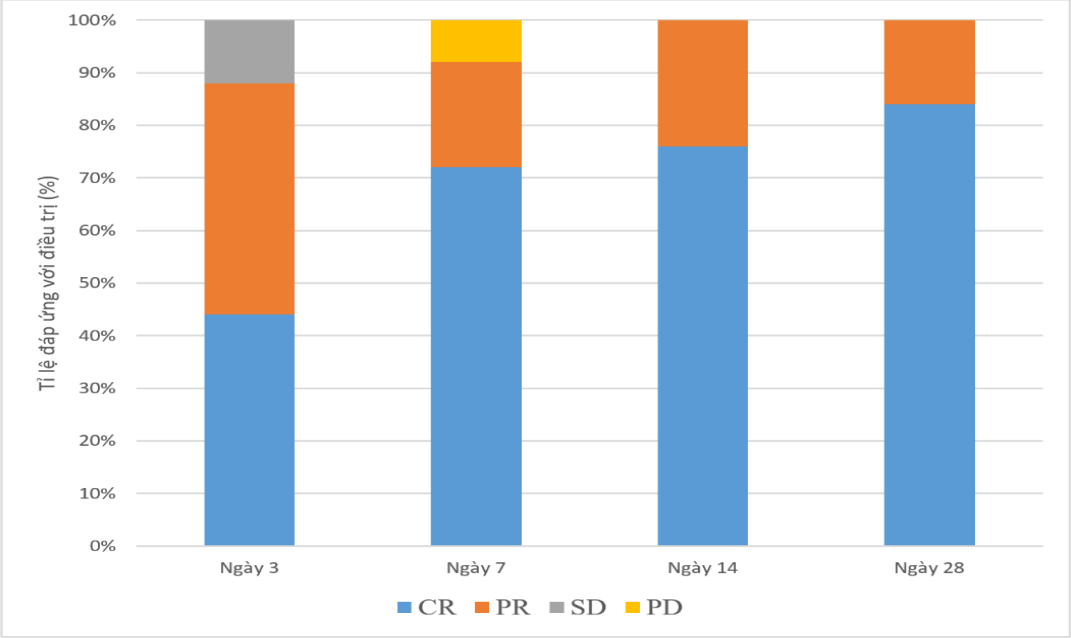


Biểu đồ 2. Tóm tắt số trường hợp GVHD cấp theo các phương pháp ghép

3.2. Hiệu quả điều trị GVHD cấp

Tất cả các bệnh nhân có GVHD cấp grade II-IV đều được khởi động điều trị với corticoid và tối ưu hóa liều ức chế miễn dịch. Tỉ lệ đáp ứng tốt với điều trị hàng thứ nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là 76%.

Mycophenolate mofetil là thuốc điều trị hàng thứ hai được sử dụng cho các bệnh nhân có GVHD cấp tại BV TMHH trong khoảng thời gian nghiên cứu (5 trường hợp). Trong 5 trường hợp được điều trị với MMF, có 2 bệnh nhân được bổ sung thêm ATG do không đạt được CR với MMF, tuy nhiên không cải thiện được đáp ứng. Một trường hợp khác được điều trị ECP tại Singapore, sau khi bệnh nhân không đạt được CR với MMF.



Biểu đồ 3. Tỉ lệ đáp ứng điều trị GVHD cấp tính từ ngày bắt đầu corticoid

Các trường hợp cần phải bổ sung ức chế miễn dịch hàng thứ hai có tỉ suất nhiễm trùng khá cao. Trong 6 bệnh nhân điều trị ức chế miễn dịch hàng thứ hai trong nghiên cứu của chúng tôi, có 1 trường hợp viêm mô tế bào, 1 trường hợp nhiễm nấm xâm lấn, 2 trường hợp viêm phổi xảy ra sau khi bổ sung MMF. Đáng chú ý, 100% bệnh nhân đều có tái hoạt CMV sau khi bổ sung MMF.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của bệnh mảnh ghép chống chủ cấp

4.1.1. Biểu hiện GVHD cấp

Thời gian trung vị xuất hiện GVHD cấp là ngày 29 sau ghép. Kết quả này là tương đồng với nghiên cứu của MacMillan và cộng sự trên 443 bệnh nhân ghép tế bào gốc (thời gian trung vị là ngày 27 sau ghép) [4]. Các nghiên cứu của Jagasia và Hahn cũng ghi nhận rằng thời gian trung vị xảy ra GVHD là trong khoảng ngày 25 đến 30 sau ghép [5],[6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, biểu hiện tại da không phải là biểu hiện thường gặp nhất, mà là biểu hiện tại đường tiêu hóa. Có đến 60,9% trường hợp GVHD cấp có biểu hiện đơn độc tại đường tiêu hóa. Ghi nhận này không giống với một số nghiên cứu khác, trong đó biểu hiện tại da thường là biểu hiện phổ biến nhất, theo sau là biểu hiện tại đường tiêu hóa và gan [5],[6],[7]. Tiêu chảy không phải là triệu chứng hiếm gặp sau ghép, và có thể có nhiều nguyên nhân có thể gây ra tiêu chảy như tác dụng phụ của hóa trị liệu, nguyên nhân nhiễm trùng. Do GVHD cấp đường tiêu hóa là chẩn đoán loại trừ, và các bác sĩ lâm sàng tại Việt Nam thường không có sự hỗ trợ từ kết quả mô học, cần phải hết sức cẩn thận để tránh chẩn đoán quá tay và điều trị kịp thời GVHD cấp đường tiêu hóa trong bối cảnh không có sự gợi ý từ biểu hiện tại da.

4.1.2. Tỉ lệ GVHD cấp

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ ghi nhận 1 trường hợp GVHD cấp grade II – IV

trong tổng số 13 trường hợp ghép nhi. Mặc dù số lượng bệnh nhi được nghiên cứu rất ít, không thể đánh giá được chính xác tỉ lệ GVHD cấp, nhưng cũng có thể thấy tần suất GVHD cấp trên nhóm bệnh nhân này là rất thấp. Kết quả này là tương đồng với một nghiên cứu đa trung tâm của CIBMTR trên 476 bệnh nhi được công bố vào năm 2018. Trong nghiên cứu này, phân tích đa biến xác nhận tác dụng bảo vệ của độ tuổi 2 – 12 với tỉ số nguy cơ HR là 0,42 (95% CI 0,26 – 0,70; P = 0,0008) so với nhóm 13 – 17 tuổi [8]. Phần lớn bệnh nhi trong nghiên cứu của chúng tôi có bệnh lý trước ghép là bệnh lý lành tính (7/13 bệnh nhi có chẩn đoán trước ghép là suy tủy). Các bệnh nhân này thường được ghép với phác đồ điều kiện hóa giảm cường độ với mục đích chính là ức chế miễn dịch, tạo điều kiện cho mảnh ghép mọc tốt. Do đó mức độ gây tổn thương mô của phác đồ điều kiện hóa sẽ yếu hơn so với các phác đồ điều kiện hóa diệt tủy. Các cytokine tiền viêm khởi đầu cho cơ chế sinh lý bệnh GVHD cấp cũng ít được tạo ra hơn, làm giảm nguy cơ GVHD cấp.

Tỉ lệ GVHD cấp grade II-IV trong nghiên cứu của chúng tôi là 22,6% đối với nhóm bệnh nhân người lớn dị ghép ĐHT phù hợp HLA 10/10. Tỉ lệ này so với các kết quả thu được trong các nghiên cứu Âu Mỹ là thấp hơn. Tỉ lệ GVHD cấp trong nghiên cứu của chúng tôi thấp một phần là do thể trạng trước ghép của các bệnh nhân rất tốt. Các nghiên cứu này điều cho thấy rằng điểm Karnofsky thấp trước ghép làm tăng nguy cơ GVHD cấp có ý nghĩa thống kê [6],[7]. Tỉ lệ GVHD cấp trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu lớn tại Âu Mỹ cũng có thể được giải thích do khác biệt về chủng tộc. Các bệnh nhân châu Á có nguy cơ GVHD cấp thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các bệnh nhân da trắng [9],[10].

4.2. Hiệu quả điều trị GVHD cấp

4.2.1. Điều trị GVHD cấp hàng thứ nhất

Tỉ lệ đáp ứng tốt với điều trị hàng thứ nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là 76%. Kết quả này là tương tự với kết quả mà tác giả Murata cùng cộng sự thu được [2].

4.2.2. Điều trị GVHD cấp hàng thứ hai

Sau khi bổ sung điều trị hàng thứ hai, các bệnh nhân đáp ứng tốt và biểu hiện GVHD cấp có cải thiện. Đánh giá vào ngày thứ 7 sau khi bổ sung MMF, tất cả bệnh nhân đều có mức đáp ứng từ PR đến CR.

MMF được các bệnh nhân dung nạp tương đối tốt. Không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu của chúng tôi có các tác dụng phụ dẫn đến ngưng điều trị MMF. Tuy nhiên, biến chứng nhiễm trùng xảy ra rất thường xuyên sau khi bổ sung điều trị hàng thứ hai, đặc biệt là sự tái hoạt CMV sau ghép. Do đó, cần phải theo dõi sát định lượng CMV trong máu, sử dụng kháng sinh và kháng nấm thích hợp để dự phòng, và điều trị kịp thời nếu có nhiễm trùng hay tái hoạt CMV xảy ra.

V. KẾT LUẬN

Trong thời gian từ tháng 1/2010 đến tháng 6/2019, với 112 bệnh nhân dị ghép tế bào gốc tạo máu tham gia trong nghiên cứu này, chúng tôi rút ra một số kết luận:

1. Thời gian trung vị xảy ra GVHD cấp là ngày 29 sau ghép. Biểu hiện tại đường tiêu hóa là biểu hiện GVHD cấp thường gặp nhất, một số trường hợp khó phân biệt với các nguyên nhân khác. Do đó, cần triển khai áp dụng sinh thiết và giải phẫu bệnh để hỗ trợ chẩn đoán GVHD cấp.

2. Tỉ lệ GVHD cấp chung trong nghiên cứu của chúng tôi là 19,6%, trong nhóm

ghép đồng huyết thống phù hợp HLA 10/10 trên bệnh nhân người lớn là 22,6%.

3. Phần lớn bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị hàng thứ nhất. Mycophenolate mofetil là thuốc điều trị GVHD cấp hàng thứ hai tương đối hiệu quả và bệnh nhân có thể dung nạp tốt, tuy nhiên đi kèm với đó là nguy cơ nhiễm trùng và tái hoạt CMV cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Socié G, Blazar BR. (2009),** "Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside". Blood. 114(20):4327–4336.
2. **Murata M, et al. (2013),** "Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation." Biol Blood Marrow Transplant. 19(8):1183-9.
3. **MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. (2012),** "What predicts high risk acute graft-versus-host disease (GVHD) at onset?: identification of those at highest risk by a novel acute GVHD risk score". Br J Haematol. 157(6):732–741.
4. **Dignan FL, Clark A, Amrolia P, et al. (2012),** "Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease". Br J Haematol. 158(1):30-19.
5. **Hahn, T., et al. (2008),** "Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia". J Clin Oncol. 26(35): p. 5728-34.
6. **Jagasia, M., et al. (2012),** "Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation". Blood. 119(1): p. 296-307.
7. **Flowers, M.E., et al. (2011),** "Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria". Blood. 117(11): p. 3214-9.
8. **Sorror, M.L., et al. (2014),** "Pretransplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality". Blood. 124(2): p. 287-95.
9. **Morishima Y, Morishita Y, Tanimoto M, et al. (1989),** "Low incidence of acute graft-versus-host disease by the administration of methotrexate and cyclosporine in Japanese leukemia patients after bone marrow transplantation from human leukocyte antigen compatible siblings; possible role of genetic homogeneity". Blood. 74(6):2252-6.
10. **Oh H, Loberiza FR Jr, Zhang MJ, et al. (2005**), "Comparison of graft-versus-host-disease and survival after HLA-identical sibling bone marrow transplantation in ethnic populations". Blood. 105(4):1408-16.

KHẢO SÁT BỆNH TỒN LƯU TỐI THIỂU TRÊN BỆNH NHÂN ĐA U TỦY BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐẾM TẾ BÀO DÒNG CHẢY TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Nghiêm Lý Thanh Thảo, Nguyễn Phương Liên, Thái Minh Trung*, Nguyễn Khắc Tùng*, Võ Thị Hồng Hạnh*, Trần Thanh Tùng*, Suzanne MCB Thanh Thanh*, Hoàng Thị Thúy Hà*, Nguyễn Thị Bé Út*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát bệnh tồn lưu tối thiểu (Minimal residual disease - MRD) trên bệnh nhân đa u tủy sau 4 chu kỳ điều trị bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy (Flow cytometry – FC) tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 8/2018 đến tháng 6/2020.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân mắc bệnh đa u tủy điều trị tại Khoa Huyết học - Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 8/2018 đến tháng 6/2020.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

Kết quả: Từ tháng 8/2018 đến tháng 6/2020 tại khoa Huyết học - bệnh viện Chợ Rẫy chúng tôi ghi nhận 54 bệnh nhân vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 57,5 ± 9,1 với nam:nữ = 1,5:1. Tại thời điểm chẩn đoán, tỷ lệ tương bào trên tủy đồ cao hơn tỷ lệ tương bào trên FC với trung vị lần lượt là 26,5% và 8% ($p < 0,01$). Hai đại lượng này có mối tương quan thuận, mức độ trung bình, với hệ số tương quan r = 0,456. Kiểu hình miễn dịch của quần thể tương bào thường gặp nhất là $CD45^{-}CD38^{Bright}CD138^{+}CD19^{-}CD56^{+}$. Sau 4 chu kì điều trị với phác đồ có Bortezomib, tỷ lệ MRD dương tính là 66,7%. Tỷ lệ MRD dương tính giảm dần với đáp ứng theo IMWG tăng dần. Cụ thể, tỷ lệ này trên nhóm PR và VGPR lần lượt là 60% và 45,4%.

Kết luận: Đa u tủy thường gặp ở người lớn tuổi, nam nhiều hơn nữ. Tỷ lệ tương bào trên tủy đồ cao hơn trên FC. Chúng có mối tương quan thuận với nhau theo hệ số r = 0,456. Kiểu hình miễn dịch tương bào thường gặp nhất trong nghiên cứu là $CD45^{-}CD38^{Bright}CD138^{+}CD19^{-}CD56^{+}$. Tỷ lệ MRD dương tính trên FC sau 4 đợt hóa trị với phác đồ có bortezomib là 66,7%. Tỷ lệ MRD dương tính trên FC giảm dần nếu đáp ứng theo IMWG tăng dần.

Từ khóa: Đa u tủy, đếm tế bào dòng chảy, dấu ấn miễn dịch, bệnh tồn lưu tối thiểu.

SUMMARY

EXAMINING MINIMAL RESIDUAL DISEASE ON MULTIPLE MYELOMA BY FLOW CYTOMETRY METHOD AT CHO RAY HOSPITAL

Objective: Examining minimal residual disease on multiple myeloma after 4 treatment cycles by flow cytometry method at Cho Ray hospital from August 2018 to June 2020.

Subjects and Methods:

Subjects: Adult patients with multiple myeloma were treated at Department of Hematology - Cho Ray Hospital from August 2018 to June 2020.

Methods: Descriptive and observational study.

Results: During the period from August 2018 to June 2020, at the Department of Hematology - Cho Ray Hospital, we had 54 cases in our study.

**Bệnh viện Chợ Rẫy.*
Chịu trách nhiệm chính: Nghiêm Lý Thanh Thảo
Email: thanhthaoy11b8@gmail.com
Ngày nhận bài: 12/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 23/9/2020

The mean age of patients in the study was 57.5 ± 9.1 with male:female = 1.5:1. At the time of diagnosis, the percentage of plasma cell on morphology was higher than this on flow cytometry with median were 26.5% and 8%, respectively (p<0,01). They had a positive correlation, the average level, with a correlation coefficient r = 0.456. The most common immunophenotype was $CD45^-CD38^{Bright}CD138^+CD19^-CD56^+$. After 4 treatment cycles with bortezomib regimen, the positive MRD rate was 66.7%. The proportion of positive MRDs decreased with increasing IMWG response. Specifically, the rates of the PR and VGPR groups were 60% and 45.4%, respectively.

Conclusion: Multiple myeloma was more common in the elderly and in male than female. The most common cytoplasmic phenotype in the study was $CD45^-CD38^{Bright}CD138^+CD19^-CD56^+$. The percentage of plasma cell on morphology was higher than that in FC. They had positive correlation with the coefficient r = 0.456. The percentage of positive MRD in FC after 4 treatment cycles with bortezomib-containing regimen was 66.7%. The percentage of positive MRD in FC decreased with increasing IMWG response.

Keywords: Multiple myeloma, flow cytometry (FC), immunophenotype, minimal residual disease (MRD).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy là một bệnh tăng sinh có tính chất ác tính của tương bào ở tủy xương và một số cơ quan khác. Tăng sinh tương bào dẫn đến tăng globulin miễn dịch đơn dòng trong máu, tạo thành nhiều ổ tiêu xương dẫn đến gãy xương bệnh lý, rối loạn chức năng nhiều cơ quan: suy thận, thiếu máu, tăng canxi máu, các triệu chứng thần kinh… Việc điều trị đa u tủy đã được cải thiện đáng kể trong thập kỷ qua với sự ra đời của các thuốc thế hệ mới, trong đó, bortezomib được xem là "xương sống" trong điều trị. Trong những năm gần đây, sự phát triển vượt bậc của FC đã chứng minh nhiều công dụng, không chỉ hỗ trợ chẩn đoán và phát hiện kiểu hình miễn dịch của tương bào bất thường trong bệnh đa u tuỷ mà còn để theo dõi MRD. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát bệnh tồn lưu tối thiểu trên bệnh nhân đa u tủy sau 4 chu kì điều trị. **Mục tiêu**

Khảo sát bệnh tồn lưu tối thiểu trên bệnh nhân đa u tủy sau 4 chu kì điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 8/2018 đến tháng 6/2020.

- *So sánh tỷ lệ tương bào trên tủy đồ với tỷ lệ tương bào trên FC.*
- *Xác định kiểu hình miễn dịch của quần thể tương bào lúc chẩn đoán.*
- *Xác định tỷ lệ MRD dương tính sau 4 chu kì hóa trị với phác đồ có bortezomib.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị đa u tủy tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 08/2018 đến tháng 06/2020.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán theo tiêu chuẩn IMWG, được điều trị bằng phác đồ có bortezomib, có làm xét nghiệm FC tại thời điểm chẩn đoán và sau 4 chu kì điều trị.
- Tiêu chuẩn loại trừ: Hồ sơ thất lạc các thông tin quan trọng cần ghi nhận.

Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hàng loạt ca.

Số tế bào phân tích: 100.000 tế bào có nhân tại thời điểm chẩn đoán và 500.000 tế bào có nhân khi đánh giá MRD.

MRD âm tính được định nghĩa là tỷ lệ tương bào ác tính < 0,001%.

Mẫu cần lấy là 2 ml tủy xương được chứa trong ống nghiệm đựng thuốc chống đông EDTA và sau đó đưa đến phòng xét nghiệm trong vòng 1 giờ. Tiến hành xử lý mẫu theo quy trình của Euroflow với bộ dấu ấn trong bảng 1.

Bảng 1: Bộ dấu ấn chẩn đoán đa u tủy theo Euroflow tại bệnh viện Chợ Rẫy.

Ống	V450	V500	FITC	PE	Per.CP	PE Cy7	APC	APC H7
1	CD45	CD138	CD38	CD56	B2M	CD19	CyK	CyL
2	CD45	CD138	CD38	CD28	CD27	CD19	CD117	CD81

Các bước tiến hành:

Lập danh sách hồ sơ bệnh án những bệnh nhân đa u tủy trong thời gian nghiên cứu thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

Thu thập số liệu dựa vào hồi cứu hồ sơ bệnh án theo nội dung ở phiếu thu thập số liệu. Các tiêu chí khảo sát gồm: đặc điểm dịch tễ: tuổi, giới; tỷ lệ tương bào trên tủy đồ; đặc điểm dấu ấn miễn dịch: tỷ lệ biểu hiện từng dấu ấn, kiểu hình miễn dịch, tỷ lệ tương bào trên FC; điều trị: phác đồ điều trị, đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn IMWG, tỷ lệ MRD dương tính trên FC.

Phân tích số liệu: Các dữ liệu được nhập vào phiếu thu thập số liệu, tổng hợp và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel và phần mềm Stata phiên bản 14.0. Biến số định tính được mô tả bằng bảng phân phối tần số và tỷ lệ phần trăm. Biến số định lượng được mô tả bằng số trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị). Trình bày kết quả của số liệu dưới hình thức bảng và biểu đồ. Các test thống kê sử dụng: Chi bình phương, phép kiểm chính xác Fisher, t-test, Mann – Whitney test, tương quan Pearson. Giá trị p < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 8/2018 đến tháng 6/2020, tại Khoa Huyết học, Bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi ghi nhận 54 trường hợp vào nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu được trình bày sau đây:

Đặc điểm mẫu nghiên cứu:

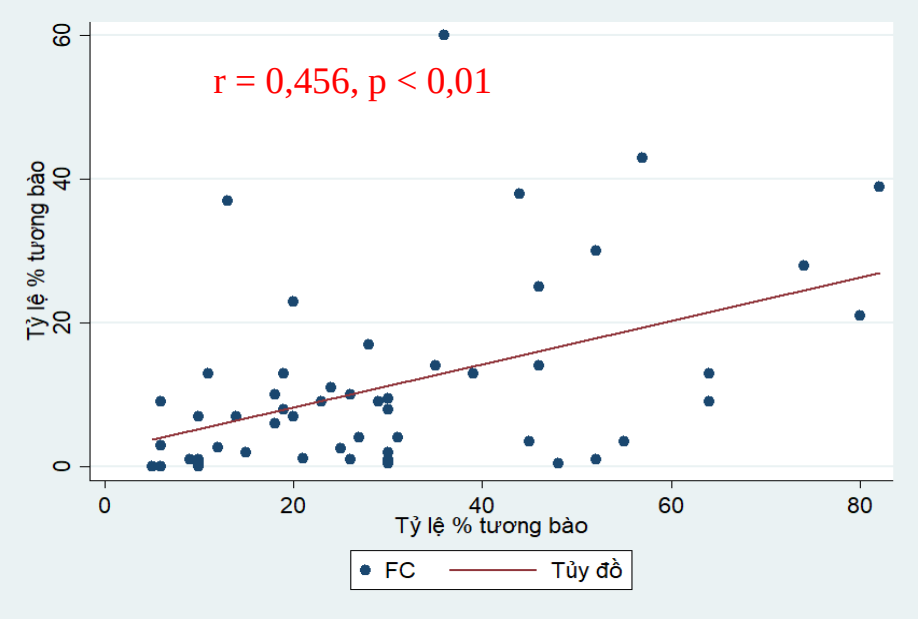
Tuổi trung bình của dân số trong nghiên cứu là 57,5 ± 9, tuổi nhỏ nhất là 32, lớn nhất là 71. Nhóm bệnh nhân ≥ 60 tuổi chiếm tỉ lệ 46,3%. Nam mắc bệnh nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam:nữ = 1,5:1.

Tỷ lệ tương bào lúc chẩn đoán:

Bảng 1: Tỷ lệ tương bào lúc chẩn đoán

Đặc điểm	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	Min - Max	Giá trị p
Tỷ lệ TB/tủy đồ (%)	26,5 (15 – 44)	5 - 82	< 0,01
Tỷ lệ TB/FC (%)	8 (2 – 13)	0,1 - 60	

Tỷ lệ tương bào trên tủy đồ và FC đều có biên độ dao động rất lớn. Nhìn chung, tỷ lệ tương bào trên tủy đồ cao hơn trên FC, có ý nghĩa thống kê (p < 0,01) (bảng 1).



Biểu đồ 1: Mối quan hệ giữa tỷ lệ tương bào trên tủy đồ và FC

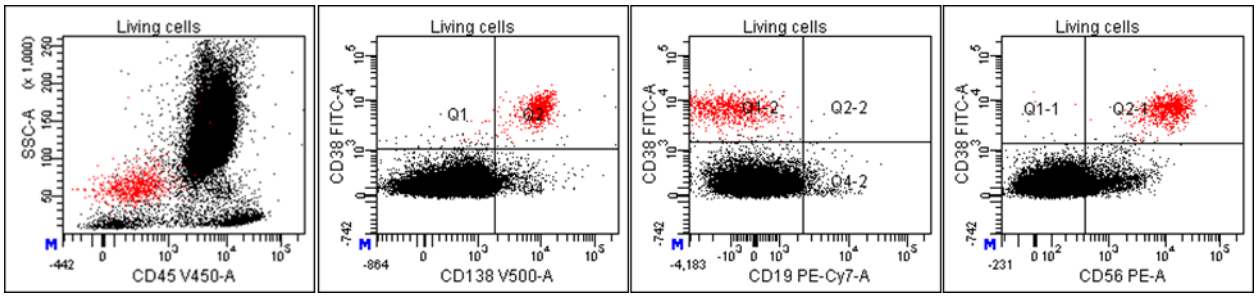
Hai đại lượng này có mối tương quan thuận mức độ trung bình với hệ số r = 0,456 (p <0,01) (biểu đồ 1).

Đặc điểm dấu ấn miễn dịch:

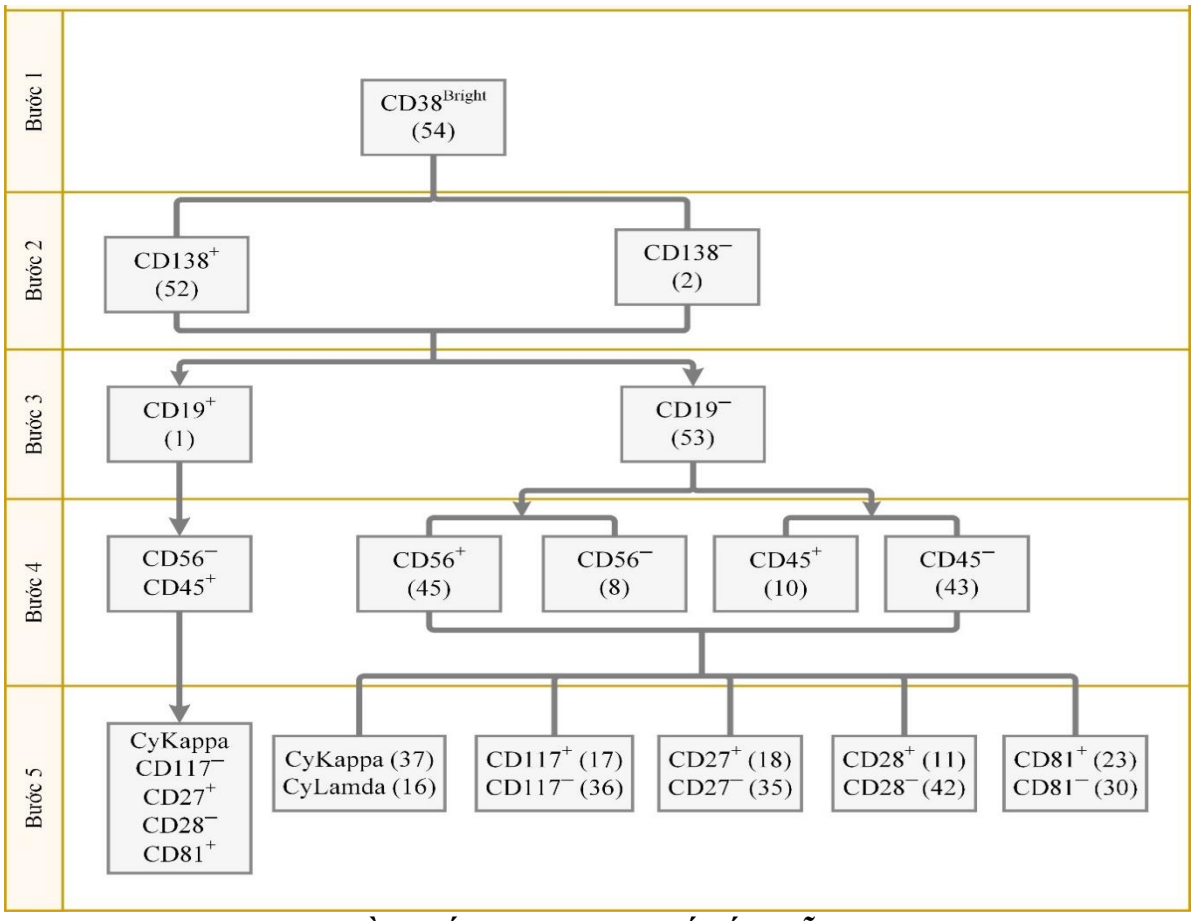
Bảng 2: Các kiểu hình miễn dịch tương bào lúc chẩn đoán

STT	Kiểu hình	Số lượng	Tỷ lệ %
1	$CD45^{-}CD38^{Bright}CD138^{+}CD19^{-}CD56^{+}$	34	63
2	$CD45^{+}CD38^{Bright}CD138^{+}CD19^{-}CD56^{+}$	9	16,7
3	$CD45^{-}CD38^{Bright}CD138^{+}CD19^{-}CD56^{-}$	7	13
4	$CD45^{-}CD38^{Bright}CD138^{-}CD19^{-}CD56^{+}$	2	3,7
5	$CD45^{+}CD38^{Bright}CD138^{+}CD19^{-}CD56^{-}$	1	1,8
6	$CD45^{+}CD38^{Bright}CD138^{+}CD19^{+}CD56^{-}$	1	1,8

Dựa vào biểu hiện của 5 dấu ấn: CD45, CD38, CD138, CD19 và CD56, chúng tôi nhận thấy có 6 kiểu hình tương bào lúc chẩn đoán, trong đó, kiểu hình thường gặp nhất là $CD45^{-}CD38^{Bright}CD138^{+}CD19^{-}CD56^{+}$.



Hình 1: Kiểu hình tương bào thường gặp nhất.



Sơ đồ 1: Kết quả phân tích dấu ấn miễn dịch

Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy, 100% các trường hợp đều có CD38 dương tính mạnh. Hầu hết các trường hợp đều có CD138 dương tính (96,3%) và CD19 âm tính (98,1%). Phần lớn các trường hợp có CD56 dương tính (83,3%) và CD45 âm tính (79,6%). Đơn dòng Kappa chiếm ưu thế so với đơn dòng Lambda (Kappa/Lambda = 2,4/1). Trên 50% số trường hợp có biểu hiện âm tính với CD117, CD27, CD28 và CD81 với tỉ lệ lần lượt là 68,5%, 64,8%, 79,6% và 55,5%.

Đáp ứng điều trị:

Bảng 3: So sánh MRD và đáp ứng theo IMWG

Đáp ứng IMWG	MRD trên FC		Giá trị p
	Âm tính	Dương tính	
VGPR **Dưới VGPR**	12 (54,6) 6 (18,7)	10 (45,4) 26 (81,3)	0,006
VGPR + PR **Dưới PR**	18 (40) 0 (0)	27 (60) 9 (100)	0,022*

*: Phép kiểm chính xác Fisher.

Chúng tôi ghi nhận 36 trường hợp có MRD dương tính sau 4 đợt điều trị, chiếm tỷ lệ 66,7%. Càng đạt đáp ứng cao theo IMWG thì tỷ lệ MRD dương tính càng thấp.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm mẫu nghiên cứu:

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 57,5 tuổi (thấp nhất là 32 tuổi và cao nhất là 71 tuổi). Điều này phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước [1], [2], [3], [4]. Nhìn chung, đa u tủy thường xảy ra ở người lớn tuổi và đang có xu hướng trẻ hóa, nhờ vào sự hiểu biết ngày càng rõ hơn về sinh bệnh học.

Về giới tính, chúng tôi ghi nhận số lượng nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ = 1,5/1. Điều này có sự tương đồng với các nghiên cứu khác, tỷ lệ nam/nữ dao động từ 1,3/1 đến 1,6/1 [1], [4]. Như vậy, nhìn chung nam giới mắc bệnh nhiều hơn nữ giới.

Tỷ lệ tương bào lúc chẩn đoán:

Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ tương bào trên tủy đồ cao hơn trên FC với trung vị lần lượt là 26,5% và 8%, có ý nghĩa thống kê. Sự chênh lệch này một hiện tượng đã được nhiều tác giả ghi nhận, có thể do những nguyên nhân chính sau đây: quá trình xử lý mẫu có thể làm hao hụt bớt tương bào (đặc biệt là giai đoạn rửa và ly giải hồng cầu), đặc tính sinh học vốn có của tương bào làm cho các hạt tủy chứa nhiều tương bào không tan trong huyền dịch làm cho tỷ lệ tương bào trên FC thấp hơn. Tuy nhiên, 2 tỷ lệ này vẫn có mối tương quan thuận với nhau vì chúng đều xuất phát từ một bệnh nhân.

Đặc điểm dấu ấn miễn dịch:

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 6 kiểu hình miễn dịch tương bào lúc chẩn đoán. Trong đó, kiểu hình thường gặp nhất là $CD45^{-}CD38^{bright}CD138^{+}CD19^{-}CD56^{+}$, chiếm hơn 50% số trường hợp. Điều này cũng tương đồng với các nghiên cứu trong nước và trên thế giới.

Tỷ lệ biểu hiện từng dấu ấn, chúng tôi ghi nhận:

Nhìn chung, tỷ lệ biểu hiện của từng dấu ấn tương đồng với các tác giả trong nước và trên thế giới: đa số trường hợp có CD45 âm tính, CD38 dương tính mạnh, CD138 dương tính, CD19 âm tính, CD56 dương tính và CyKappa ưu thế so với CyLambda. Các CD khác như CD117, CD27, CD28 và CD81 có trên 50% trường hợp biểu hiện âm tính [1], [3], [5], [6].

Tuy nhiên, tác giả Nguyễn Phương Liên và cộng sự lại cho kết quả khá khác biệt khi tỷ lệ CD138 dương tính chỉ có 37% [1]. Việc CD138 có biểu hiện khác nhau trong các nghiên cứu có thể giải thích do độ nhạy phát hiện của kháng nguyên này rất dao động, từ 60% đến 100%. Điều này có thể do bản chất CD138 không bền, dễ thoái hóa; hoặc do xuất hiện phức hợp kháng nguyên – kháng thể không đặc hiệu che lấp kháng nguyên $CD138^{+}$; hoặc do chất lượng của lô thuốc thử.

Thêm vào đó, chúng tôi nhận thấy, đa số các trường hợp có B2M dương tính mạnh. Tuy nhiên, chúng tôi chưa tìm thấy tài liệu nào nghiên cứu về đặc điểm dấu ấn B2M trong mẫu tủy xương.

Đặc điểm điều trị và đáp ứng điều trị:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 4 chu kì điều trị tấn công với phác đồ có bortezomib, tỷ lệ lui bệnh từ PR trở lên theo tiêu chuẩn của IMWG là 83,2%. Điều này cũng tương tự như kết quả của tác giả Suzzane MCB Thanh Thanh với tỷ lệ này là 76,7% [2]. Như vậy, đa số bệnh nhân đa u tủy có đáp ứng khá cao với phác đồ tấn công có bortezomib.

Khảo sát về MRD trên dấu ấn miễn dịch, nghiên cứu của chúng tôi phân tích trên 500.000 tế bào có nhân. Hầu hết các nghiên cứu đều sử dụng ngưỡng từ 100.000 đến 1.000.000 tế bào có nhân khi phân tích, tuy nhiên, cũng có nghiên cứu đòi hỏi phải có ít nhất 4.000.000 tế bào có nhân.

Về thời điểm đánh giá MRD, nhiều nghiên cứu khác nhau cho những mốc thời gian khác nhau, ví dụ như sau tấn công, ngày thứ 100 sau ghép tế bào gốc, sau củng cố hoặc 6 tháng đến 1 năm suốt thời gian duy trì. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại thời điểm sau 4 chu kì điều trị đầu tiên, tức là sau giai đoạn tấn công.

Đối tượng cũng rất đa dạng. Có nghiên cứu thực hiện trên tất cả bệnh nhân khi kết thúc một giai đoạn điều trị (ví dụ như sau tấn công), bất kể đáp ứng theo IMWG. Việc làm như vậy nhằm tránh chọc tủy 2 lần trên bệnh nhân. Cũng có nhiều nghiên cứu chỉ đánh giá MRD trên nhóm bệnh nhân đạt đáp ứng ít nhất từ PR, VGPR hoặc CR trở lên theo IMWG. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện theo cách thứ nhất và cho kết quả: tỷ lệ MRD dương tính sau 4 đợt điều trị là 66,7%. Trong khi đó, nhóm đạt từ PR trở lên có tỷ lệ MRD dương tính là 60% và thấp hơn nữa là nhóm đạt VGPR có tỷ lệ này là 45,4%. Chúng tôi chưa thực hiện được xét nghiệm điện di miễn dịch cố định nước tiểu nên chưa thể đánh giá được nhóm CR nhưng các con số trên cũng cho thấy, tỷ lệ MRD dương tính càng thấp nếu đạt đáp ứng càng cao.

Chúng tôi nhận thấy, tỷ lệ MRD dương tính là 66,7%, thấp hơn so với nghiên cứu của nhóm tác giả Trung Quốc khi có tỷ lệ này là 82,4% [7]. Sự khác biệt này có thể do bộ dấu ấn sử dụng khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng 12 CD đã trình bày ở trên, trong khi nghiên cứu của nhóm tác giả này sử dụng 10 CD bao gồm: CD38, CD45, CD19, CD20, CD56, CD54, CD138, CyKappa và CyLambda. Thêm vào đó, số tế bào khi phân tích MRD trong nghiên cứu của chúng tôi là 500.000 tế bào. Trong khi đó, nghiên cứu của nhóm tác giả này phân tích trên 1.000.000 tế bào [7].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 54 bệnh nhân đa u tủy tại khoa Huyết học - Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 8/2018 đến 6/2020, chúng tôi có những kết luận sau:

Bệnh đa u tủy thường gặp ở người lớn tuổi, nam nhiều hơn nữ.

Tỷ lệ tương bào trên tủy đồ cao hơn tỷ lệ tương bào trên FC có ý nghĩa thống kê. Chúng có mối tương quan thuận mức độ trung bình với hệ số r = 0,456.

Có 6 kiểu hình miễn dịch của quần thể tương bào lúc chẩn đoán. Trong đó, kiểu hình thường gặp nhất là $CD45^{-}CD38^{Bright}CD138^{+}CD19^{-}CD56^{+}$.

Tại thời điểm chẩn đoán, 100% các trường hợp có CD38 dương tính mạnh. Đa số các trường hợp có CD45 âm tính và CD138 dương tính. CD19 gần như âm tính trong tất cả các trường hợp. CD56 biểu hiện dương tính trong 83,3% trường hợp. Các dấu ấn khác như CD117, CD27, CD28 và CD81 có biểu hiện âm tính trong hơn 50% trường hợp. Biểu hiện đơn dòng của CyKappa chiếm ưu thế hơn so với CyLambda.

Tỷ lệ MRD dương tính trên FC sau 4 đợt hóa trị với phác đồ có bortezomib là 66,7%.

Tỷ lệ MRD dương tính trên FC giảm dần với đáp ứng theo IMWG tăng dần.

FC là một công cụ đa chức năng, hữu ích trong việc phát hiện kiểu hình miễn dịch lúc chẩn đoán và theo dõi MRD sau điều trị.

Cần thêm nghiên cứu với thời gian dài hơn để đánh giá vai trò của MRD trên FC trong việc tiên lượng sống còn của bệnh nhân đa u tủy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Phương Liên, Nguyễn Thị Kim Yến (2017),** "Phân biệt tương bào ác tính và lành tính bằng kĩ thuật tế bào dòng chảy tại bệnh viện truyền máu huyết học", Y học thực hành, 894, tr.122-127.
2. **Suzzne MCB Thanh Thanh (2016),** "Đánh giá đáp ứng điều trị và chức năng thận của phác đồ có bortezomib trong bệnh đa u tủy xương", luận án Tiến sỹ y học, chuyên ngành Nội thận - Tiết niệu, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.
3. **Thái Minh Trung, Trần Thanh Tùng, Nguyễn Văn Thạo, Nguyễn Văn Lợi (2019),** "Khảo sát kiểu hình miễn dịch của quần thể tương bào trên bệnh nhân đa u tủy xương bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy tại bệnh viện Chợ Rẫy", Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh, 23(6), tr. 349 - 353.
4. **Kyle R A, Gertz M A, Witzig T E, Lust J A, et al (2003),** "Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma", Mayo Clin Proc, 78 (1), pp. 21-33.
5. **Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson C S (2004),** "Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma", Am J Clin Pathol, 121 (4), pp. 482-488.
6. **Paiva B, Pérez- Andrés M. et al, (2010),** "Utility of Flow Cytometry Immunophenotyping in Multiple Myeloma and Other Clonal Plasma Cell-Related Disorders", Cytometry Part B (Clinical Cytometry), pp. 239-252.
7. **Wu Q, Liu J R, Huang B H, Zou W Y, et al (2019),** "Bortezomib-based induction chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation and maintenance in 200 patients with multiple myeloma: long-term follow-up results from single center", Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 40 (6), pp. 453-459.

TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN U LYMPHO TẾ BÀO LỚN DÒNG B VÀ VAI TRÒ CỦA FISH TRONG HỖ TRỢ CHẨN ĐOÁN

Đặng Hoàng Thiên*, Lê Thị Huyền Trân*
Tiêu Ngọc Kim Ngân*, Lê Phương Thảo*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các u lympho không Hodgkin tế bào B với hình thái tế bào lớn lan tỏa khá phổ biến và có diễn tiến lâm sàng thường rầm rộ. Trong số đó, u lympho lan tỏa tế bào B lớn, không đặc hiệu (DLBCL, NOS) là thường gặp nhất chiếm từ 25% - 35% u lympho không Hodgkin ở người lớn[1]. Khoảng 40% trường hợp đến khám chỉ có biểu hiện khối u ngoài hạch nên kết quả giải phẫu bệnh ban đầu rất dễ nhầm lẫn với ung thư di căn hoặc ung thư nguyên phát tại vị trí tổn thương. Với phác đồ R-CHOP, tỉ lệ sống 5 năm bệnh không tiến triển (PFS) và tỉ lệ sống toàn bộ (OS) của các bệnh nhân DLBCL, NOS lần lượt là 60 và 65% **[1]**. Tuy nhiên, có sự tăng lên đáng kể các trường hợp có đặc điểm lâm sàng và mô học tương đồng nhưng đáp ứng kém với R-CHOP, tỉ lệ sống kéo dài thấp, nguy cơ tái phát thần kinh trung ương (CNS) cao và có chỉ định điều trị bước đầu bằng các phác đồ hóa trị liệu mạnh hơn. Những trường hợp này đã được WHO 2017 cập nhật thành 1 phân loại mới là u lympho tế bào B độ ác cao có tái sắp xếp gen MYC và BCL2 và/hoặc BCL6 (HGBL Double/Triple hit - DH/TH). FISH là kĩ thuật tiêu chuẩn để xác định HGBL-DH/TH. Do đó, khi tiếp cận 1 trường hợp DLBCL, NOS cần phải kết hợp tế bào học, mô học, hóa mô miễn dịch (HMMD) và đặc biệt là FISH để đưa ra chẩn đoán, tiên lượng bệnh cũng như phân biệt với HGBL-DH/TH và các u lympho tế bào B diễn tiến nhanh khác như u lympho Burkitt (BL), u lympho nguyên bào lympho B (B-LBL), u lympho vùng áo nang (MCL) và HGBL, NOS.

1. Sang thương này có thuộc hệ lympho?

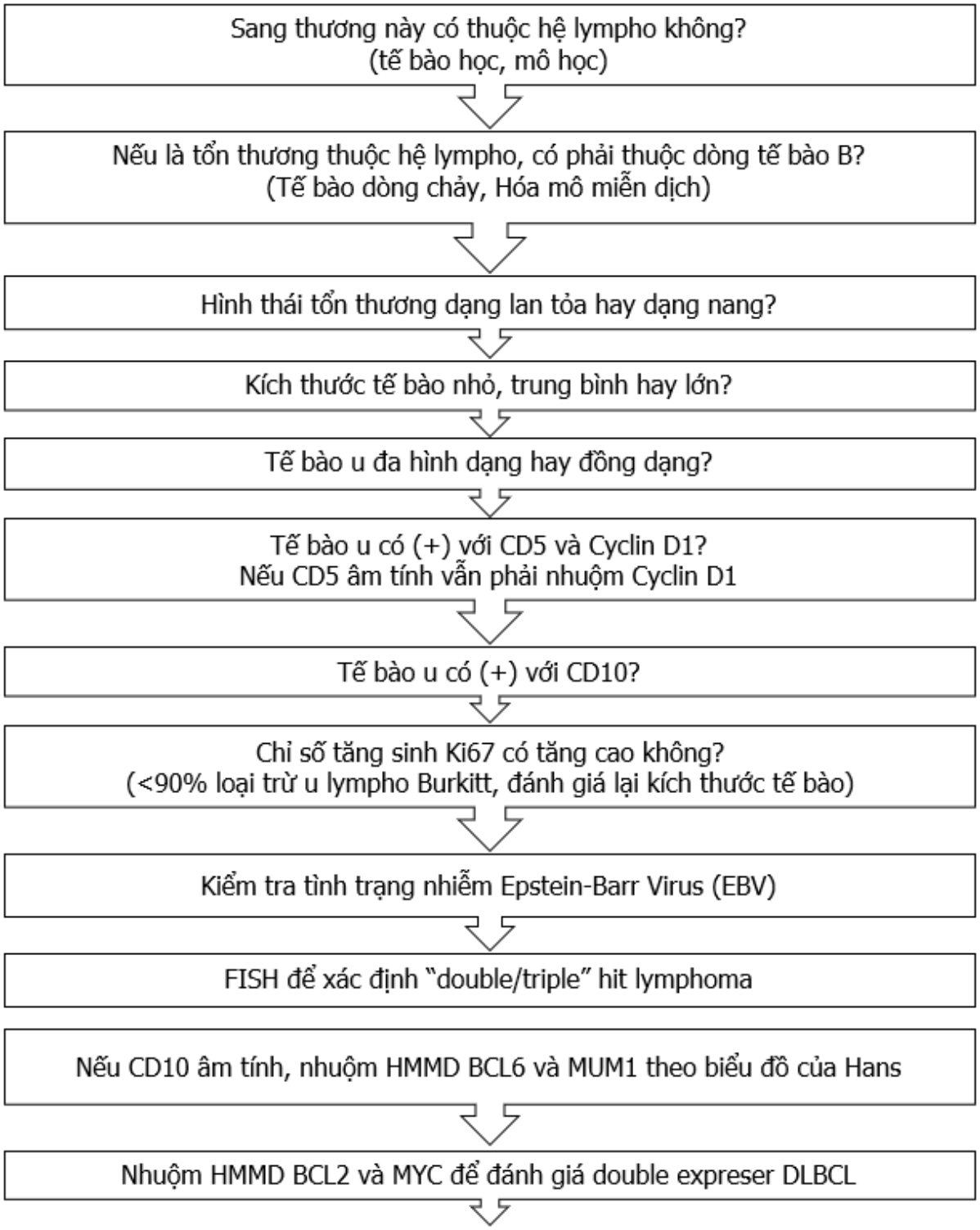
Tất cả các trường hợp có lâm sàng nghi ngờ u lympho, lam áp mô u luôn được thực hiện để xác định hình thái dòng lympho và đánh giá về mặt tế bào học tốt hơn lam sinh thiết. U lympho và các sang thương dòng lympho có kiểu phân bố đặc trưng bởi vì các tế bào riêng lẻ hoặc các dải tế bào được dàn trải đều trên lam hơn là tụ đám dày đặc, 1 đặc điểm điển hình của các khối u đặc.

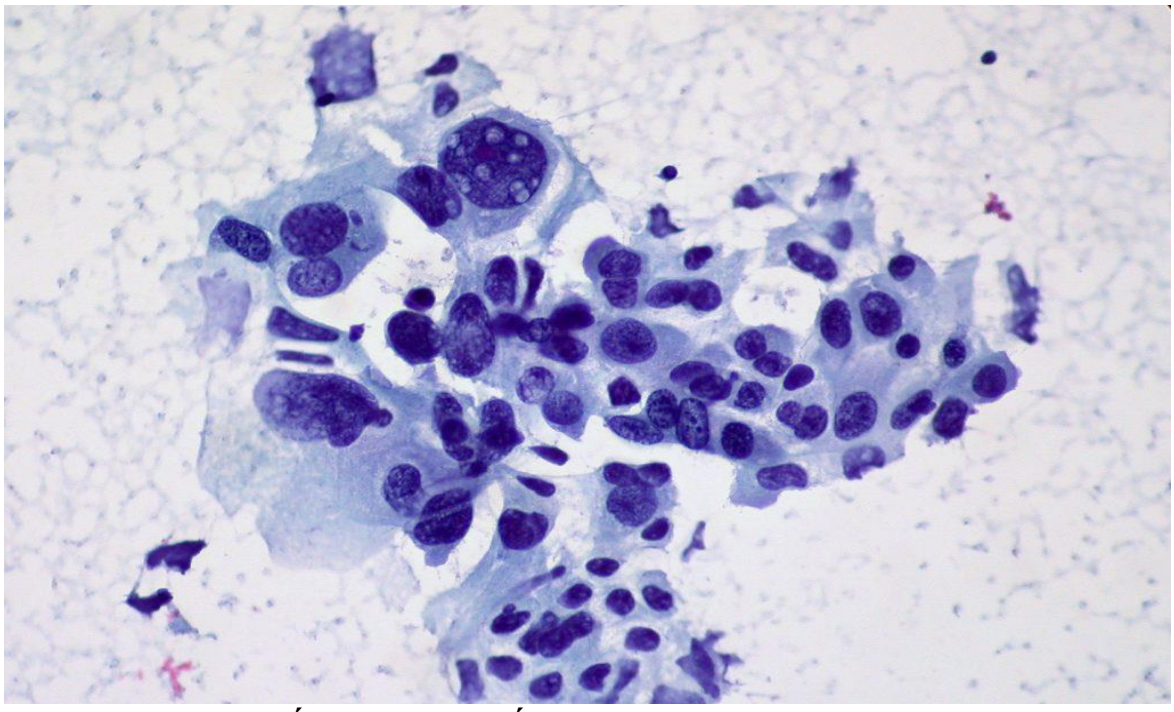
Nếu hình ảnh vi thể nghi ngờ u lympho, nhuộm HMMD CD45 nên được thực hiện. Bởi vì u lympho không Hodgkin hiếm khi âm tính với CD45 [3], và nhuộm các dấu ấn dòng B và T cũng nên được cân nhắc.

**Bệnh viện Truyền máu - Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Đặng Hoàng Thiên
Email: hoangthien20051992@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 15/10/2020

II. NỘI DUNG:

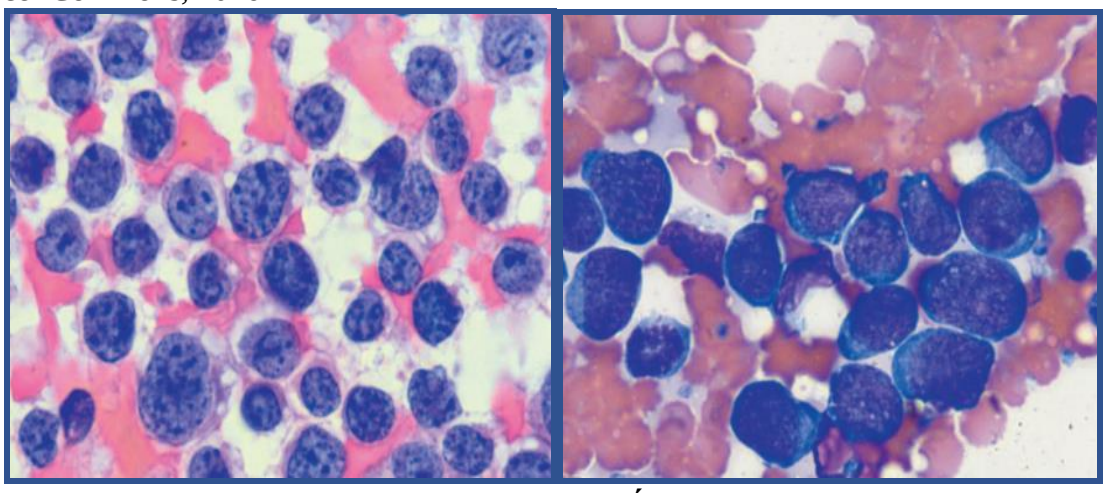
1. Sơ đồ tiếp cận chẩn đoán DLBCL, NOS [2]





Hình 1. tế bào của các khối u đặc thường đứng tụ đám dày đặc.

Nguồn: Emma Shtivelma, PhD, New Insights on Lung Cancer in Younger Patients, Cancer Commons, 2016

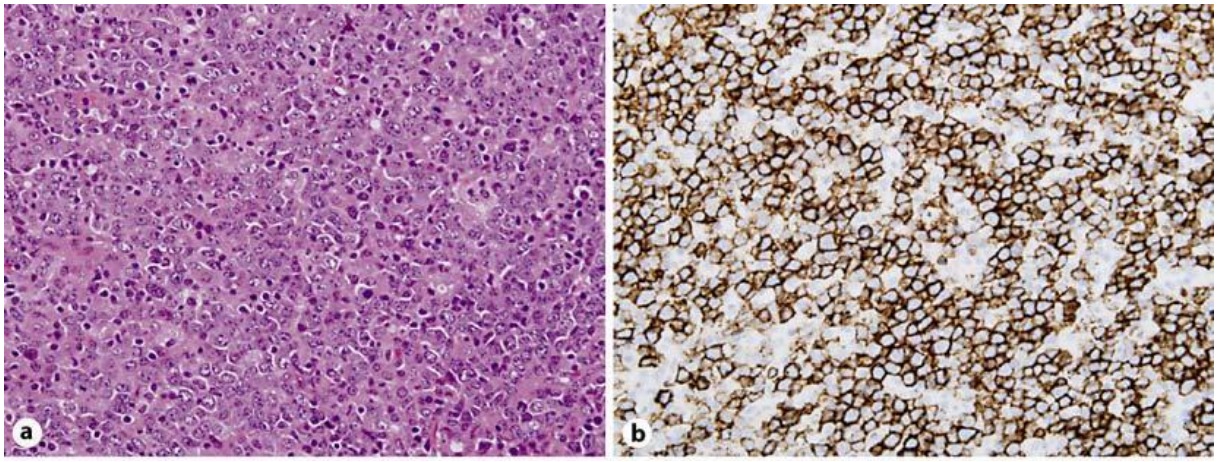


Hình 2. sang thương dòng lympho tế bào đứng riêng lẻ hoặc các dải tế bào dàn trải đều trên lam [2]

2. Sang thương này có thuộc dòng tế bào B không?

Tế bào dòng chảy và HMMD giúp xác định sự biệt hóa theo hướng dòng tế bào B của sang thương. Khi sử dụng phương pháp HMMD, 1 dấu ấn dòng T và ít nhất 1 dấu ấn dòng B, như CD3 và CD20, nên được so sánh với nhau. Bởi vì 1% - 2% u lympho tế bào B âm tính với CD20 [4], do đó nên nhuộm tiếp 1 dấu ấn khác của dòng B để xác định. Đặc biệt, u lympho nguyên tương bào (Plasmablastic lymphoma) và u lympho tế

bào B lớn ALK^+ (ALK^+ large B-cell lymphoma) thường âm tính với CD20. Pax5 nên được thực hiện khi có đặc điểm nghi ngờ u lympho Hodgkin (Hodgkin lymphoma). Các sang thương có hình thái dạng tương bào nên nhuộm với CD79a.



Hình 3. ***DLBCL a. Lam nhuộm H&E, b. Lam nhuộm HMMD CD20(+).***

Nguồn: Change of CD20 Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Rituximab, an Anti-CD20 Monoclonal Antibody: A Study of the Osaka Lymphoma Study Group, Hiroyasu Ogawa, Pubmed, 2009.

3. Hình thái tổn thương dạng lan tỏa hay dạng nang?

Bất kì cấu trúc dạng nang hoặc nốt nào hiện diện trên mẫu sinh thiết cũng phải đặt ra chẩn đoán u lympho dạng nang (Follicular lymphoma - FL). FL độ 3 gồm nhiều nguyên tâm bào lớn có thể gây nhầm lẫn với DLBCL, NOS. Bởi vì FL có thể chuyển dạng sang u lympho tế bào lớn, nên sự hiện diện đồng thời của FL và DLBCL, NOS trên cùng 1 mẫu sinh thiết cũng không phải hiếm gặp. Sự hiện diện của các cấu trúc dạng nang hoặc nốt đôi khi khó xác định trên nhuộm HE, nhưng có thể dễ dàng nhận thấy bằng nhuộm HMMD bằng các dấu ấn tế bào tua nang (CD21, CD23, hoặc CD35).

Thêm vào đó, cấu trúc dạng nang hoặc dạng lan tỏa của u lympho tế bào B lớn ở vùng đầu cổ của bệnh nhân trẻ tuổi hoặc trẻ em cần phải loại trừ u lympho tế bào B lớn với tái sắp xếp gen IRF4[2].

4. Kích thước tế bào nhỏ, trung bình hay lớn?

Xác định kích thước tế bào u có thể giúp phân biệt một số phân loại u lympho tế bào B lớn. Tế bào DLBCL, NOS thường có kích thước từ trung bình đến lớn và có hình thái dạng nguyên tâm bào (thường gặp nhất), nguyên bào miễn dịch, dạng thoái sản và thậm chí là dạng lymphoblastic (hiếm gặp)[1].

Theo phân loại mới của WHO 2017, u lympho tế bào B, không xác định, có đặc điểm của DLBCL và BL (BCLU) đã được thay thế bởi 2 phân loại mới là HGBL với tái sắp xếp gen MYC và BCL2 và/hoặc BCL6 (DH/TH lymphoma) và HGBL, NOS. Trong đó, DH/TH lymphoma có hình thái tế bào giống DLBCL, BCLU, dạng Burkitt, và dạng blastoid và HGBL, NOS có hình thái dạng blastoid và BCLU[5].

Tế bào u lympho kích thước lớn theo định nghĩa là có nhân ít nhất phải to bằng nhân

của đại thực bào hoặc to bằng ít nhất kích thước của 2 tế bào lympho bình thường [6]. Tuy nhiên, đại thực bào và lympho trên các mẫu sinh thiết u lympho thường là tế bào phản ứng, có thể to ra nên không đủ tiêu chuẩn để làm thước đo kích thước tế bào. Thay vào đó hồng cầu trưởng thành có kích thước tương đương tế bào lympho bình thường và không bị biến đổi nhiều về kích thước nên có thể làm thước đo chuẩn để đánh giá kích thước tế bào [2].

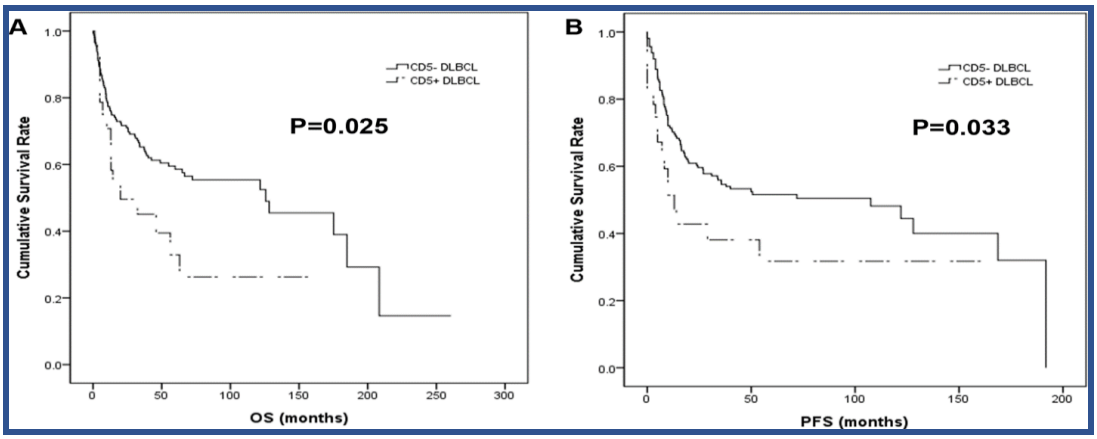
5. Tế bào u có hình thái đa dạng hay đồng dạng?

Hình dạng và kích thước tế bào u trong DLBCL gần như luôn đa dạng. Ngược lại, đặc điểm chủ yếu về hình thái để phân biệt với BL là tế bào đồng dạng có kích thước trung bình. Trên lam HE, các tế bào BL thường có màng bào tương hơi góc cạnh xếp với các tế bào xung quanh tạo nên hình ảnh các viên gạch lót sàn nhà. Cuối cùng, BL thường có hình ảnh "bầu trời sao" ở quang trường nhỏ với các tingible body macrophage (ngôi sao) phân bố đều trên lam. Tuy nhiên, đặc điểm này thỉnh thoảng cũng gặp trong vài trường hợp B-LBL và DLBCL.

Một trường hợp u lympho độ ác cao cần phân biệt với DLBCL và BL là B-LBL. Bệnh thường gặp ở trẻ em và có khả năng điều trị khỏi. Các trường hợp B-LBL gồm các tế bào blast đơn dạng có kích thước từ nhỏ đến lớn. Các lymphoblast có nhiễm sắc chất phân tán nhưng mịn hơn so với tế bào BL. Tuy nhiên lymphoblast thường không có không bào trong bào tương như BL. Trong cả 3 trường hợp, B-LBL là loại có các đặc điểm tế bào chưa trưởng thành nhất thậm chí là khi so sánh với BL.

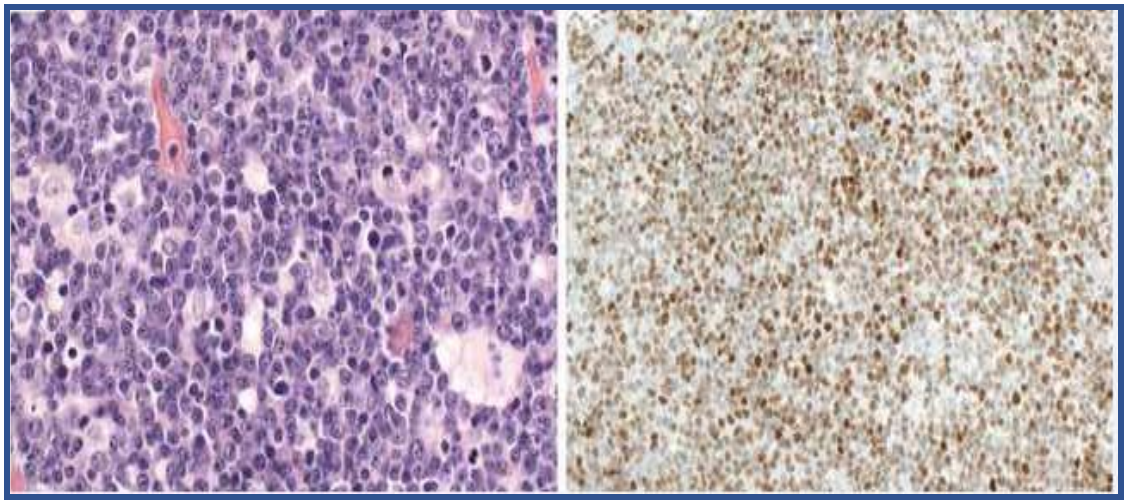
6. Tế bào u có biểu hiện CD5 và Cyclin D1 không?

Vài trường hợp DLBCL (5%-10%) có biểu hiện CD5[7], và dễ chẩn đoán lầm với MCL. Các trường hợp DLBCL $CD5^+$ thường là de novo, chỉ có vài trường hợp hiếm gặp hơn là do chuyển dạng từ CLL/SLL. Tuy nhiên, những trường hợp này không biểu hiện Cyclin D1 và SOX1[8]. DLBCL $CD5^+$ có tiên lượng xấu hơn so với DLBCL $CD5^-$[9].



Hình 4. DLBCL $CD5^-$ có OS và PFS cao hơn so với DLBCL $CD5^+$[9]

Vài trường hợp hiếm DLBCL có Cyclin $D1^+$ nhưng biểu hiện không mạnh và đồng nhất như trong MCL. Các trường hợp này không biểu hiện SOX11 và không có tái sắp xếp gen CCND1[1].



Hình 5. DLBCL biểu hiện Cyclin D1 nhưng yếu hơn MCL và âm tính với CD5, SOX11 và không có tái sắp xếp gen CCND1 [1,10]

Các biến thể blastoid và pleomorphic của MCL có thể tăng số lượng tế bào kích thước lớn. Biến thể blastoid khác với MCL thể cổ điển vì có tế bào giống lymphoblast với nhiễm sắc chất phân tán và hoạt động phân bào cao. Biến thể Pleomorphic đặc trưng bởi các tế bào đa dạng với nhiều tế bào lớn với viền nhân hình oval đến không đều, bào tương nhạt màu, hạt nhân rõ, và tăng chỉ số phân bào.

Biểu hiện quá mức Cyclin D1 là dấu ấn có độ nhạy trong chẩn đoán MCL. Để phân biệt giữa MCL với DLBCL, Cyclin D1 nên luôn được thực hiện trong tất cả các trường hợp u lympho tế bào B có kích thước tế bào trung bình đến lớn. Chuyển vị giữa gen CCND1 với IGH, t(11;14)(q13;q32), gây tăng quá mức biểu hiện protein Cyclin D1 trong hầu hết các trường hợp [11]. Xác định chuyển vị t(11;14)(q13;q32) bằng kĩ thuật FISH có độ nhạy > 95% các trường hợp MCL. Cyclin D1 cũng biểu hiện > 95% MCL, bao gồm cả các trường hợp MCL có CD5 âm tính. SOX11 biểu hiện > 90% MCL, đặc biệt rất hữu ích trong các trường hợp dạng blastoid và Cyclin D1 âm tính [1].

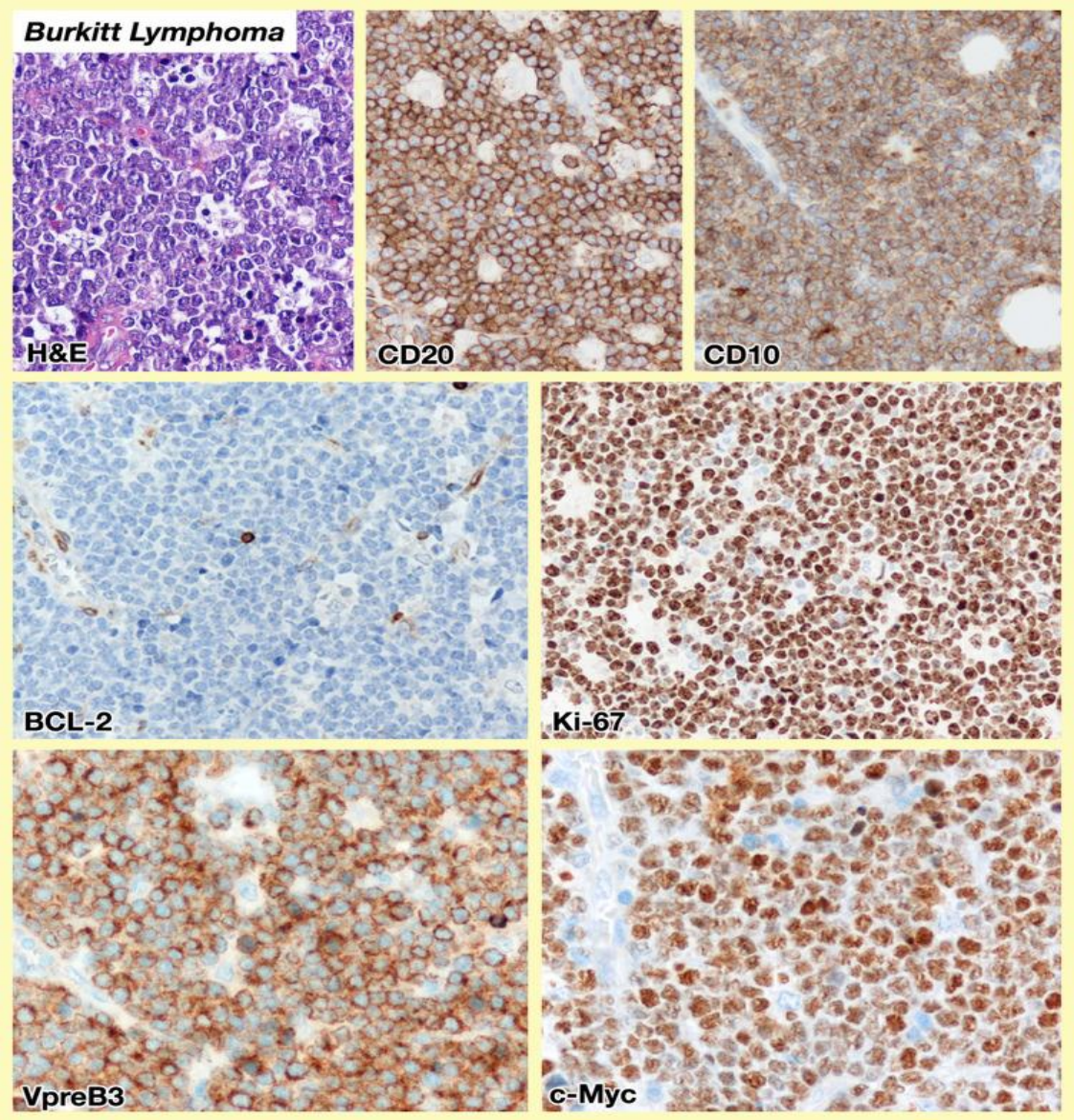
7. Tế bào u có biểu hiện CD10 không?

Biểu hiện CD10 bằng dấu ấn tế bào hoặc HMMD nên được thực hiện cho tất cả các trường hợp u lympho tế bào B, bởi vì nó có thể giúp phân biệt giữa một số thể bệnh với nhau. Biểu hiện dấu ấn trung tâm mầm CD10 và BCL6 gặp trong các trường hợp BL [12], và mỗi dấu ấn này có thể biểu hiện trong 1 số phân nhóm DLBCL [13]. Do đó nếu CD10 và BCL6 âm tính có thể loại trừ BL. Đa số các trường hợp B-LBL và FL cũng có biểu hiện CD10. Trong DLBCL, CD10 dùng để đánh giá phân loại theo sơ đồ Hans.

8. Chỉ số tăng sinh Ki67 có cao không?

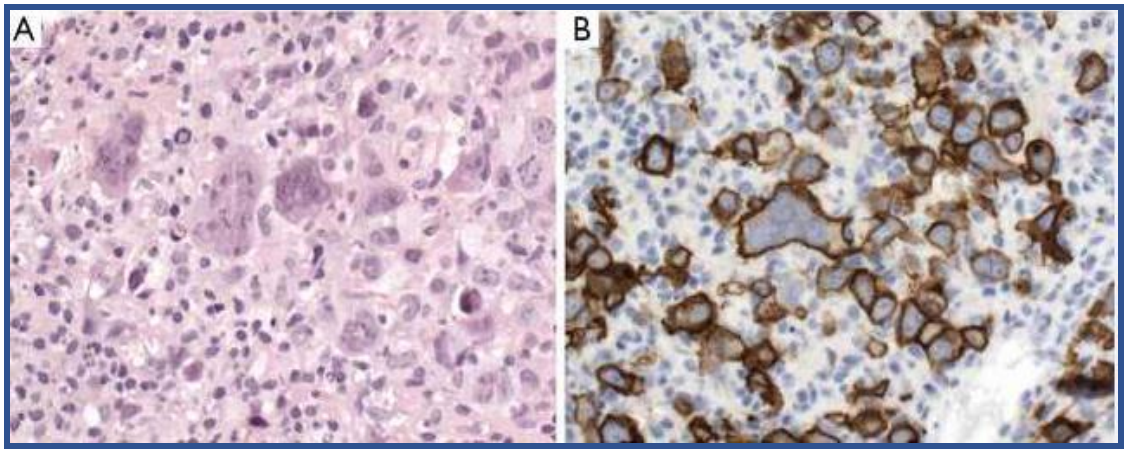
Các trường hợp BL thường có chỉ số tăng sinh Ki67 rất cao gần như 100%. Do đó, biểu hiện Ki67 < 90% có thể giúp loại trừ BL. Chỉ số Ki67 trong DLBCL thường thay đổi và cũng có trường hợp Ki67 > 90%. Khi đếm tế bào $Ki67^+$, tế bào nội mô, lympho, đại thực bào và các tế bào không phải tế bào u không được đếm vào. Nếu đánh giá hình thái kích thước tế bào, biểu hiện CD10 và chỉ số Ki67 không giúp phân biệt được BL và DLBCL, nên nhuộm tiếp HMMD với BCL2, BCL6 và CD43. BL thường dương tính BCL6 và

CD43 nhưng thường âm tính hoặc dương tính yếu với BCL2. Ngược lại, 3 dấu ấn này trong DLBCL thường thay đổi.

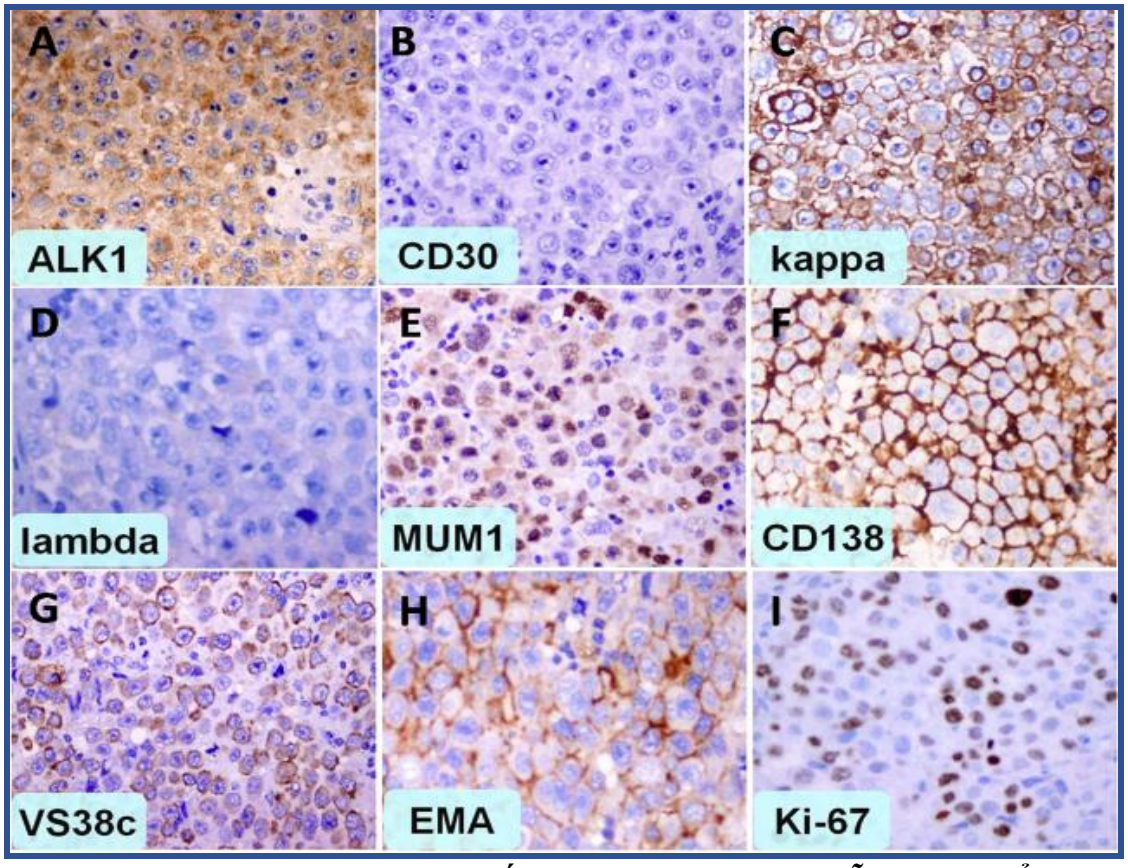


Hình 6. *Hình thái tế bào và kiểu hình miễn dịch của BL* [14]

CD30 nên được thực hiện ở các trường hợp u lympho tế bào B lớn, bởi vì CD30 có thể biểu hiện từ 10% - 20% DLBCL, đặc biệt trong các trường hợp có hình thái dạng thoái sản [1]. Đa số các trường hợp EBV$^+$ DLBCL có CD30$^+$.



Hình 7. DLBCL có hình thái dạng thoái sản (A) thường biểu hiện CD30 (B) [10]



Hình 8. DLBCL ALK$^+$ có hình thái tế bào dạng nguyên bào miễn dịch và biểu hiện CD138, EMA, IRF4/MUM1 và âm tính với CD30 [15]

U lympho tế bào B lớn có hình thái dạng nguyên bào miễn dịch, dạng tương bào hoặc dạng nguyên tương bào nên nhuộm CD138, ALK và HHV8. DLBCL hiếm khi biểu hiện CD138, ngược lại CD138, CD38 và IRF4/MUM1 dương tính trong u lympho nguyên tương bào. Thể bệnh này thương âm tính với CD45, CD20 và Pax5 hoặc dương

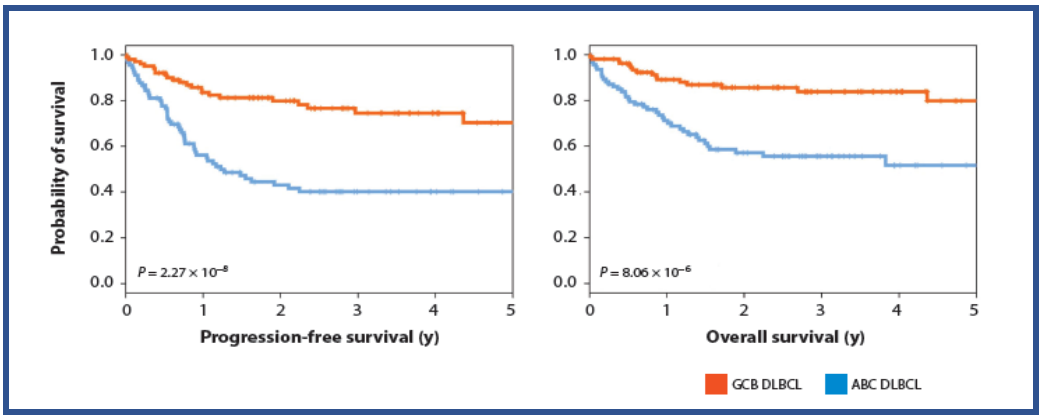
tính yếu ở 1 số ít tế bào [1], vị trí thường gặp ở khoang miệng hoặc khối u ngoài hạch ở bệnh nhân nhiễm HIV, suy giảm miễn dịch, hoặc bệnh nhân lớn tuổi. Ngoài ra ALK protein cũng nên nhuộm trong các trường hợp này để loại trừ chẩn đoán DLBCL ALK$^+$. Thể bệnh này hiếm gặp và các tế bào thường xâm nhiễm ở trong xoang hạch. Các tế bào u đặc trưng biểu hiện EMA, CD138, và IRF4/MUM1 nhưng âm tính với CD45, CD30 [1] (ngược lại với u lympho tế bào lớn thoái sản) và thường âm tính hoặc dương tính yếu với các dấu ấn dòng B như CD20, CD79a, và Pax5. Cuối cùng, hình thái tế bào dạng nguyên tương bào nên được đánh giá sự hiện diện của HHV8 để loại trừ HHV8$^+$ DLBCL, NOS.

9. Kiểm tra tình trạng nhiễm EBV

Tất cả các trường hợp u lympho tế bào B lớn nên được thực hiện lai tại chỗ EBER (EBER-ISH) để xác định DLBCL EBV+, NOS. Đây là 1 phân loại hiếm gặp của DLBCL, chiếm < 5% - 15% DLBCL ở Châu Á và Mỹ La tinh và < 5% ở các nước phương tây. Bệnh đa số gặp ở người lớn > 50 tuổi và đỉnh là 80 tuổi. Nam giới mắc bệnh nhiều hơn nữ với tỉ lệ nam/nữ là 1.2-3.6:1 [1]. Tế bào u thường có dạng nguyên bào miễn dịch hoặc dạng Hodgkin/Reed-Sternberg. CD30 thường dương tính và thỉnh thoảng có đồng biểu hiện CD15 nhưng các đặc điểm điển hình khác của u lympho Hodgkin cổ điển thường không có. Cuối cùng, để chẩn đoán DLBCL EBV$^+$, NOS, > 50% tế bào u lympho phải dương tính khi nhuộm EBER-ISH.

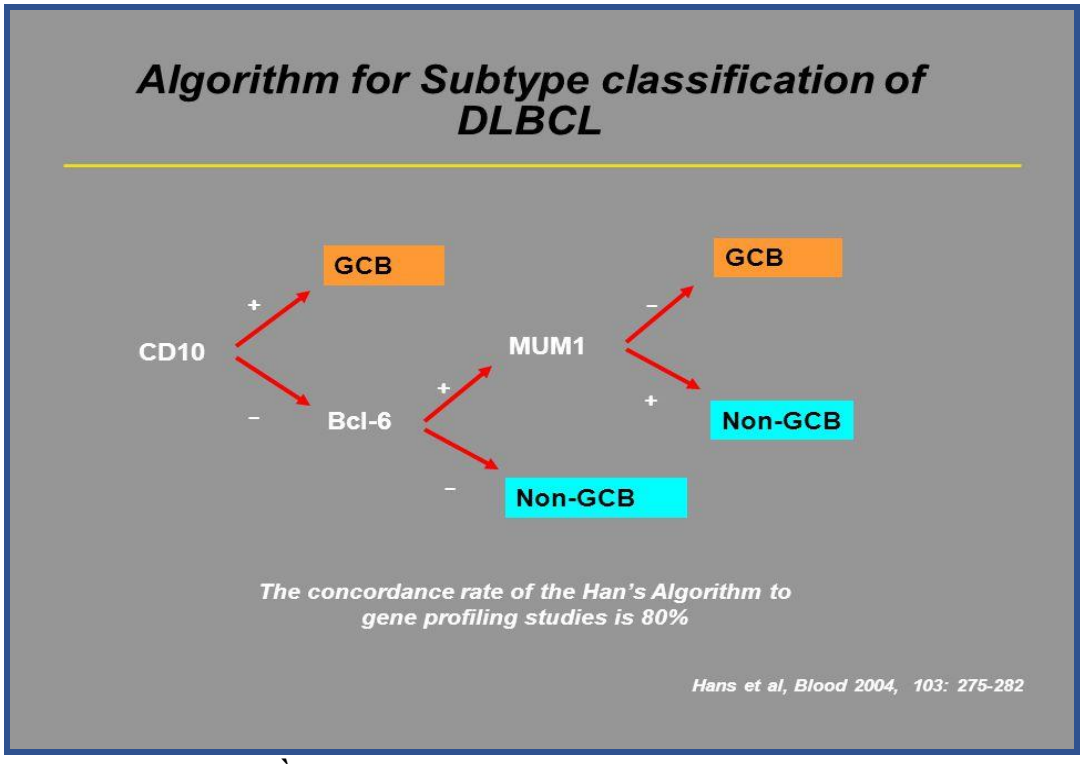
10. Nếu DLBCL CD10$^-$, nhuộm BCL6 và MUM1 để phân loại theo sơ đồ Hans

Phân loại nhóm trung tâm mầm (GCB) hoặc nhóm tế bào B hoạt hóa (nhóm không trung tâm mầm - ABC) có thể dựa vào nghiên cứu biểu hiện gen hoặc sử dụng HMMD. Áp dụng HMMD theo sơ đồ Hans trên thực tế được áp dụng phổ biến hơn cả. Tỉ lệ sống toàn bộ 5 năm của nhóm GCB và ABC lần lượt là 85% và 45% khi được điều trị phác đồ đầu tay là R-CHOP [16].

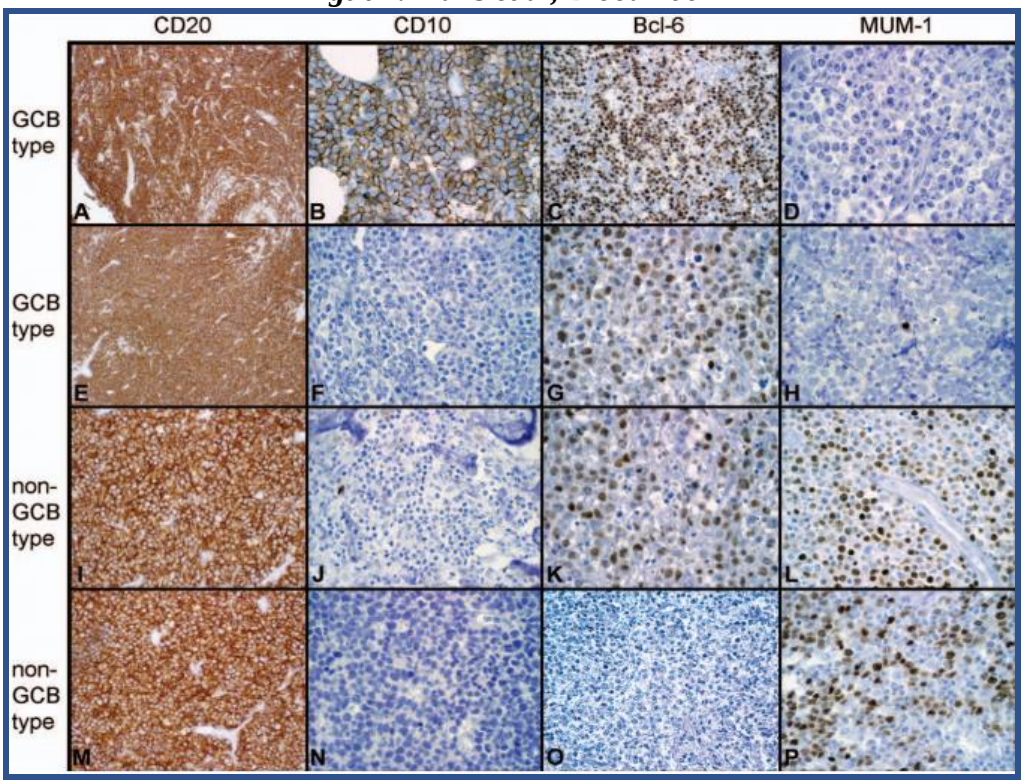


Hình 9. DLBCL nhóm GCB có OS và PFS cao hơn DLBCL nhóm ABC [17]

Sơ đồ Hans sử dụng 3 dấu ấn CD10, BCL6 và MUM1. Mỗi dấu ấn được xem là dương tính khi có trên 30% tế bào u dương tính với dấu ấn đó. CD10 (+) 30-50%, BCL6 (+) 60-90% và IRF4/MUM1 (+) 35-65%. Đồng biểu hiện của MUM1 và BCL6 gặp trong 50% trường hợp DLBCL. Các trường hợp có đồng biểu hiện của cả 3 dấu ấn CD10, BCL6, và MUM1 (đặc biệt nếu tế bào u (+) mạnh với IRF4/MUM1) nên được tầm soát tái sắp xếp gen IRF4 [1].



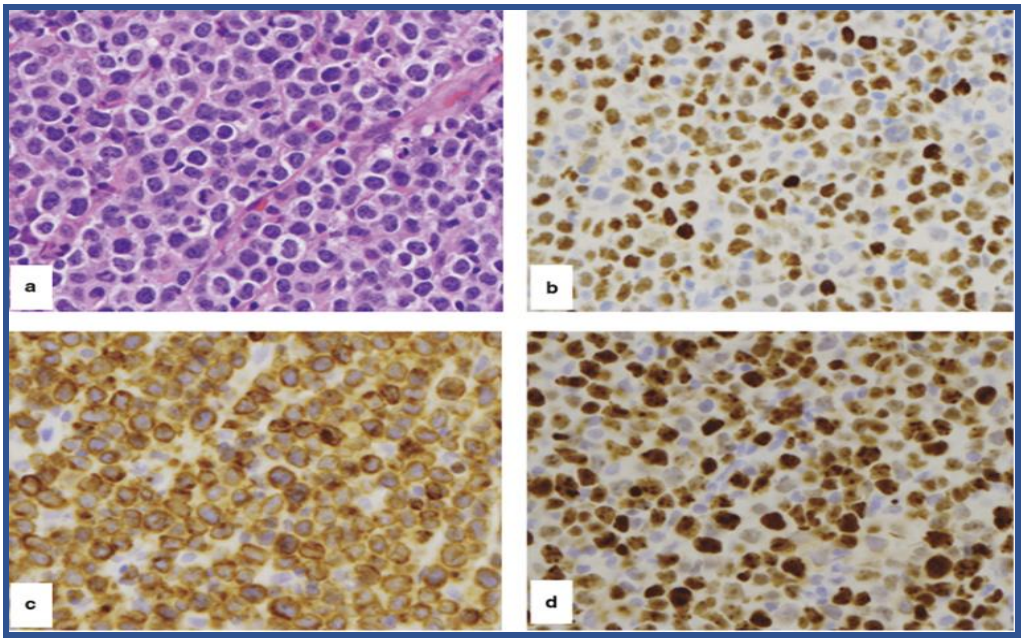
Hình 10. Sơ đồ Hans phân loại nhóm DLBCL GCB và DLBCL ABC
Nguồn: Hans et al, Blood 2004



Hình 11. HMMD theo phân loại sơ đồ Hans [18]

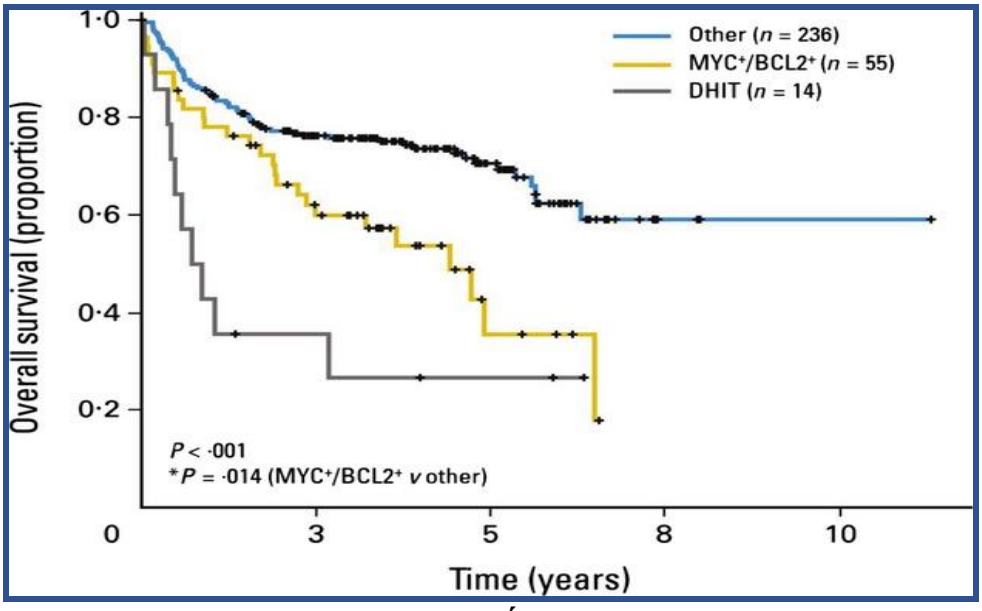
10. Nhuộm HMMD BCL2 và CMYC để xác định double expresser DLBCL

Nhuộm HMMD BCL2 và CMYC nên được thực hiện cho tất cả các trường hợp DLBCL để xác định tình trạng "Double expresser" (DE) để tiên lượng bệnh. DE DLBCL được xác định khi ≥ 50% tế bào u biểu hiện BCL2 và ≥ 40% tế bào u biểu hiện CMYC.



Hình 12. DE DLBCL (a), MYC 60% (b), BCL2 100% (c) và Ki67 60% (d) [19]

DE DLBCL có tiên lượng xấu hơn DLBCL không có DE nhưng tốt hơn DH/TH lymphoma.



Hình 13. OS của DE DLBCL thấp hơn các loại u lympho khác nhưng tốt hơn DH/TH lymphoma [20]

11. Vai trò của FISH trong hỗ trợ chẩn đoán

Các u lympho tế bào B diễn tiến nhanh, bao gồm DLBCL, NOS, chiếm tỉ lệ cao trong các u lympho không Hodgkin và có khả năng điều trị khỏi với các phác đồ hóa trị liệu chuẩn lên tới 2/3 trường hợp. Tuy nhiên, có sự tăng lên đáng kể các trường hợp có đặc điểm lâm sàng và mô học tương đồng nhưng lại thất bại với điều trị. Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã cho thấy 1 phân loại bệnh gồm các bệnh nhân nhóm nguy cơ cao, có diễn tiến lâm sàng rầm rộ, đáp ứng kém với R-CHOP, tỉ lệ sống kéo dài thấp, nguy cơ tái phát thần kinh trung ương cao và các phác đồ hóa trị liệu mạnh hơn đã được khuyến cáo sử dụng hàng đầu ở nhóm bệnh này. Do đó, phân loại WHO 2017 đã cập nhật thể bệnh mới này là HGBL với tái sắp xếp gen MYC và BCL2 và/hoặc BCL6 (DH/TH lymphoma) [1]. Cũng theo phân loại này, BCLU đã được thay thế bởi 2 phân loại u lympho tế bào B diễn tiến nhanh mới là DH/TH lymphoma và HGBL, NOS. Trong đó, DH/TH lymphoma có hình thái tế bào giống DLBCL, BCLU, dạng Burkitt hoặc dạng blastoid và HGBL, NOS có hình thái dạng blastoid hoặc BCLU và không có DH, loại trừ cả các trường hợp DLBCL chỉ có tái sắp xếp MYC hoặc BCL2 hoặc BCL6 [5, 21]. Cách chuẩn nhất để xác định DH/TH lymphoma là kĩ thuật FISH. Kĩ thuật này cần thiết để phân biệt giữa 3 thể bệnh: DH/TH lymphoma, HGBL, NOS và DLBCL, NOS. Vậy những trường hợp nào cần được tầm soát thực hiện FISH?

11.1. Sơ lược về sự tái sắp xếp của 3 gen MYC, BCL2 và BCL6

Gen MYC nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể (NST) số 8 (8q24) và quan trọng trong quá trình chuyển quá, tổng hợp protein, và điều hòa sự phiên mã. Biểu hiện của MYC trong DLBCL gây tăng sinh và mất ổn định bộ gen.

Gen BCL2, gen sinh ung thư, nằm trên nhánh dài NST 18 (18q21) giúp kéo dài thời gian sống của tế bào bằng cách ức chế sự chết tế bào theo chương trình (apoptosis).

Gen BCL6 nằm trên NST 3 (3q27) bình thường sẽ mã hóa protein ức chế sự phiên mã. Khi BCL6 biểu hiện quá mức, nó có thể điều hòa ngược 1 số gen khác trong đó có gen TP53 (gen ức chế ung thư), cho phép các tế bào bị tổn thương DNA thoát ra khỏi apoptosis.

Gen điển hình chuyển vị với 3 gen trên là gen IGH (immunoglobulin heavy chain gene), nằm trên nhánh dài của NST 14 (14q32).

Sự chuyển vị cùng lúc của gen MYC, BCL2 và/hoặc BCL6 tạo ra vi môi trường tế bào thuận lợi cho sự tăng trưởng nhanh chóng của tế bào ác tính do giảm apoptosis và dẫn đến kiểu hình có tính kháng hóa trị liệu cao [22].

11.2. Tiêu chí lựa chọn những trường hợp nào để tầm soát thực hiện FISH?

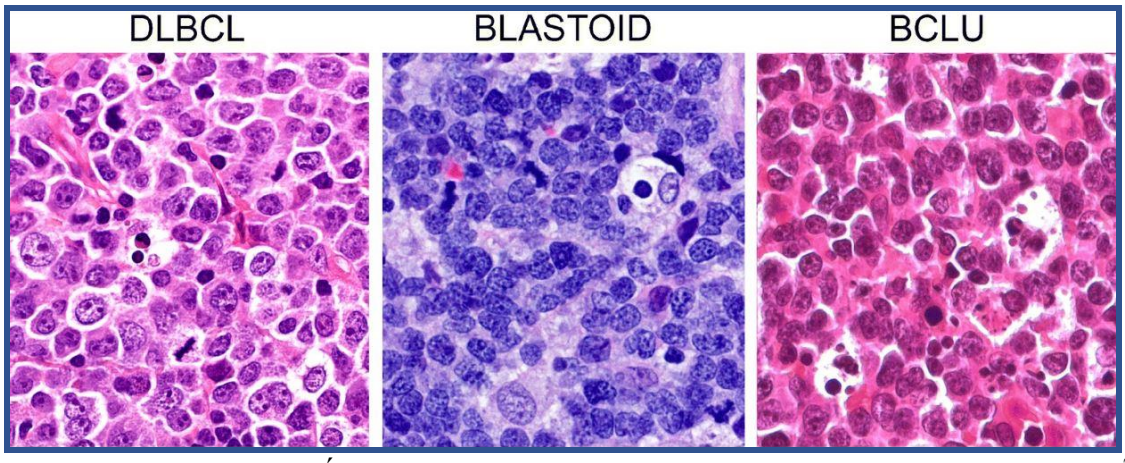
11.2.1. Diễn tiến lâm sàng

Diễn tiến lâm sàng là những đặc điểm dễ đánh giá nhất bởi bác sĩ điều trị và có thể hiệu quả trong việc lựa chọn bệnh nhân nào nên được tầm soát DH/TH lymphoma. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Savage et al, đánh giá đặc điểm lâm sàng của 137 bệnh nhân DLBCL và cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, giới tính, thể trạng bệnh nhân (performance status), LDH và chỉ số IPI ở cả 2 nhóm bệnh nhân có và không có tái sắp xếp gen MYC [23]. Thêm vào đó, nghiên cứu của Landsburg DJ et al trên 53 bệnh nhân DLBCL kết luận rằng không có đặc điểm lâm sàng nào, bao gồm

tuổi, LDH, giai đoạn bệnh hoặc chỉ số IPI có thể tiên đoán được bệnh nhân đó có DH/TH lymphoma [25]. Do đó, diễn tiến lâm sàng tuy dễ đánh giá nhưng không được khuyến cáo là đặc điểm để tầm soát DH/TH lymphoma [22].

11.2.2. Hình thái tế bào u

Trong 1 nghiên cứu hàng loạt ca trên 300 bệnh nhân được chẩn đoán DH/TH lymphoma, 50% bệnh nhân trước đó được chẩn đoán là DLBCL[24]. Nghiên cứu này cho thấy DLBCL, NOS là hình thái mô học thường gặp nhất. Một nghiên cứu khác trên 1228 mẫu sinh thiết DLBCL cho thấy DH/TH lymphoma chiếm 7.9%. Tuy nhiên, nghiên cứu này chỉ tập trung vào hình thái DLBCL, NOS. Nếu các hình thái mô học độ ác cao hơn được thêm vào thì tần suất DH/TH lymphoma có thể sẽ khác [21]. Hình thái dạng BL hoặc BCUL chiếm gần 50% trường hợp, trong khi một số khác có hình thái dạng blastoid [1]. Do đó hình thái học đơn độc không phải là tiêu chí đáng tin cậy để tầm soát DH/TH lymphoma [22].



Hình 14. *Trong DLBCL, tế bào thường đa dạng nguyên tâm bào và/hoặc nguyen bào miễn dịch. Tế bào dạng blastoid có kích thước trung bình, nhiễm sắc chất min và hạt nhân không rõ. Trong BCLU, tế bào kích thước trung bình, ít đồng dạng hơn so với BL, có nhiều hạt nhân ở sát màng nhân và thường có hình ảnh "bầu trời sao" [5]*

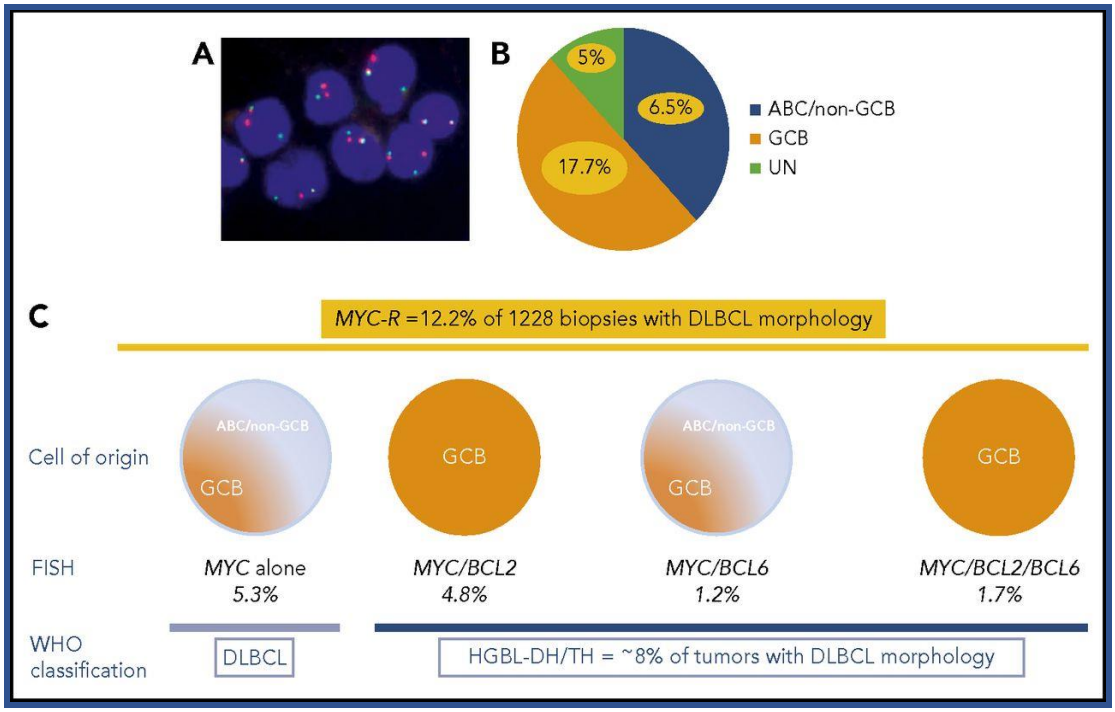
11.2.3. Chỉ số tăng sinh

DH/TH lymphoma thường có diễn tiến lâm sàng rầm rộ, và vì biểu hiện quá mức của MYC làm tăng sinh tế bào, nên có giả thuyết cho rằng tế bào u trong DH/TH lymphoma sẽ có chỉ số Ki67 tăng cao. Ki67 là protein có thể ước lượng trên mẫu sinh thiết bằng nhuộm HMMD, và được sử dụng như là dấu ấn đại diện cho sự tăng sinh. Trong 1 nghiên cứu 135 trường hợp DLBCL, 12 trường hợp có tái sắp xếp gen MYC. Chỉ có 7 trong số 12 ca (58%) có Ki67 > 80%[23]. Trong các trường hợp có hình thái tế bào dạng BL, Ki67 khoảng 80-95%, tuy nhiên, các trường hợp có hình thái DLBCL, Ki67 có thể rất thấp (< 30%)[1]. Do đó, chỉ số Ki67 không nên dùng làm tiêu chí lựa chọn tầm soát FISH.

11.2.4. Nguồn gốc tế bào

Nguồn gốc tế bào (Cell of origin - COO) có thể chia thành 2 nhóm GCB và ABC. COO có thể được xác định trên mẫu sinh thiết bằng cách nhuộm HMMD CD10, BCL6 và MUM1 theo sơ đồ Hans hoặc bằng kĩ

thuật GEF (Gene expression profiling), ví dụ như Lymph2Cx assay. Sự phù hợp giữa sơ đồ Hans và Lymph2Cx assay khoảng 70%. Sơ đồ Hans được sử dụng rộng rãi nhất do sự phổ biến của HMMD và giá thành thấp hơn nhiều so với kĩ thuật GEF. Nhiều nghiên cứu cho thấy DH/TH lymphoma gặp ở nhóm GCB của DLBCL nhiều hơn, dao động từ 64% - 99% [22]. Theo nghiên cứu của Scott et al trên 1228 bệnh nhân mới chẩn đoán DLBCL, việc chỉ chọn nhóm GCB để tầm soát FISH sẽ giảm số ca DLBCL cần tầm soát xuống khoảng 50% nhưng vẫn có thể phát hiện được ≥ 99% DH/TH lymphoma có tái sắp xếp gen BCL2. Tuy nhiên, những trường hợp DLBCL nhóm ACB chỉ có tái sắp xếp gen MYC và vài trường hợp DH lymphoma (MYC/BCL6) sẽ bị bỏ sót [21].



Hình 15. *Tỉ lệ của các chuyển vị MYC, BCL2 và BCL6 [21]*

11.2.5 Double Expresser DLBCL

Đa số DH lymphoma đều có biểu hiện quá mức protein MYC và BCL2, nhưng chúng chỉ chiếm một tỉ lệ nhỏ trong DE DLBCL. Thêm vào đó, DH lymphoma (MYC/BCL2) gần như thuộc phân nhóm GCB, trong khi hầu hết DE DLBCL lại thuộc nhóm ABC. Theo Scott et al, nếu chỉ lựa chọn những ca DLBCL có DE và/hoặc nhóm GCB để thực hiện FISH sẽ bỏ sót khoảng 35% trong tổng số các trường hợp DH/TH lymphoma[21].

11.2.6. Thực hiện FISH theo thứ tự trước tiên tìm tái sắp xếp MYC, sau đó đến BCL2/BCL6

FISH được xem như tiêu chuẩn vàng để xác định tái sắp xếp gen MYC, BCL2 và BCL6. Kĩ thuật này có thể áp dụng trên mẫu mô đã vùi nến cố định formalin. Gen IGH thường chuyển vị với gen MYC nhất, và có thể được xác định bằng IGH/MYC dual

fusion probe. Ngoài ra, MYC còn có thể chuyển vị với gen thuộc IG khác như IGK và IGL, và với cả các gen không phải IG. Các gen này có thể được xác định bằng MYC break-apart probe. Tuy nhiên, cả 2 probe khi thực hiện riêng lẻ đều có thể cho âm tính giả do sự tái sắp xếp phức tạp của 8q24 liên quan đến vùng của gen MYC[26].

Đột biến MYC chiếm 5% - 15% các ca DLBCL mới chẩn đoán liên quan đến tiên lượng xấu và tái phát thần kinh trung ương [21].

Tất cả các trường hợp mới chẩn đoán DLBCL đều nên được tầm soát thực hiện FISH để xác định tái sắp xếp gen MYC. Nếu dương tính, tiếp tục thực hiện FISH tìm chuyển vị BCL2 và BCL6 [22].

11.3. Tóm lược những trường hợp cần tầm soát bằng FISH

✓ Tất cả các trường hợp mới chẩn đoán DLBCL

✓ U lympho tế bào B có hình thái tế bào dạng blastoid (đã loại trừ TdT^+ LBL và Cyclin $D1^+$ MCL dạng pleomorphic/blastoid). FISH trong các trường hợp này giúp phân loại giữa DH/TH lymphoma và HGBL, NOS. Đồng thời cũng nên xác định có chuyển vị t(11;14)(q13;q32) không để loại trừ Cyclin $D1^+$ DLBCL)

✓ U lympho tế bào B với hình thái dạng Burkitt hoặc BCLU. FISH dùng để phân biệt giữa DH/TH lymphoma, HGBL, NOS và BL. Trong trường hợp không có chuyển vị MYC, FISH tìm NST 11q là cần thiết để xác định u lympho dạng Burkitt (Burkitt-like lymphoma) với bất thường 11q [5].

11.4. Bác sĩ lâm sàng có nên đợi kết quả FISH để quyết định phác đồ điều trị ban đầu không?

Để thực hiện và trả kết quả FISH cần phải tốn khá nhiều thời gian. Trong khi đó, các u lympho tế bào B diễn tiến nhanh như DLBCL có diễn tiến lâm sàng thường nặng và cần thiết phải điều trị sớm. Do đó, việc chờ đợi kết quả FISH không được khuyến cáo. Phác đồ điều trị có thể điều chỉnh để phù hợp hơn khi có kết quả FISH. Ví dụ bệnh nhân được chẩn đoán DLBCL và chưa có kết quả FISH, bác sĩ lâm sàng có thể điều trị bằng phác đồ R-CHOP trong chu kì 1. Sau đó nếu FISH xác định DH/TH lymphoma, các chu kì tiếp theo có thể chuyển qua REPOCH và kèm theo dự phòng xâm lấn thần kinh trung ương [22].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

DLBCL, NOS là thể bệnh thường gặp trong số các u lympho không Hodgkin ở người lớn. Bệnh chủ yếu biểu hiện ở hạch và cả các vị trí ngoài hạch (40%) nên bệnh nhân thường đến khám tại các bệnh viện đa khoa trước chứ không phải bệnh viện chuyên khoa huyết học. Lâm sàng và các xét nghiệm hình ảnh học đôi khi có thể nhầm lẫn với các ung thư di căn hoặc ung thư nguyên phát tại vị trí tổn thương. Do đó, bác sĩ giải phẫu bệnh cần phải kết hợp nhiều yếu tố bao gồm hình thái tế bào, mô học và kiểu hình miễn dịch của tế bào u để chẩn đoán xác định, tiên lượng bệnh và phân biệt với các u lympho tế bào B diễn tiến nhanh khác. Đặc biệt, WHO 2017 đã cập nhật HGBL-DH/TH có hình ảnh mô học và lâm sàng tương tự nhưng tiên lượng xấu hơn DLBCL, NOS. FISH là kĩ thuật chuẩn nhất trong thực hành lâm sàng để xác định HGBL-DH/TH và được khuyến cáo thực hiện trên tất cả các ca DLBCL, NOS mới chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (2017)** WHO classification of tumours of

haematopoietic and lymphoid tissues. In: World Health Organization Classification of Tumours. Revised, 4th edn. International Agency of Research on Cancer, Lyon.

2. **Joy F. King, MD, PhD;** John T. Lam, MD et al, A Practical Approach to Diagnosis of B-Cell Lymphomas With Diffuse Large Cell Morphology, Arch Pathol Lab Med – Vol 144, February 2020.
3. **Wang F, Xu D, Cui W.** Leukocyte common antigen (CD45) negative follicular lymphoma, a rare immunophenotypic presentation. Clin Chim Acta. 2015; 442: 46– 48.
4. **Castillo JJ, Chavez JC,** Hernandez-Ilizaliturri FJ, Montes-Moreno S. CD20-negative diffuse large B-cell lymphomas: biology and emerging therapeutic options. Expert Rev Hematol. 2015; 8 (3): 343– 354.
5. **Arianna Di Napoli, D. Remotti, C. Agostinelli et al,** A practical algorithmic approach to mature aggressive B cell lymphoma diagnosis in the double/triple hit era: selecting cases, matching clinical benefit, A position paper from the Italian Group of Haematopathology (G.I.E.), 06 August 2019.
6. **Ott G. Aggressive B-cell** lymphomas in the update of the 4th edition of the World Health Organization classification of haematopoietic and lymphatic tissues: refinements of the classification, new entities and genetic findings. Br J Haematol. 2017; 178 (6): 871– 887.
7. **Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, et al.** De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. Haematologica. 2008; 93 (8): 1195– 1202.
8. **Zeng W, Fu K, Quintanilla-Fend L, Lim M, Ondrejka S, Hsi ED.** Cyclin D1-negative blastoid mantle cell lymphoma identified by SOX11 expression. Am J Surg Pathol. 2012; 36 (2): 214– 219.
9. **Hee Young Na et al,** Characteristics of CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma among Koreans: High incidence of BCL2 and MYC double-expressors, 23 October 2019.
10. **Bo-Jung Chen, Falko Fend, Elias Campo,** Leticia Quintanilla-Martinez, Aggressive B-cell lymphomas—from morphology to molecular pathogenesis, Annals of Lymphoma, January 2019.
11. **Swerdlow SH, Yang WI, Zukerberg LR, Harris NL, Arnold A,** Williams ME. Expression of cyclin D1 protein in centrocytic/mantle cell lymphomas with and without rearrangement of the BCL1/cyclin D1 gene. Hum Pathol. 1995; 26 (9): 999– 1004.
12. **Naresh KN, Ibrahim HA, Lazzi S, et al.** Diagnosis of Burkitt lymphoma using an algorithmic approach–applicable in both resource-poor and resource-rich countries. Br J Haematol. 2011; 154 (6): 770– 776.
13. **Muris JJ, Meijer CJ, Vos W, et al.** Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. J Pathol. 2006; 208 (5): 714– 723.
14. **ManuelRodriguez-JustoTeresaMarafioti,** Diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma, Diagnostic Histopthology, Volume 21, Issue 10, October 2015, Pages 391-399
15. **Xiang-Nan Jiang, Bao-Hua Yu, Wei-Ge Wang, Xiao-Yan Zhou, Xiao-Qiu Li,** Anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma: Clinico-pathological study of 17 cases with review of literature, 30 June, 2017.
16. **Grzegorz S. Nowakowski et al,** Integrating precision medicine through evaluation of cell of origin in treatment planning for diffuse large B-cell lymphoma, Blood Cancer Journal, 2019.

17. **Kieron Dunleavy, MD et al,** Appropriate Management of Molecular Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Cancer Network, April 15, 2014.
18. **Kristin E. Hunt et al,** Diffuse Large B-cel Lymphoma, Arch Pathol Lab Med. 2008; 132:118-124.
19. **Shaoying Li et al, B-cell** lymphomas with concurrent MYC and BCL2 abnormalities other than translocations behave similarly to MYC/BCL2 double-hit lymphomas, Modern Pathology, 2015.
20. **Fernando Cabanillas et al,** Advances in Diagnois and Management of Diffuse Large B-cell Lymphoma, Clinical lymphoma, myeloma and leukemia, November 2017.
21. **Scott DW, King RL, Staiger AM, Ben-Neriah S, Jiang A, Horn H, Mottok A, Farinha P, Slack GW, Ennishi D, Schmitz N, Pfreundschuh M,** Nowakowski GS, Kahl BS, Connors JM, Gascoyne RD, Ott G, Macon WR, Rosenwald A (2018) High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. Blood 131(18):2060–2064
22. **Deborah M. Stephens, Sonali M. Smith,** Diffuse large B-cell lymphoma—who should we FISH?, Annals of Lymphomas, November 2018
23. **Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al.** MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. Blood 2009;114:3533-7.
24. **Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al.** Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood 2014;124:2354-61.
25. **Landsburg DJ, Nasta SD, Svoboda J, et al.** 'Double-Hit' cytogenetic status may not be predicted by baseline clinicopathological characteristics and is highly associated with overall survival in B cell lymphoma patients. Br J Haematol 2014;166:369-74.
26. **Jess F Peterson et al,** Elucidating a false-negative MYC break-apart fluorescence in situ hybridization probe study by next-generation sequencing in a patient with high-grade B-cell lymphoma with IGH/MYC and IGH/BCL2 rearrangemen ts, Pubmed, Jun 2019.

THỰC TRẠNG SỬ DỤNG KHÁNG SINH VÀ TÌNH HÌNH ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2014 – 2018

Bùi Thị Vân Nga[1], Vũ Duy Hồng[1], Vũ Thị Hường[1], Nguyễn Duy Tân[1], Trần Duy Anh[1], Lê Lâm[1], Bạch Quốc Khánh[1]

TÓM TẮT

Kháng kháng sinh là một vấn đề nghiêm trọng trên toàn thế giới, đặc biệt ở những nước đang phát triển. **Mục tiêu:** khảo sát mối tương quan giữa tình hình sử dụng kháng sinh và đề kháng kháng sinh của một số chủng vi khuẩn thường gặp tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2014 – 2018. **Phương pháp:** tiêu thụ kháng sinh (theo DDD/100 ngày nằm viện) và đề kháng kháng sinh (tỷ lệ kháng trong các mẫu phân lập được) được phân tích xu hướng với kiểm định Mann-Kendall và phân tích mối tương quan với kiểm định Pearson. **Kết quả:** lượng kháng sinh tiêu thụ trong giai đoạn 2014 – 2018 ổn định, dao động trong khoảng 44,8 DDD/100 ngày nằm viện (năm 2014) đến 56,7 DDD/100 ngày nằm viện (năm 2018) với sự gia tăng sử dụng kháng sinh nhóm aminoglycosid và colistin. Đề kháng kháng sinh của E. coli, chủng vi khuẩn thường gặp nhất tại Viện, với carbapenem tăng dần từ 7,1% (năm 2014) lên 16,7% (năm 2018) . Tỷ lệ MRSA giữ ở mức cao với tỷ lệ kháng quinolon tăng dần. Tương quan giữa sử dụng kháng sinh và đề kháng kháng sinh được quan sát thấy rõ trên nhiều chủng vi khuẩn, đặc biệt là tỷ lệ đề kháng imipenem với lượng sử dụng các nhóm kháng sinh colistin, amikacin và cephalosporin trên E.coli. Nghiên cứu đưa ra cái nhìn toàn cảnh về sử dụng kháng sinh cũng như tình hình đề kháng của vi khuẩn tại Viện trong 5 năm, từ 2014 – 2018, đồng thời đưa ra một số mối tương quan giữa hai số liệu này.

Từ khóa: Tiêu thụ kháng sinh, đề kháng kháng sinh, phân tích xu hướng, phân tích tương quan.

SUMMARY

ANTIBIOTIC CONSUMPTION AND RESISTANCE OF BACTERIA IN NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION, 2014 - 2018

Antibiotic resistance is a serious worldwide problem, especially at developing country. **Objective:** this study investigated trend of antibiotic consumption, antibiotic resistant and the correlation between them at National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2014 to 2018. **Method:** antibiotic consumption (DDD per 100 patient/days) and antibiotic resistance (percentage of antibiotic resistant isolates) were analyzed independently with Mann-Kendall test by year and the correlation between them were analyzed with Pearson's correlation test. **Results:** the overall consumption of antibiotic from 2014 to 2018 is stable, fluctuated from 44.8 in 2014 to 56.7 in 2018 (DDD 100 patient/days) with increase in the consumption of aminoglycosid and colistin. The rate of E.coli resistant to imipenem is increasing from 7.1% in 2014 to 16.7% in 2018. We also found many correlation between antibiotic consumption and antibiotic resistance, including

[1]*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Vân Nga
Email: vanngabui82@gmail.com
Ngày nhận bài: 11/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 13/8/2020
Ngày duyệt bài: 08/10/2020

the rate of E.coli resistant to imipenem and the increase use of colistin, aminoglycosid and cephalosporin. Our study has describe the antibiotic consumption and antibiotic resistant from 2014 to 2018. It also found many correlation between those data.

Keywords: Antibiotic consumption, antibiotic resistance, trend analysis, correlation analysis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thực trạng kháng kháng sinh đã mang tính toàn cầu và đặc biệt nổi trội ở các nước đang phát triển với gánh nặng của các bệnh nhiễm khuẩn và những chi phí bắt buộc cho việc thay thế các kháng sinh cũ bằng các kháng sinh mới, đắt tiền [1]. Vi khuẩn càng phơi nhiễm với nhiều kháng sinh thì càng có nhiều cơ hội để phát triển và lây lan.

Tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, bệnh nhân bệnh máu ác tính nằm trong nhóm đối tượng nguy cơ nhiễm khuẩn cao với thời gian giảm bạch cầu kéo dài do bản thân bệnh lý, hóa trị liệu và ghép tế bào gốc tạo máu. Do đó, việc bệnh nhân phơi nhiễm với nhiều kháng sinh là không thể tránh khỏi. Nghiên cứu này được thực hiện để mô tả thực trạng sử dụng kháng sinh và sự gia tăng đề kháng kháng sinh, cũng như mối liên hệ tiềm tàng giữa chúng đối với một số chủng vi khuẩn bệnh viện thường gặp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1.1. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế hồi cứu số liệu trong 5 năm từ 2014 – 2018 theo từng năm với lượng tiêu thụ kháng sinh đường toàn thân (bao gồm các betalactam, quinolon, aminoglycosid, fosfomycin, vancomycin, teicoplanin, linezolid và colistin), tỷ lệ đề kháng của các chủng vi khuẩn bệnh viện thường gặp của Gram dương (Staphylococcus aureus) và Gram âm (E. coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aerusinosa và Acinetobacter baumannii) và xác định mối tương quan giữa hai nhóm số liệu này

1.2. Đối tương nghiên cứu và thu thập số liệu

Dữ liệu về lượng tiêu thụ thuốc của các khoa Lâm sàng và toàn Viện được truy xuất từ phần mềm quản lý thuốc của khoa Dược. Số liệu thống kê số ngày nằm viện của các khoa lâm sàng và toàn Viện được truy xuất từ phần mềm quản lý bệnh viện. Dữ liệu vi sinh của các chủng vi sinh vật được thu thập từ phần mềm lưu trữ số liệu tại khoa Vi sinh, được làm kháng sinh đồ tự động trên máy Vitek 2 compact, phiên giải mức độ nhạy – kháng kháng sinh theo tiêu chuẩn của Viện chuẩn thức xét nghiệm lâm sàng Hoa kỳ (CLSI).

Lượng tiêu thụ kháng sinh theo quý và năm được xác định bằng chỉ số DDD/100 ngày nằm viện (liều chỉ định hàng ngày trên 100 ngày nằm viện). Trong đó, số liều DDD/100 ngày nằm viện của mỗi kháng sinh được tính theo công thức:

$$DDD/100\ ngày\ nằm\ viện = \frac{Tổng\ số\ gam\ kháng\ sinh\ sử\ dụng\ x\ 100}{DDD\ của\ kháng\ sinh\ x\ Tổng\ số\ ngày\ nằm\ viện}$$

Liều DDD được tham khảo từ bảng tra cứu ATC/DDD năm 2018 của Trung tâm phối hợp về các phương pháp thống kê Dược học của Tổ chức Y tế thế giới (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology).

Tỷ lệ mắc mới của mỗi tác nhân gây bệnh được xác định bằng chỉ số mẫu phân lập/10000 ngày năm viện trong từng nằm theo công thức sau:

$$Số\ mẫu\ phân\ lập/10000\ ngày\ nằm\ viện\ = \frac{Số\ mẫu\ phân\ lập\ được}{Tổng\ số\ ngày\ nằm\ viện}\ x\ 10000$$

Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của mỗi tác nhân gây bệnh được tính bằng công thức sau:

$$Tỷ\ lệ\ đề\ kháng = \frac{Số\ lượng\ mẫu\ kháng}{Tổng\ số\ mẫu\ phân\ lập\ được}\ x\ 100$$

1.3. Lưu trữ và xử lý số liệu: Số liệu thu thập được được xử lý và lưu trữ bằng phân mêm Microsoft Excel 2013 và SPSS 20.0. Các phân tích xu hướng được thực hiện bằng phân tích Mann-Kendall, xác định có xu hướng khi p < 0,05. Các phân tích tương quan được thực hiện bằng kiểm định Pearson, xác định có tương quan khi p < 0,05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1 Khảo sát tình hình tiêu thụ kháng sinh tại Viện giai đoạn 2014-2018

Lượng và xu hướng tiêu thụ các kháng sinh nghiên cứu theo DDD/100 ngày nằm viện được trình bày theo từng năm tại **Bảng 1**.

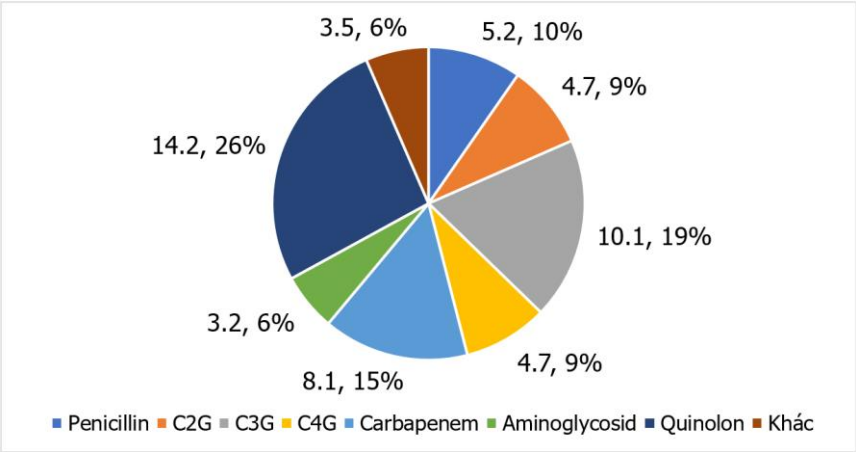
Bảng 1: Lượng tiêu thụ các kháng sinh nghiên cứu theo DDD/100 ngày nằm viện

Kháng sinh/ Nhóm kháng sinh	**DDD/100 ngày nằm viện**					**p xu hướng**
	2014	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	
Các penicillin	2,39	4,74	5,2	3,97	5,08	0,462
Piperacillin/tazobactam	0,92	0,93	0,45	0,36	0,86	0,462
Các C2G	2,75	7,82	4,19	5,05	3,65	1,000
Các C3G	11,73	8,28	8,89	10,37	11,36	0,806
Các C4G	4,04	3,12	6,66	4,89	4,65	0,806
Các cephalosporin	18,52	19,22	19,74	20,31	19,66	0,221
Ertapenem	0,07	0,08	0,11	0,04	0,21	0,462
Meropenem	2,65	5,43	4,65	4,7	4,33	1,000
Imipenem	4,64	3,67	2,48	3,78	3,59	0,462
Các carbapenem	7,36	9,18	7,24	8,52	8,13	1,000
Các aminoglycosid	2,21	2,77	2,77	3,82	4,02	**0,043**
Các quinolon	9,75	14,69	17,91	14,79	12,84	0,806
Vancomycin	0,67	0,35	0,33	0,13	0,58	0,462
Teicoplanin	0,87	1,41	0,61	0,48	0,24	0,086
Các glycopeptid	1,54	1,76	0,94	0,61	0,82	0,221
Colistin	0,05	0,14	0,25	0,31	0,39	**0,027**
Fosfomycin	1,77	1,02	1,22	1,31	1,74	0,806
Linezolid	0	1,41	0,93	0,96	0,38	1,000
Tổng các kháng sinh nghiên cứu	**44,8**	**56,0**	**56,7**	**55,0**	**54,1**	**0,496**

Lượng tiêu thụ kháng sinh nghiên cứu của toàn Viện trong giai đoạn 2014 – 2018 là 53,76 DDD/100 ngày nằm viện. Xu hướng tiêu thụ kháng sinh trong giai đoạn này tương đối ổn định, dao động từ 44,8 DDD/100 ngày nằm viện (năm 2014) đến 56,7 DDD/100 ngày nằm viện (năm 2018). Lượng kháng sinh tiêu thụ ở Viện thấp hơn so với các số liệu đã thu nhận được tại Việt Nam. Dự án VINARES đã cung cấp số liệu về tiêu thụ kháng sinh năm 2012 – 2013 của 16 bệnh viện lớn, theo đó, lượng kháng sinh tiêu thụ trung bình tại các bệnh viện này là 91,8 DDD/100 ngày nằm viện, cao hơn tới 70% so với lượng tiêu thụ tại Viện [2]. Số lượng kháng sinh sử dụng tại Viện thấp hơn so với các số lượng trên có thể được giải thích do sự khác biệt về mô hình nhiễm khuẩn. Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương là viện chuyên khoa về Huyết học, trong khi các khảo sát trên được tiến hành hầu hết tại các bệnh viện đa khoa và khoa Hồi sức tích cực tại các bệnh viện, do vậy mô hình bệnh nhiễm trùng cũng đa dạng hơn và lượng kháng sinh tiêu thụ cao hơn.

Các kháng sinh – nhóm kháng sinh được phân tích cũng xu hướng tiêu thụ khá ổn định trong giai đoạn 2014 – 2018, trừ nhóm aminoglycosid và colistin. Aminoglycosid là một kháng sinh tác dụng trên vi khuẩn Gram âm, thường được phối hợp với các betalactam để điều trị các nhiễm khuẩn bệnh viện. Việc số lượng tiêu thụ nhóm kháng sinh này tăng dần theo thời gian có thể thể hiện tình trạng nhiễm khuẩn bệnh viện tăng lên, hoặc việc điều trị với kháng sinh nhóm betalactam đơn độc dần mất đi hiệu quả. Colistin là một nhóm kháng sinh hạn chế với độc tính cao trên thận. Colistin thường chỉ được chỉ định trong điều trị các vi khuẩn đa kháng thuốc, đặc biệt là vi khuẩn kháng carbapenem. Do vậy, lượng colistin tiêu thụ tăng nhanh theo thời gian (0,05 DDD/100 ngày nằm viện năm 2014 và 0,39 DDD/100 ngày nằm viện năm 2018, gấp gần 8 lần) thể hiện sự phát sinh của các vi khuẩn đa kháng trong điều trị tại Viện, cũng như sự lo ngại của bác sĩ điều trị về vấn đề này.

Kết quả phân bố lượng sử dụng kháng sinh tiêu thu toàn Viện theo nhóm kháng sinh tính theo DDD/100 ngày nằm viện trong giai đoạn 2014 – 2018 được trình bày cụ thể trong **Hình 1**.



Hình 1. Phân bố lượng kháng sinh tiêu thụ trong toàn Viện theo nhóm kháng sinh tính theo DDD/100 ngày nằm viện (%) giai đoạn 2014 – 2018

Về phân bố lượng kháng sinh tiêu thụ theo nhóm kháng sinh, quinolon là nhóm kháng sinh được tiêu thụ nhiều nhất trong giai đoạn 2014 – 2018 với 14,2 DDD/100 ngày nằm viện, tương ứng 26% trên tổng số kháng sinh tiêu thụ trong giai đoạn này. Kết quả này có khác biệt so với kết quả của VINARES, theo đó các cephalosporin thế hệ 3 là kháng sinh được sử dụng nhiều nhất, tiếp theo đó là quinolon và quinolon thế hệ 2 [2]. Quinolon là nhóm kháng sinh được sử dụng nhiều trong bệnh viện chuyên khoa huyết học có thể được giải thích do nhóm quinolon thường được ưu tiên sử dụng trong dự phòng sốt giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân điều trị hóa chất, cũng như sử dụng để điều trị sốt giảm bạch cầu trung tính nguy cơ thấp hoặc phối hợp với nhóm betalactam trong điều trị sốt giảm bạch cầu trung tính nguy cơ cao [3]. Do sốt giảm bạch cầu trung tính là một trong những bệnh lý nhiễm trùng thường gặp nhất trong điều trị chuyên ngành ung thư – huyết học. Trong một nghiên cứu tiến hành năm 2016 – 2017 của tác giả Lê Thị Quỳnh Giang trên kháng sinh sử dụng để dự phòng và điều trị sốt giảm bạch cầu trung tính, các phác đồ chứa kháng sinh nhóm quinolon cũng được sử dụng rất phổ biến với 70,5% số phác đồ kháng sinh dự phòng, 67% số phác đồ điều trị khởi đầu và 52,7% số phác đồ điều trị thay thế có sử dụng quinolon [4]. Cũng cùng nguyên nhân này, do sốt giảm bạch cầu trung tính thường không tìm được vi khuẩn gây bệnh, tỷ lệ kháng sinh betalactam phổ rộng gồm cephalosporin thế hệ 3, thế hệ 4 và carbapenem chiếm tỷ lệ cao (lên đến 43% tổng lượng kháng sinh sử dụng toàn viện) trong khi nhóm cephalosporin thế hệ 2 chỉ chiếm 9%.

3.2 Tình hình đề kháng kháng sinh tại Viện giai đoạn 2014 – 2018

Phân bố các tác nhân gây bệnh thường gặp giai đoạn 2014 – 2018 dựa trên dữ liệu tại khoa Vi sinh – Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương được tổng hợp và phân tích xu hướng trong **Bảng 2**.

Bảng 2. Phân bố các tác nhân gây bệnh thường gặp giai đoạn 2014 - 2018

Tên vi khuẩn	Số mẫu phân lập	Mẫu phân lập/10.000 ngày nằm viện					p xu hướng
		2014	2015	2016	2017	2018	
E. coli	874	2,36	3,59	4,64	4,98	6,51	0,027
K. pneumoniae	603	1,92	2,57	3,84	2,79	4,26	0,086
P. aeruginosa	397	1,31	2,21	1,91	2,05	2,72	0,221
A. baumannii	164	0,30	0,93	0,88	0,98	1,06	0,086
A. hydrophila	83	0,30	0,59	0,48	0,21	0,58	1,000
S. maltophilia	55	0,07	0,57	0,38	0,24	0,18	0,806
S. aureus	559	2,42	2,66	2,73	2,52	4,10	0,221
E. faecium	53	0,03	0,08	0,43	0,45	0,30	0,221
E. faecalis	14	0,13	0,06	0,08	0,07	0,05	0,221

Trong tổng số 3438 chủng được phân tích, tác nhân gây bệnh thường gặp nhất là E. coli (24,6%), K. pneumoniae (17,5%), S. aureus (16,3%), tỷ lệ mắc mới (số chủng phân

lập/10.000 ngày nằm viện) trong giai đoạn nghiên cứu có xu hướng tăng đối với E. coli (từ 2.36 năm 2014 lên đến 6.51 năm 2018, p = 0,027).

Tình hình và xu hướng đề kháng kháng sinh của các tác nhân gây bệnh thường gặp trong giai đoạn 2014 – 2018 được tổng hợp trong **Bảng 3**.

Bảng 3: Tình hình và xu hướng đề kháng kháng sinh của các tác nhân gây bệnh thường gặp trong giai đoạn 2014 – 2018

	Tỷ lệ đề kháng kháng sinh (% R)					**p xu hướng**
	2014	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	
E. coli						
ESBL	49,3	52,1	54,4	47,2	50,2	1,000
Ciprofloxacin	74,3	79,5	78,4	78,3	74,8	0,806
Amikacin	2,5	3,9	5,4	9,9	4	0,221
Gentamicin	40	54,3	50,8	44,8	52,4	0,806
Imipenem	7,1	11	12,4	16,7	16,7	**0,043**
Meropenem	16,7	11	13	16,5	17,1	0,462
Ceftazidim	60	58,3	54,6	62,6	57,3	0,806
Piperacillin/tazobactam	40	31,7	33	37,9	29,6	0,462
K. pneumoniae						
ESBL	30,4	29,4	28,3	32,4	23	0,462
Ciprofloxacin	19,3	23,1	45,4	36,8	36,8	0,312
Amikacin	0	2,2	5,9	2,6	3,1	0,221
Gentamicin	26,3	19,8	40,8	36	24,4	1,000
Imipenem	30,4	15,4	30,9	26,3	29,6	1,000
Meropenem	66,7	16,5	30,9	26,1	34,9	1,000
Ceftazidim	32,5	33	47,4	46,5	46,2	0,462
Piperacillin/tazobactam	27,5	23,1	39,5	33,3	38,4	0,462
P. aerusinosa						
Ciprofloxacin	5,1	15,4	2,6	0	4,3	0,462
Amikacin	2,6	6,4	1,3	0	2,6	0,613
Gentamicin	5,1	14,1	1,3	1,2	3,4	0,462
Imipenem	10,3	12,8	3,9	6	6	0,613
Meropenem	0	10,3	1,3	3,6	5,9	0,462
Ceftazidim	2,6	9	2,6	2,4	6,8	1,000
Piperacillin/tazobactam	2,6	10,3	5,3	4,8	6,8	0,806
A. baumannii						
Ciprofloxacin	22,2	28,1	17,1	39	35,6	0,462
Amikacin	11,1	15,6	14,3	34,1	35,6	0,086
Gentamicin	25	25	17,1	39	15,6	0,613
Imipenem	0	38,5	28,6	43,9	15,6	0,806
Meropenem	28,6	40,6	28,6	46,3	35,6	0,613

Ceftazidim	14,3	37,5	31,4	43,9	28,9	0,806
Piperacillin/tazobactam						
S. aureus						
MRSA	47,2	41,5	37,6	26,4	61,9	0,806
Vancomycin	15,3	1,1	0,9	0,9	0,6	**0,043**
Linezolid	1,4	0	0	0	0,6	1,000
Moxifloxacin	19,4	19,1	22,9	31,1	35,2	0,086
Levofloxacin	22,2	24,5	24,8	34	36,4	**0,027**

E. coli, K. pneumoniae sinh men β-lactamase phổ rộng cũng như S.aureus kháng methicillin giữ ổn định trong giai đoạn nghiên cứu. Tỷ lệ E. coli kháng với imipenem có xu hướng tăng có ý nghĩa với (p = 0,043) từ 7,1% năm 2014 lên đến 16,7% năm 2018. Như vậy, trong vòng 5 năm, tỷ lệ mắc mới có xu hướng gia tăng có ý nghĩa với nhiễm khuẩn do tác nhân gây bệnh là E.coli kháng với imipenem. Điều này thực sự là thực trạng đáng lo ngại với những nhiễm khuẩn do E.coli gây ra bởi kháng sinh imipenem đang là một trong những kháng sinh hàng đầu sử dụng trong điều trị trên những bệnh nhân sốt giảm bạch cầu, hóa trị liệu hay ghép tế bào gốc tại Viện. Xu hướng kháng kháng sinh đối với chủng K .pneumoniae, P. aeruginosa và A. baumannii được duy trì ổn định trong giai đoạn nghiên cứu.

Mặc dù tỷ lệ nhiễm khuẩn do MRSA tại Viện khá cao 47.2% năm 2014 và 61.9% năm 2018 nhưng tỷ lệ S. aureus kháng với vancomycin có xu hướng giảm (p = 0.043) từ 15,3% năm 2014 xuống còn 0,6% năm 2018. Điều này thể hiện kháng sinh vancomycin vẫn là lựa chọn đầu tay cho những bệnh nhân nhiễm khuẩn do MRSA. Tuy nhiên, cần lưu ý xu hướng gia tăng đề kháng với levofloxacin (p = 0,027) từ 22,2% năm 2014 lên đến 36,4% năm 2018.

3.3 Mối tương quan giữa lượng tiêu thụ kháng sinh và tỷ lệ đề kháng kháng sinh

Kết quả phân tích mối tương quan giữa lượng tiêu thụ kháng sinh và tỷ lệ đề kháng của 5 vi khuẩn S. aureus, K. pneumoniae, E.coli, P. aerusinosa và A. baumannii được trình bày trong **Bảng 4**.

Bảng 4. Kết quả đánh giá mối tương quan giữa lượng kháng sinh tiêu thụ và tỷ lệ đề kháng của 05 tác nhân gây bệnh thường gặp tại Viện

Xu hướng đề kháng kháng sinh		**Xu hướng tiêu thụ kháng sinh**		**Tương quan**	
Kháng sinh	**Xu hướng**	**Kháng sinh**	**Xu hướng**	**p**	**r**
S. aureus					
MRSA	↔	Penicillins	↔	0,86	0,11
		Piperacillin-tazobactam	↔	0,16	0,74

Xu hướng đề kháng kháng sinh		**Xu hướng tiêu thụ kháng sinh**		**Tương quan**	
Kháng sinh	**Xu hướng**	**Kháng sinh**	**Xu hướng**	**p**	**r**
		C3G	↔	0,45	0,45
		Quinolon	↔	0,41	-0,48
		Carbapenem	↔	0,81	-0,15
		Aminoglycosid	↑	0,88	0,099
		Vancomycin	↔	0,07	0,844
		Linezolid	↔	0,34	-0,543
Vancomycin	↓	Penicillins	↔	**0,03**	**-0,913**
		Meropenem	↔	**0,03**	**-0,911**
		Moxifloxacin	↔	**0,018**	**-0,938**
		Vancomycin	↔	0,23	0,658
		Linezolid	↔	0,16	-0,729
Levofloxacin	↑	Quinolon	↔	0,921	0,062
		Aminoglycosid	↑	**0,001**	**0,989**
E. coli					
ESBL	↔	C3G	↔	0,228	-0,657
		C4G	↔	0,538	**0,371**
		Carbapenem	↔	0,699	-0,39
		Piperacillin-tazobactam	↔	0,916	**0,066**
		Quinolon	↔	0,3	0,585
Ciprofloxacin	↔	Ciprofloxacin	↔	0,025	**0,924**
		C3G	↔	**0,025**	**-0,924**
		C4G	↔	0,902	0,077
Imipenem	↔	C3G	↔	0,977	0,018
		Cephalosporin	↔	**0,037**	**0,9**

Xu hướng đề kháng kháng sinh		**Xu hướng tiêu thụ kháng sinh**		**Tương quan**	
Kháng sinh	**Xu hướng**	**Kháng sinh**	**Xu hướng**	**p**	**r**
		Colistin	↑	**0,009**	**0,962**
		Amikacin	↑	**0,001**	**0,989**
Piperacillin-tazobactam	↔	Penicillins	↔	**0,041**	**0,894**
K. pneumoniae					
ESBL	↔	C3G	↔	0,75	-0,198
		C4G	↔	0,86	-0,11
		Carbapenem	↔	0,864	0,107
		Piperacillin-tazobactam	↔	0,511	-0,394
		Quinolon	↔	0,963	0,029
Imipenem	↔	Carbapenem	↔	**0,044**	**-0,889**
Amikacin	↔	Amikacin	↑	0,335	0,581
P. aerusinosa					
Piperacillin-tazobactam	↔	Penicillins	↔	0,223	0,663
		Amoxicillin-clavulanat	↔	0,178	0,711
		Piperacillin-tazobactam	↔	0,621	0,302
		C3G	↔	0,2	-0,687
Meropenem	↔	Amoxicillin-clavulanat	↔	0,059	0,864
		Piperacillin-tazobactam	↔	0,536	0,373
		C2G	↔	0,072	0,845
		C3G	↔	0,384	-0,507
		C4G	↔	0,28	-0,599

Xu hướng đề kháng kháng sinh		**Xu hướng tiêu thụ kháng sinh**		**Tương quan**	
Kháng sinh	**Xu hướng**	**Kháng sinh**	**Xu hướng**	**p**	**r**
				6	
		Carbapenem	↔	**0,034**	**0,907**
Imipenem	↔	C4G	↔	**0,027**	**-0,919**
Amikacin	↔	Amikacin	↑	0,48	-0,421
Ciprofloxacin	↔	Ciprofloxacin	↔	0,455	0,443
A. baumannii					
Ceftazidim	↔	Cephalosporin	↔	0,077	0,837
Meropenem	↔	Cephalosporin	↔	0,147	0,747
		Meropenem	↔	**0,047**	**0,884**
		Ciprofloxacin	↔	**0,02**	**0,935**
		Moxifloxacin	↔	**0,024**	**0,926**
Ciprofloxacin	↔	Ciprofloxacin	↔	0,634	0,292
Gentamicin	↔	Aminoglycosid	↑	**0,002**	**0,971**

Đối với chủng vi khuẩn S. aureus, chưa tìm thấy mỗi tương quan giữa tỷ lệ xuất hiện MRSA so với lượng tiêu thụ kháng sinh trong nghiên cứu. Đối với VRSA, nghiên cứu của chúng tôi tìm thấy mối tương quan nghịch giữa tỷ lệ S. aureus đề kháng vancomycin và lượng penicillin, meropenem và moxifloxacin sử dụng tại bệnh viện. Mối tương quan này cần được phiên giải thận trọng do chưa từng được đề cập trong y văn trước đây và có thể liên quan đến sai số do tỷ lệ đề kháng vancomycin tương đối thấp (khoảng 1%) trong các năm từ 2015 – 2018, tương đồng với tính ổn định trong tiêu thụ của nhóm kháng sinh này.

Đối với các chủng trực khuẩn Gram âm đường ruột gồm E. coli và K. pneumoniae, chúng tôi tìm thấy khá nhiều những sự tương quan đáng chú ý trên nhóm vi khuẩn này. Với E. coli, tỷ lệ đề kháng ciprofloxacin có tương quan với lượng ciprofloxacin tiêu thụ tại Viện. Đây là mối tương quan đã được đề cập đến trong nhiều nghiên cứu khi mà lượng sử dụng quinolon đã được chứng minh

có khả năng gây ảnh hưởng trực tiếp đến tỷ lệ đề kháng quinolon của các chủng Enterobacteriaceae [5]. Tuy nhiên, mối tương quan nghịch giữa tỷ lệ đề kháng ciprofloxacin và sử dụng các cephalosporin thế hệ 3 cũng trái ngược với các kết quả nghiên cứu trước đó, khi mà việc sử dụng cephalosporin thế hệ 3 là một yếu tố nguy cơ cho phát sinh đề kháng quinolone [6]. Điều này có thể được lý giải do mô hình sử dụng kháng sinh khác biệt, khi mà quinolone sử dụng với tỷ lệ cao làm ảnh hưởng đến phân tích đề kháng của vi khuẩn đối với nhóm kháng sinh này so với các nhóm kháng sinh khác. Bên cạnh đề kháng quinolone, sự phát sinh đề kháng với carbapenem, cụ thể là imipenem cũng rất đáng chú ý. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mối liên quan giữa tỷ lệ đề kháng imipenem với lượng sử dụng các nhóm kháng sinh colistin, amikacin và cephalosporin. Mối tương quan với lượng sử dụng colistin và amikacin có thể được dễ dàng phiên giải do tính đề kháng ngày càng phức tạp của E. coli trong bệnh viện, trong đó tỷ lệ đề kháng carbapenem tăng lên có ý nghĩa (với imipenem). Do vậy cần sử dụng nhiều colistin và amikacin, là các kháng sinh thường sử dụng trong các trường hợp nghi ngờ nhiễm khuẩn bệnh viện đa kháng. Tương quan này cũng thể hiện ở sự tăng liên tục vi khuẩn kháng thuốc và lượng sử dụng colistin và aminoglycoside trong 5 năm trở lại đây. Ngoài ra, kết quả phân tích trên vi khuẩn E. coli còn cho thấy mối tương quan giữa đề kháng với piperacillin – tazobactam và lượng sử dụng penicillin nói chung. Rất nhiều các mối tương quan được phát hiện trên E. coli cho thấy tính nhạy cảm và biến đổi nhanh của vi khuẩn này trong môi trường bệnh viện, cũng như khả năng phát sinh đề kháng nhanh chóng khi lượng kháng sinh sử dụng tăng lên. Đối với K. pneumoniae, nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy sự ảnh hưởng của quinolone, các cephalosporin hoặc penicillin đối với tỷ lệ đề kháng như với E. coli.

Đối với P. aerusinosa, nghiên cứu của chúng tôi chỉ tìm ra tương quan giữa tỷ lệ đề kháng meropenem và lượng tiêu thụ carbapenem nói chung và tính tương quan nghịch giữa tỷ lệ đề kháng imipenem và lượng tiêu thụ các cephalosporin thế hệ 4 (chủ yếu là cefepim). Tương quan giữa đề kháng kháng sinh của P. aerusinosa và lượng tiêu thụ kháng sinh đã được tìm hiểu trong nghiên cứu của tác giả Yi Dou, tuy nhiên nghiên cứu này chưa phát hiện được mối tương quan nào với carbapenem hoặc cephalosporin thế hệ 4 [7]. Sự khác biệt có thể do mô hình sử dụng kháng sinh, khi lượng kháng sinh phổ rộng (carbapenem và cephalosporin thế hệ 4) được sử dụng tại Viện chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu trên. Tương quan giữa tỷ lệ kháng meropenem với số lượng sử dụng carbapenem nói chung thể hiện yêu cầu sử dụng một cách hợp lý nhóm kháng sinh này tại Viện, do nguy cơ phát sinh các chủng đa kháng. Tương quan nghịch giữa tỷ lệ kháng imipenem và cephalosporin thế hệ 4 lại gợi ý khả năng ưu tiên sử dụng nhóm kháng sinh này trong điều trị theo kinh nghiệm, điều này cũng phù hợp với các khuyến cáo điều trị quốc tế, trong đó cefepim, một cephalosporin thế hệ 4 được khuyến cáo để sử dụng [3].

Đối với A. baumanii, nghiên cứu của

chúng tôi cho thấy mối tương quan giữa tỷ lệ đề kháng meropenem với lượng tiêu thụ meropenem và hai nhóm kháng sinh quinolon là ciprofloxacin và moxifloxacin. Mối quan hệ giữa lượng tiêu thụ carbapenem và tỷ lệ đề kháng của A. baumannii với nhóm kháng sinh này đã được đề cập trong nghiên cứu khác, theo đó sử dụng carbapenem là yếu tố nguy cơ dẫn đến việc phát sinh các chủng CRAB (Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii) [8], [9]. Ngoài ra, việc phát sinh các chủng CRAB còn phụ thuộc vào các yếu tố thuận lợi như không tuân thủ quy trình kiểm soát nhiễm khuẩn. Hiện tại cũng chưa có nghiên cứu nào báo cáo mối liên quan giữa việc sử dụng các quinolone làm tăng nguy cơ phát sinh các chủng CRAB này. Bên cạnh đó, chúng tôi còn phát hiện được tương quan giữa lượng sử dụng aminoglycosid và tỷ lệ đề kháng gentamicin của vi khuẩn. Trong bối cảnh lượng aminoglycosid sử dụng tăng dần trong hiện nay, xu hướng này thể hiện việc cần thiết của việc sử dụng phác đồ chứa colistin khi A. baumannii ngày càng đề kháng với carbapenem và aminoglycosid.

Nghiên cứu của chúng tôi còn có một số hạn chế như sau: Nghiên cứu được thiết kế hồi cứu, do vậy một số thông tin có thể mang sai số như số ngày nằm viện, đồng thời nhiều thông tin khác có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ lây lan nhiễm trùng, trong đó có cả vi khuẩn đề kháng ngoài kháng sinh như tỷ lệ tuân thủ các quy tắc kiểm soát nhiễm khuẩn (rửa tay thường quy,…). Ngoài ra, lượng tiêu thụ kháng sinh được đo lường với DDD/100 ngày nằm viện, việc sử dụng chỉ số này tuy đem lại sự tiện lợi nhưng cũng có nhiều nhược điểm đáng chú ý, có thể kể đến sai số ở bệnh nhân nhi, bệnh nhân suy giảm chức năng gan – thận sử dụng liều thấp hơn so với liều thông thường. Thứ ba, trong nghiên cứu chưa tính đến độ trễ giữa lượng kháng sinh sử dụng và phát sinh đề kháng, trong thực tế mối quan hệ này có thể rất phức tạp do cơ chế phát sinh đề kháng của vi khuẩn đối với mỗi kháng sinh lại khác nhau. Dù với các hạn chế trên, nghiên cứu của chúng tôi vẫn có thể đưa ra cái nhìn toàn cảnh về sử dụng kháng sinh cũng như tình hình đề kháng của vi khuẩn tại Viện trong 5 năm, từ 2014 – 2018, đồng thời đưa ra một số mối tương quan giữa hai số liệu này.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

5.1 Kết luận

Lượng kháng sinh tiêu thụ tại Viện giữ ở mức ổn định trong giai đoạn 2014 – 2018, trung bình 53,7 DDD/100 ngày nằm viện. Nhóm kháng sinh được sử dụng nhiều nhất tại Viện trong giai đoạn này là quinolon, chiếm 26% trong tổng số kháng sinh. Trong các nhóm kháng sinh, aminoglycosid và quinolon có xu hướng sử dụng tăng dần trong giai đoạn này (p = 0,043 và 0,027).

Tỷ lệ vi khuẩn Enterobacteriaceae sinh ESBL và S. aureus kháng methicillin (MRSA) ổn định ở mức cao xấp xỉ 50%. Đặc biệt tỷ lệ E. coli kháng imipenem tăng dần theo từng năm.

Tương quan giữa sử dụng kháng sinh và đề kháng kháng sinh được quan sát thấy rõ trên chủng E.coli. Đó là mối liên quan giữa tỷ lệ đề kháng imipenem với lượng sử dụng các nhóm kháng sinh colistin, amikacin và cephalosporin.

5.2 Khuyến nghị

Khoa Dược và khoa Vi sinh tiếp tục phối hợp theo dõi tính hình sử dụng kháng sinh và tỷ lệ vi khuẩn đề kháng kháng sinh tại Viện. Cần triển khai có hiệu quả các chương trình quản lý kháng sinh, với sự phối hợp chặt chẽ giữa khoa Dược, khoa Vi sinh và khoa Lâm sàng để thúc đẩy sử dụng kháng sinh hợp lý, an toàn, hiệu quả; đồng thời giảm thiểu nguy cơ lạm dụng và phát sinh đề kháng tại Viện.

Cần triển khai các biện pháp phòng chống đề kháng thuốc, song song với nghiên cứu các phác đồ điều trị phù hợp cho các chủng vi khuẩn đề kháng xuất hiện với tỷ lệ ngày càng cao hiện nay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Nguyễn Văn Kính (2010), "Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh ở Việt Nam", Global Antibiotic Resistance Partnership, tr. 3 - 4.

[2] Vu T. V. D., Do T. T. N., et al. (2019), "Antimicrobial susceptibility testing and antibiotic consumption results from 16 hospitals in Viet Nam: The VINARES project 2012-2013", J Glob Antimicrob Resist, 18, tr. 269-278.

[3] Freifeld A. G., Bow E. J., et al. (2011), "Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America", Clin Infect Dis, 52(4), tr. 427-31.

[4] Lê Thị Quỳnh Giang (2017), Phân tích tình hình sử dụng thuốc kháng sinh tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương, Trường Đại học Dược Hà Nội.

[5] Bolon M. K., et al. (2004), "The magnitude of the association between fluoroquinolone use and quinolone-resistant E. coli and Klebsiella pneumoniae may be lower than previously reported", Antimicrob Agents Chemother, 48(6), tr. 1934-40.

[6] Batard E., Ollivier F., et al. (2013), "Relationship between hospital antibiotic use and quinolone resistance in Escherichia coli", Int J Infect Dis, 17(4), tr. e254-8.

[7] Dou Yi, Huan Jingning, et al. (2017), "Pseudomonas aeruginosa prevalence, antibiotic resistance and antimicrobial use in Chinese burn wards from 2007 to 2014", The Journal of international medical research, 45(3), tr. 1124-1137.

[8] Mascarello M., Simonetti O., et al. (2017), "Correlation between antibiotic consumption and resistance of bloodstream bacteria in a University Hospital in North Eastern Italy, 2008-2014", Infection, 45(4), tr. 459-467.

[9] Su Chiu-Hsia, Wang Jann-Tay, et al. (2012), "Increase of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infection in acute care hospitals in Taiwan: association with hospital antimicrobial usage", PloS one, 7(5), tr. e37788-e37788.

KHẢO SÁT SỰ HÀI LÒNG VÀ MÔ TẢ DỰ ĐỊNH HIẾN MÁU NHẮC LẠI Ở SINH VIÊN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y TẾ CÔNG CỘNG NĂM 2020

Nguyễn Thị Hằng*, Bùi Thị Thu Hà*, Phạm Minh Hùng, Ngô Mạnh Quân****

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát sự hài lòng và mô tả dự định hiến máu nhắc lại của sinh viên Trường Đại học Y tế công cộng năm 2020. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu cắt ngang mô tả có phân tích trên 429 sinh viên tại Trường Đại học Y tế công cộng đã tham gia hiến máu. **Kết quả:** Tỷ lệ khá cao sinh viên hài lòng với dịch vụ chăm sóc người HM ở lần HM gần nhất (67,6%). Tỷ lệ sinh viên có dự định HMNL trong tương lai khá cao (83,9%) với phần lớn dự định sẽ hiến máu mỗi sáu tháng/lần (51,7%). Địa điểm được đa số ĐTNC dự định sẽ hiến máu là các chương trình HMTN (59,2%) và trường học/nơi làm việc (56,7%). **Kết luận:** Hầu hết sinh viên hài lòng với lần HM gần nhất (67,6%); tỷ lệ sinh viên có dự định HMNL trong tương lai khá cao (83,9%), là cơ sở tốt cho việc duy trì tỷ lệ HM thường xuyên trong đối tượng sinh viên.

Từ khóa: dự định, hiến máu nhắc lại, sinh viên, lý thuyết hành vi có kế hoạch, yếu tố liên quan

SUMMARY

BLOOD DONOR SATISFACTION AND DESCRIPTION OF INTENTION TO REPEAT DONATION AMONG STUDENTS OF HANOI UNIVERSITY OF PUBLIC HEALTH IN 2020

Objective: To describe donor satisfaction and the intention to repeat blood donation among students of Hanoi University of Public Health in 2020. **Subjects and Methods:** This was a descriptive cross-sectional study among 429 students of Hanoi University of Public Health who participated in blood donation. **Results: Almost of student sitisfyed with blood donor service supplied by blood center. Hight percentage** of students are willing to repeat blood donation (83,9%). The majority of students were planning to donate repeatly every six months (51,7%). Regarding to location, most of students were planning to donate blood at voluntary blood donation programs (59,2%) and schools/workplaces (56,7%).

Conclusion: Almost of student were satisfied with donor service. There was a hight rate donor intended to donate in the future. These were positive sight to maintain regular donor panel among students.

Key words: intention, repeat blood donation, student

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thế giới vẫn đang phải đối mặt với nhiều khó khăn trong việc bảo đảm nguồn máu ổn định, an toàn. Một nguồn cung cấp máu đầy đủ và chất lượng chỉ có thể được đảm bảo dựa trên nền tảng những người hiến máu nhắc lại (HMNL) thường xuyên vì họ có tỷ lệ mang mầm bệnh lây truyền qua đường máu là thấp nhất [13].

Tại Việt Nam, tỷ lệ HMNL mới chỉ đạt 42,5% vào năm 2019 [1], trong khi ở các nước khác là 75-85% [3]. Theo thống kê, đối

**Đại học Y tế công cộng*
***Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hằng
Email: hangnguyen.ytcc@gmail.com
Ngày nhận bài: 10.9.2020
Ngày phản biện khoa học: 10.9.2020
Ngày duyệt bài: 17.9.2020

tượng hiến máu ở nước ta hiện nay chủ yếu là thanh niên, sinh viên (chiếm trên 60%) [3]. Đây là lực lượng hiến máu tiềm năng do có sức khỏe, thời gian và sự nhiệt tình, bên cạnh đó họ còn có vai trò quan trọng trong công tác tuyên truyền cộng đồng tham gia hiến máu tình nguyện (HMTN) [2]. Tuy nhiên, tỷ lệ HMNL trong sinh viên còn khá thấp, bởi sinh viên hiến máu là hoạt động phong trào. Khi đến những năm cuối hoặc sau khi tốt nghiệp đi làm thì ít tham gia hiến máu hơn [3]. Nhiều nghiên cứu được thực hiện trên các địa bàn khác nhau cho thấy hành vi HMNL trong tương lai có thể được dự đoán được từ việc dự định HMNL với độ chính xác đáng kể [8, 11]. Trường Đại học Y tế công cộng (ĐHYTCC) thường xuyên tổ chức các hoạt động HMTN, sinh viên tích cực tham gia và quan tâm đến phong trào HMTN. Tuy nhiên tại Trường cũng như ở nước ta, có rất ít nghiên cứu về dự định HMNL trong nhóm người đã từng hiến máu. Xuất phát từ thực tiễn và những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến dự định HMNL ở đối tượng sinh viên, giúp cung cấp những bằng chứng khoa học để cải thiện hoạt động vận động hiến máu hiệu quả hơn qua đó tăng tỷ lệ HMNL ở sinh viên, với mục tiêu: Khảo sát sự hài lòng và dự định hiến máu nhắc lại của sinh viên Trường Đại học Y tế công cộng năm 2020.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Đối tượng: 429 sinh viên hệ đào tạo chính quy Trường ĐHYTCC

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: đã từng tham gia hiến máu, kết quả sàng lọc máu không có phản ứng với một hoặc nhiều tác nhân lây truyền qua đường máu (HIV, HBV, HCV, giang mai).

- Cỡ mẫu: Áp dụng công thức ước tính cỡ mẫu cho một tỷ lệ, với p = 0,5, tính toán được cỡ mẫu là 384 sinh viên. Do đối tượng tham gia có thể giảm do sai số mất đối tượng, hoặc từ chối tham gia khoảng 10% nên con số tối thiểu là 422 sinh viên.

- Phương pháp chọn mẫu: Theo thống kê từ hệ thống quản lý người hiến máu của Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, có khoảng 450 sinh viên chính quy đang theo học tại Trường ĐHYTCC đã tham gia hiến máu (2017-2019). Vì số lượng không chênh lệch quá nhiều so với cỡ mẫu dự kiến tính theo công thức nên chúng tôi quyết định chọn mẫu toàn bộ. Kết quả có 429 đối tượng thỏa mãn nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả có phân tích sử dụng phương pháp nghiên cứu định lượng

- Phương pháp thu thập số liệu:

- Công cụ thu thập số liệu: Bộ câu hỏi phỏng vấn được thiết kế trước, bao gồm 42 câu hỏi dựa trên bảng biến số được soạn thảo theo mục tiêu.

- Thực hiện thu thập: Tập huấn cho điều tra viên. Tiến hành điều tra thử nghiệm bộ câu hỏi để chỉnh sửa. Thu thập thông tin.

- Các thước đo, tiêu chuẩn đánh giá:

- Kiến thức: đánh giá thông qua 9 câu hỏi. Điểm số kiến thức được tính dựa trên số đáp án đúng mà đối tượng trả lời được. Mỗi câu trả lời đúng được 1 điểm, câu trả lời sai hoặc không biết được 0 điểm. Giá trị trung vị được sử dụng để phân nhóm kiến thức thành 2 nhóm: có điểm kiến thức đạt (≥ trung vị) và nhóm có điểm kiến thức không đạt (< trung vị)

- Thái độ, sự hài lòng về lần hiến máu gần nhất: Sử dụng thang đo Likert 5 mức độ để

đo lường các quan điểm. Điểm số được tính cho mỗi quan điểm tích cực là: rất không đồng ý (1 điểm), không đồng ý (2 điểm), trung lập (3 điểm), đồng ý (4 điểm) và rất đồng ý (5 điểm) và ngược lại với những quan điểm tiêu cực. Tính toán điểm số chung cho mỗi yếu tố và sử dụng giá trị trung vị để phân nhóm: tích cực (≥ trung vị) và tiêu cực (< trung vị).

3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian: Từ 11/2019 đến 05/2020.
- Địa điểm: Trường Đại học Y tế công cộng

4. Phương pháp xử lý: Làm sạch phiếu. Nhập liệu bằng phần mềm EpiData 3.1 sau đó xử lý và phân tích số liệu bằng SPSS 20.0.

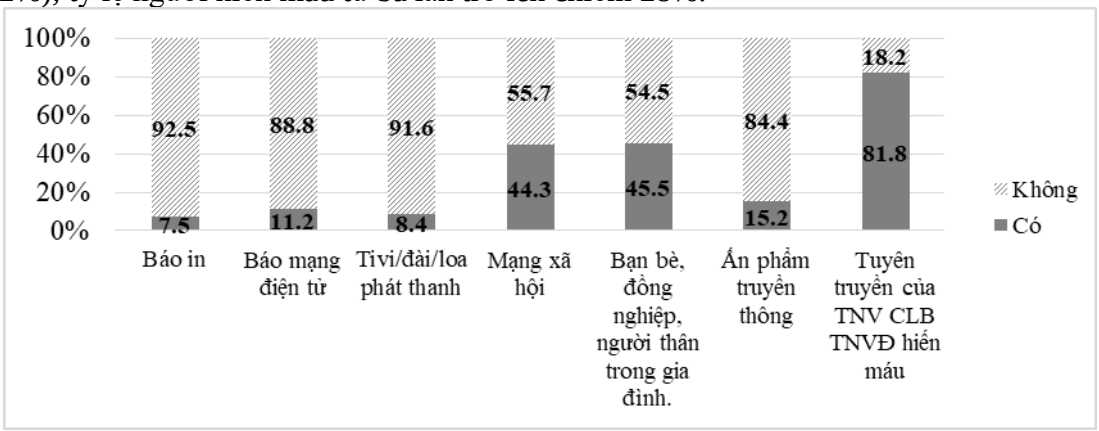
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Mô tả yếu tố cá nhân của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Tần số (n = 429)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	96	22,4%
	Nữ	333	77,6%
Năm học	Năm thứ nhất	98	22,8%
	Năm thứ hai	137	31,9%
	Năm thứ ba	130	30,3%
	Năm thứ tư	64	14,9%
Số lần đã hiến máu	Một lần	224	52,2%
	Hai lần	85	19,8%
	Từ ba lần trở lên	120	28%

Trong nhóm đối tượng nghiên cứu (ĐTNC), nữ giới chiếm tỷ lệ 77,6%, tỷ lệ sinh viên năm thứ hai và thứ ba lần lượt là 31,9% và 30,3%. Chủ yếu ĐTNC mới hiến máu 1 lần (52,2%); tỷ lệ người hiến máu từ ba lần trở lên chiếm 28%.



Biểu đồ 1. Kênh thông tin chủ yếu ĐTNC tiếp cận về HMTN

ĐTNC tiếp cận thông tin về HMTN qua nhiều nguồn khác nhau. Trong đó chủ yếu là qua sự tuyên truyền, vận động của tình nguyện viên CLB TNVĐ hiến máu (81,8%); nhận thông tin qua bạn bè, đồng nghiệp, người thân trong gia đình (45,5%) và 44,3% qua mạng xã hội

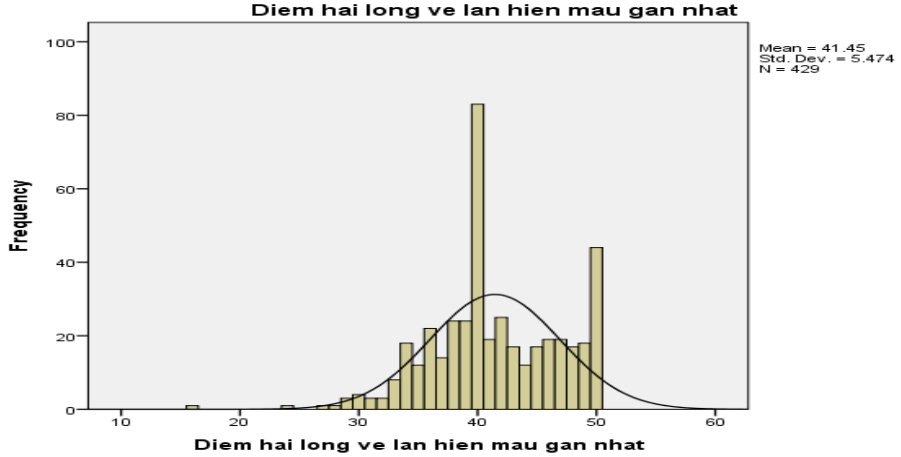
(facebook, youtube, twitter, zing…). Các kênh thông tin mà ĐTNC ít tiếp cận là báo in (7,5%), Tivi/đài/loa phát thanh (8,4%).

2. Mức độ hài lòng của ĐTNC với lần HM gần nhất

Bảng 2. Sự hài lòng với lần hiến máu gần nhất của ĐTNC (n=429)

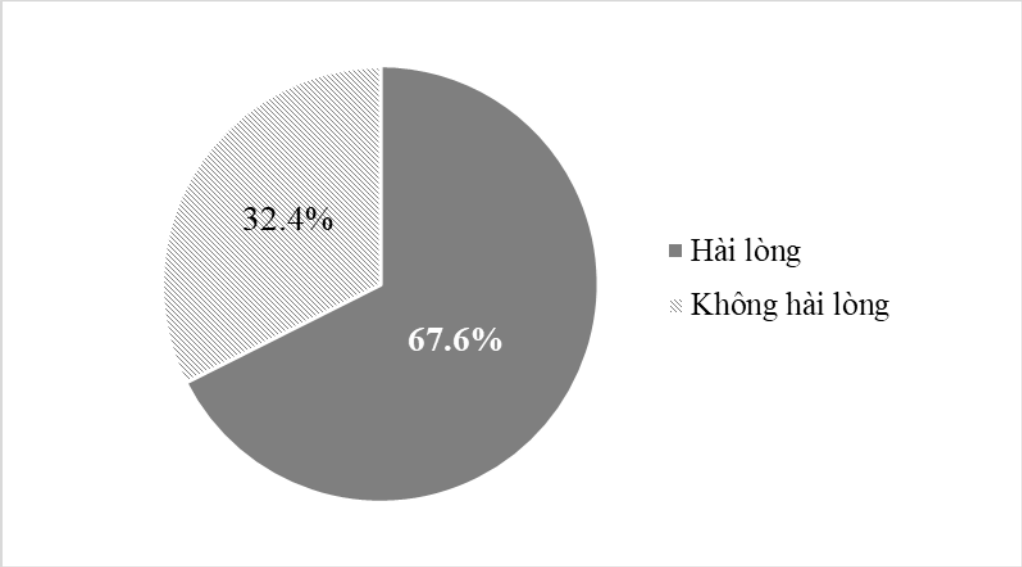
Tỷ lệ % / Đặc điểm	Đồng ý	Bình thường	Không đồng ý
Thông tin của chương trình hiến máu (thời gian; địa điểm; các sự kiện) lần gần nhất tôi tham gia là rõ ràng	95,3	3,7	1
Thời gian tổ chức chương trình HM (ngày, giờ) ở lần hiến máu gần nhất tôi tham gia là phù hợp	93,2	6,1	0,7
Địa điểm tổ chức chương trình HM ở lần hiến máu gần nhất tôi tham gia là phù hợp	93,9	4,9	1,2
Tôi thấy hài lòng về thời gian phải chờ đợi trong suốt quá trình tham gia HM ở lần HM gần nhất	83,9	11	5,1
Tôi thấy hài lòng về chuyên môn, tay nghề của nhân viên y tế ở lần HM gần nhất	85,7	11,7	2,6
Tôi thấy hài lòng về cách ứng xử của nhân viên y tế trong lần HM gần nhất	87,6	8,9	3,5
Tôi thấy hài lòng về các dụng cụ, trang thiết bị phục vụ trong lần HM gần nhất	89,8	8,6	1,6
Tôi thấy hài lòng về quà tặng của chương trình trong lần HM gần nhất	85,3	11,2	3,5

Kết quả số liệu bảng 2 cho thấy, hầu hết ĐTNC cho rằng trong lần hiến máu gần nhất, thông tin của chương trình là rõ ràng (95,3%); địa điểm tổ chức phù hợp (93,9%) và thời gian tổ chức phù hợp (93,2%). Tỷ lệ cao hài lòng về thời gian phải chờ đợi trong suốt quá trình tham gia hiến máu (83,9%); hài lòng về chuyên môn, tay nghề của nhân viên y tế (85,7%); hài lòng về cách ứng xử của nhân viên y tế (87,6%); hài lòng về các dụng cụ, trang thiết bị (89,8%).



Biểu đồ 2. Phân bố tổng điểm hài lòng về lần hiến máu gần nhất của ĐTNC

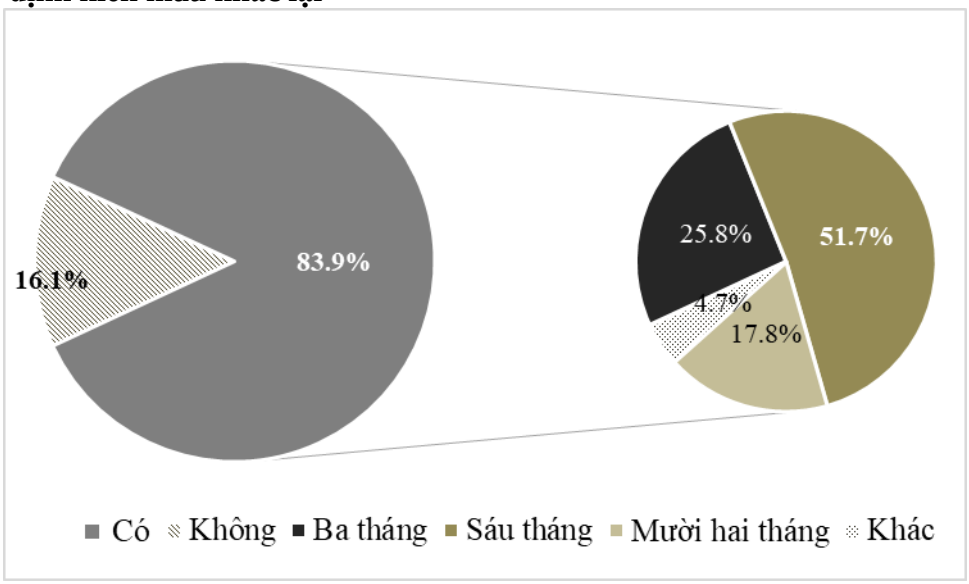
Trung bình điểm hài lòng về lần hiến máu gần nhất của ĐTNC là 41,45 ± 5.47. Trong đó điểm thấp nhất là 16 (có 1 người chiếm 0.2%) và điểm cao nhất là 50 (có 44 người chiếm 10,3%). Do điểm hài lòng về lần hiến máu gần nhất của ĐTNC có phân bố không chuẩn nên giá trị trung vị (40 điểm) được sử dụng để phân nhóm sự hài lòng về lần hiến máu gần nhất thành 2 nhóm: hài lòng (có điểm ≥ 40) và nhóm không hài lòng (có điểm < 40).



Biểu đồ 3. Phân nhóm sự hài lòng về lần hiến máu gần nhất của ĐTNC

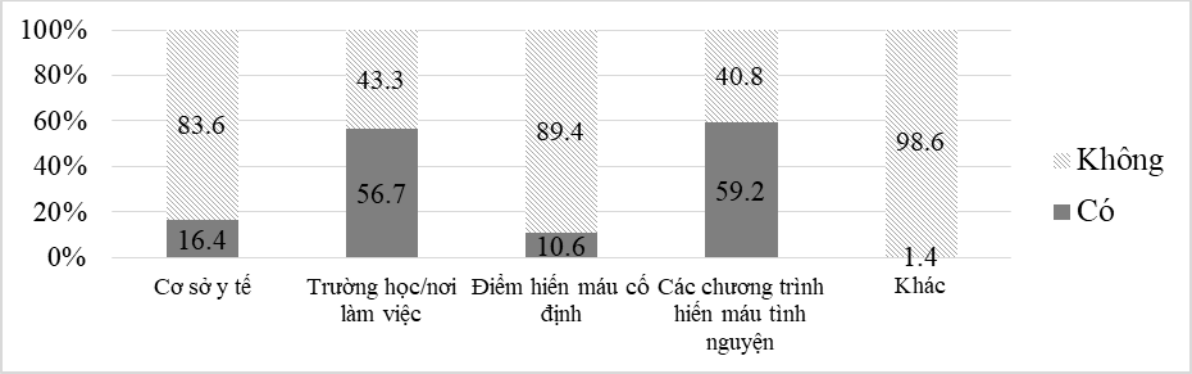
Qua kết quả biểu đồ 3, có 32,4% (139 ĐTNC) chưa hài lòng về lần hiến máu gần nhất, có 67,6% (290 ĐTNC) hài lòng về lần hiến máu gần nhất.

3. Dự định hiến máu nhắc lại



Biểu đồ 4. Mô tả dự định hiến máu nhắc lại của ĐTNC (n = 429)

Có 83,9% (360 ĐTNC) có dự định sẽ tiếp tục tham gia HMNL, trong đó đa số dự định hiến máu với tần suất sáu tháng/lần (chiếm 51,7%).



Biểu đồ 5. Mô tả dự định về địa điểm tham gia HMNL (n = 360)

Đa số dự định sẽ hiến máu tại các chương trình HMTN (59,2%) và trường học/nơi làm việc (56,7%). Tỷ lệ ĐTNC dự định sẽ hiến máu tại điểm hiến máu cố định và cơ sở y tế khá thấp, lần lượt là 10,6% và 16,4%.

IV. BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình của 429 đối tượng tham gia nghiên cứu là 20,62 ± 1,17, nữ giới chiếm tỷ lệ chủ yếu (77,6%). Tỷ lệ viên năm hai và năm ba chiếm đa số, lần lượt là 31,9% và 30,3%. Chủ yếu các ĐTNC mới hiến máu lần đầu, chiếm 52,2%. Số lần hiến máu từ ba lần trở lên chỉ chiếm 28%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Shamsudeen Mohammed trên 350 người, tỷ lệ người hiến máu lần đầu là 54,9% và 45,1% người hiến máu từ 2 lần trở lên [9]. Tuy nhiên, có sự chênh lệch nhỏ với nghiên cứu cắt ngang trên 598 sinh viên ngành y tế ở Ả Rập Saudi của tác giả Mohammed A. Alsalmi, với với 42,2% sinh viên hiến máu lần đầu, 25% sinh viên hiến máu 2 lần và 32,8% sinh viên hiến máu từ 3 lần trở lên [4]. Nghiên cứu cắt ngang trên 235 sinh viên Y khoa tại Ấn Độ của tác giả Renu Chauhan năm 2018 cho kết quả có 68,1% sinh viên hiến máu lần đầu, 15,6% sinh viên hiến máu 2 lần và 15,6% hiến máu từ 3 lần trở lên [5]. Sự chênh lệch này có thể được giải thích do có sự khác biệt về xã hội, văn hóa, đặc điểm của ĐTNC giữa các quốc gia khác nhau.

Khảo sát về trải nghiệm của ĐTNC về lần hiến máu gần nhất trong nghiên cứu này cho kết quả khá tích cực. Bảng 2 cho thấy hầu hết ĐTNC cho rằng trong lần hiến máu gần nhất, thông tin của chương trình là rõ ràng (95,3%); địa điểm tổ chức phù hợp (94%); thời gian tổ chức phù hợp (93%) và hài lòng về các dụng cụ, trang thiết bị (89,8%). Đây là thuận lợi bởi công tác truyền thông, chuẩn bị cho hoạt động HM được khu trú trong không gian không lớn, các kênh thông tin tới sinh viên có độ phủ khá tốt. Mặc dù tổ chức ở một trường đại học, không phải tại cơ sở tiếp nhận máu nhưng công tác tiếp nhận máu được ĐTNC đánh giá khá tốt, 83,9% hài lòng về thời gian phải chờ đợi trong suốt quá trình tham gia hiến máu; 85,7% hài lòng về chuyên môn, tay nghề của nhân viên y tế; 87,6% hài lòng về cách ứng xử của nhân viên y tế; 89,8% hài lòng về các dụng cụ, trang thiết bị y tế của đoàn.

Tuy nhiên, vẫn còn 14,7% chưa hài lòng về quà tặng nhận được sau khi HM; 12,3% chưa hài lòng về cách ứng xử của nhân viên

y tế; 14,3% chưa hài lòng về chuyên môn, tay nghề của nhân viên y tế và 16,1% chưa hài lòng về thời gian phải chờ đợi trong suốt quá trình tham gia hiến máu. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Ngô Mạnh Quân: tỷ lệ chưa hài lòng về chuyên môn, tay nghề của nhân viên y tế và cách ứng xử của nhân viên y tế lần lượt là 16,5% và 15%; thấp hơn so với tỷ lệ chưa hài lòng về thời gian phải chờ đợi trong suốt quá trình tham gia hiến máu (30,9%) [2]. Kết quả phân tích chung cho thấy vẫn có 32,4% chưa hài lòng về lần hiến máu gần nhất. Kết quả này tương đồng với tỷ lệ ĐTNC hài lòng trong nghiên cứu tác giả Dorothy D Nguyễn (75%) [10].

Nghiên cứu về dự định HMNL của người HM còn chưa được quan tâm nhiều ở nước ta, một số nghiên cứu mới dừng lại ở việc khảo sát tỷ lệ mong muốn hoặc sẵn sàng HMNL. Năm 2016 trong nghiên cứu ở nhóm sinh viên năm cuối, xuất phát từ thực tiễn, ở các trường đại học, đa số sinh viên hiến máu là năm thứ nhất, năm thứ hai; sinh viên những năm cuối rất ít tham gia HMNL. Trong nghiên cứu này, tác giả Ngô Mạnh Quân và cộng sự nhận thấy, chỉ 57,5% sinh viên đã hiến máu sẵn sàng HMNL. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả khảo sát cho thấy, có 83,9% có dự định sẽ tiếp tục tham gia HMNL trong tương lai. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu ở Tanzania (95%) [6]. Sự chênh lệch này được giải thích do sự khác biệt về đối tượng nghiên cứu, đặc thù ngành học, môi trường học tập… của các ĐTNC.

Mô tả cụ thể hơn về dự định HM trong tương lại, chúng tôi nhận thấy, hầu hết các ĐTNC dự định HMNLvới tần suất sáu tháng/lần (51,7%). Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, tần suất hiến máu càng thường xuyên thì người hiến máu càng có nhiều khả năng sẽ tiếp tục HMNL [7, 12]. Vì vậy, cần truyền thông trọng tâm hơn về khoảng thời gian 3 tháng khi đó cơ thể hoàn toàn khỏe mạnh cho lần hiến máu tiếp theo. Về địa điểm, đa số lựa chọn sẽ hiến máu tại các chương trình HMTN (59,2%) và tại trường học/nơi làm việc (56,7%). Tỷ lệ ĐTNC dự định sẽ hiến máu tại điểm hiến máu cố định và cơ sở y tế khá thấp, lần lượt là 10,6% và 16,4%. Có thể do việc truyền thông về HM tại các điểm cố định còn chưa được nhiều, chưa thường xuyên và còn mới mẻ ở Hà Nội. Đồng thời, đặc thù sinh viên tham gia hoạt động phong trào, cùng với việc các điểm hiến máu cố định ở Hà Nội xa khu vực trường học nên các chương trình HMTN tại trường sẽ dễ tiếp cận hơn.

V. KẾT LUẬN

Khảo sát trong 429 sinh viên đã từng HM tại Đại học Y tế công cộng Hà Nội cho thấy, hầu hết sinh viên có trải nghiệm tốt và hài lòng với lần HM gần nhất (67,6%). Tỷ lệ sinh viên có dự định HMNL trong tương lai khá cao (83,9%) với phần lớn dự định sẽ hiến máu mỗi sáu tháng/lần (51,7%). Địa điểm được đa số ĐTNC dự định sẽ hiến máu là các chương trình HMTN (59,2%) và trường học/nơi làm việc (56,7%). Đây là những thông tin hữu ích cho việc duy trì bền vững nguồn người HM thường xuyên trong sinh viên.

KHUYẾN NGHỊ

Cần có những nghiên cứu và tìm hiểu sâu

hơn về dự định HMNL và những yếu tố liên quan, yếu tố thúc đẩy cũng như hạn chế dự định hành vi tiếp tục hiến máu để có những biện pháp phù hợp nhằm duy trì hiệu quả nguồn người hiến máu an toàn, ổn định cho các cơ sở truyền máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2020),** Tôn vinh 100 người hiến máu tiêu biểu toàn quốc năm 2020, chủ biên.
2. **Ngô Mạnh Quân và các cộng sự. (2016),** "Những yếu tố rào cản đối với hành vi hiến máu nhắc lại của sinh viên năm cuối một số trường đại học tại Hà Nội". 446.
3. **Sức khỏe và Đời sống - Cơ quan ngôn luận của Bộ Y tế (2018),** TS. Bạch Quốc Khánh: Hiến máu nhắc lại giúp giảm tình trạng khan hiếm máu, chủ biên.
4. **M. A. Alsalmi và các cộng sự. (2019),** "Knowledge, attitude and practice of blood donation among health professions students in Saudi Arabia; A cross-sectional study", J Family Med Prim Care. 8(7), tr. 2322-2327.
5. **R. Chauhan, R. Kumar và S. Thakur (2018),** "A study to assess the knowledge, attitude, and practices about blood donation among medical students of a medical college in North India", J Family Med Prim Care. 7(4), tr. 693-697.
6. **E. Elias và các cộng sự. (2016),** "Knowledge, Attitudes, Practices, and Factors Associated with Voluntary Blood Donation among University Students in Kilimanjaro, Tanzania", J Blood Transfus. 2016, tr. 8546803.
7. **N. Guo và các cộng sự. (2011),** "Analysis of Chinese donors' return behavior", Transfusion. 51(3), tr. 523-30.
8. **W. I. Mauka và các cộng sự. (2015),** "Factors Associated with Repeat Blood Donation at the Northern Zone Blood Transfusion Centre in Tanzania", J Blood Transfus. 2015, tr. 717653.
9. **S. Mohammed và H. B. Essel (2018),** "Motivational factors for blood donation, potential barriers, and knowledge about blood donation in first-time and repeat blood donors", BMC Hematol. 18, tr. 36.
10. **D. D. Nguyen và các cộng sự. (2008),** "Blood donor satisfaction and intention of future donation", Transfusion. 48(4), tr. 742-8.
11. **K. S. Schlumpf và các cộng sự. (2008),** "Factors influencing donor return", Transfusion. 48(2), tr. 264-72.
12. **G. B. Schreiber và các cộng sự. (2005),** "First year donation patterns predict long-term commitment for first-time donors", Vox Sang. 88(2), tr. 114-21.
13. **World Health Organization (2019),** "Blood safety and availability".

GIÁ TRỊ CỦA FIBRINMONOMER TRONG CHẨN ĐOÁN ĐÔNG MÁU RẢI RÁC TRONG LÒNG MẠCH Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI CẤP

Bạch Quốc Khánh*, Phan Thị Thùy Trang, Trần Thị Kiều My**, Đào Thị Thiết***

TÓM TẮT

DIC là một tình trạng bệnh lý nặng và đe dọa tính mạng người bệnh. Chẩn đoán DIC không có tiêu chuẩn vàng mà dựa trên các thang điểm[1]. Trong thang điểm của ISTH, các dấu ấn liên quan đến fibrin/fibrinogen như D-dimer (DD) và Fibrinmonomer (FM) đang là những dấu ấn sinh học quan trọng được sử dụng.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá giá trị của FM trong chẩn đoán DIC ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp.

Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 112 bệnh nhân được chẩn đoán xác định lơ xê mi cấp theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới 2016, có điểm DIC từ 3 điểm theo thang điểm của ISTH 2011. Nhóm chứng gồm 124 người khỏe mạnh.

Kết quả: FM là một test rất có giá trị để chẩn đoán DIC toàn thể cũng như chẩn đoán sớm DIC ở bệnh nhân lơ xê mi cấp.

Từ khóa: Đông máu rải rác trong lòng mạch, DIC, Fibrinmonomer, D-dimer, ISTH

SUMMARY

VALUE OF FIBRINMONOMER IN DIAGNOSIS OF DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION IN ACUTE LEUKEMIA PATIENTS

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a serious and life-threatening syndrome. For diagnosis of DIC, there is no gold standard and this should be based on some scoring systems. According to scoring system of ISTH, marker relating to fibrin/fibrinogen such as D-dimer and soluble fibrin-monomer are important biological indicators which are recommended for application.

Objective: Evaluate the value of FM in diagnosis of DIC in acute leukemia patients.

Subjects and method: A cross sectional study conducted in 112 patients who were diagnosed acute leukemia according to citeria of WHO 2016 and were identifed as DIC by the scoring system of ISTH 2011.

Result: FM is a valuable test for the diagnosis of overtDIC as well as nonovert DIC in acute leukemia patients

Key words: Disseminated intravascular caogulation, DIC, Fibrinmonomer, D-dimer, ISTH

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ở Việt Nam nói chung và tại viện Huyết học-Truyền máu Trung ương nói riêng, thang điểm của ISTH được sử dụng khá rộng rãi tuy nhiên còn bộc lộ nhiều nhược điểm, khi mà bản thân bệnh lý tạo máu đặc biệt là lơ xê mi cấp đã gây giảm tiểu cầu, trong khi đó xét nghiệm Fibrinogen, PT hoặc APTT lại có độ nhạy, độ đặc hiệu thấp. Do đó chẩn đoán DIC ở các giai đoạn khác nhau trên nền bệnh lý này vẫn còn là một thách thức. Khác với DD, FM chỉ tạo ra ở trong lòng mạch và không bị ảnh hưởng bởi quá trình tạo fibrin

**Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương*
***Trường đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Thùy Trang
Email: dr.trang.phan.hmu@gmail.com
Ngày nhận bài: 15/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 15/9/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

ngoại mạch như chấn thương hay nhiễm trùng. Nghiên cứu này được thực hiện với mục đích đánh giá giá trị của fibin-monomer trong chẩn đoán DIC ở bệnh nhân lơ xê mi cấp tại viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 112 bệnh nhân chẩn đoán lơ xê mi cấp theo WHO 2016[2], trong đó 85 bệnh nhân có DIC toàn thể (nhóm 1) và 27 bệnh nhân có DIC tiềm tàng (nhóm 2) theo thang điểm của ISTH 2011[3]. Các mức độ tăng của FM dựa vào kết quả nghiên cứu của Lavigne-Lissade[4]. Nhóm chứng: 124 người khỏe mạnh không có DIC (Nhóm 3). Chẩn đoán nhiễm khuẩn và suy đa cơ quan theo khuyến cáo của Sepsis-3[5]. Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 8 năm 2020. Loại trừ phụ nữ có thai, bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông, hoặc mắc các rối loạn đông máu bẩm sinh.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Quy trình nghiên cứu: Các bệnh nhân được làm các xét nghiệm theo dõi: Số lượng tiểu cầu (đếm bằng hệ thống tự động ADVIA 2120i), thời gian, tỷ lệ prothrombin, fibrinogen, D-dimer (thực hiện trên hệ thống Stago) và Fibrinmonomer được định lượng bằng kỹ thuật miễn dịch đo độ đục bằng STA-Liatest FM. Giá trị bình thường của FM là < 6 µg/ml.

Quản lý và phân tích số liệu: Phần mềm SPSS 20.0

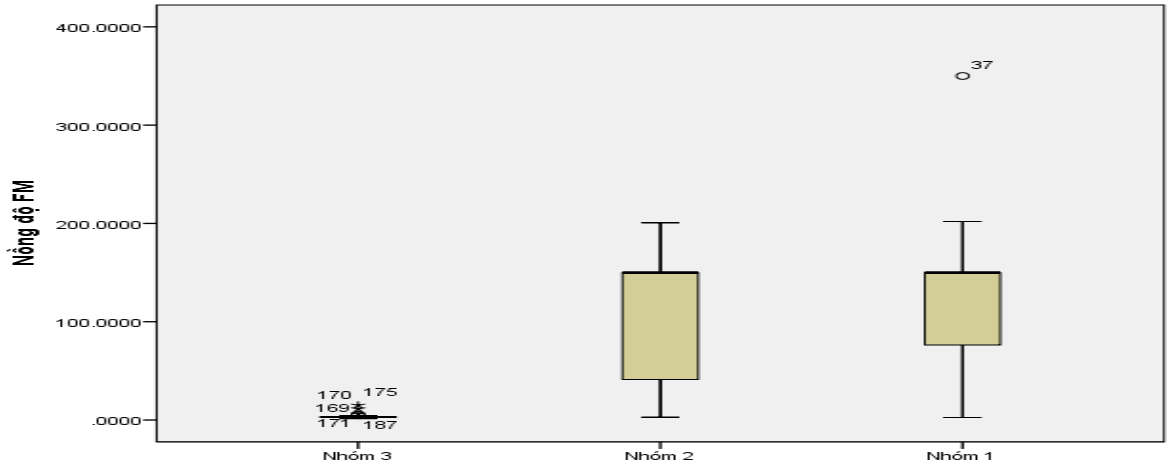
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm xét nghiệm đông máu của đối tượng nghiên cứu

Triệu chứng	DIC toàn thể (n=85)	DIC tiềm tàng (n=27)	Giá trị bình thường
Số lượng tiểu cầu (G/l)	30,96 ± 2.309	80,93±7.507	150-450 G/l
Fibrinogen <1g/l (%)	9,4% (8/85)	0% (0/27)	2-4g/l
PT kéo dài 3-7s (%)	55,3% (47/85)	33,3% (9/27)	70-140%
PT kéo dài >7s (%)	22,3%(19/85)	0% (0/27)	
D-dimer (ng/ml)	14250± 1440	7520,6±1085,7	<500ng/ml
FM (µg/ml)	119,6±7,22	106,5±12,792	<6µg/ml
Tỷ lệ DD tăng từ 2-10 lần	11,8% (10/85)	37% (10/27)	
Tỷ lệ DD tăng >10 lần	88,2% (75/85)	63% (17/27)	
Tỷ lệ FM tăng từ 2-10 lần	8,2% (7/85)	11,1% (3/27)	
Tỷ lệ FM tăng từ >10 lần	76,5%(65/85)	70,4% (19/27)	

Nhận xét: Về lâm sàng, triệu chứng xuất huyết da và niêm mạc thường gặp nhất chiếm 70,6% ở nhóm DIC toàn thể, 33,3% ở nhóm DIC tiềm tàng. Ở cả 2 nhóm, đều ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có nhiễm trùng kèm theo. Về xét nghiệm, giảm tiểu cầu là triệu chứng phổ biến ở 2 nhóm. Có đến 85,9% bệnh nhân DIC toàn thể có số lượng tiểu cầu < 50G/l. Giảm

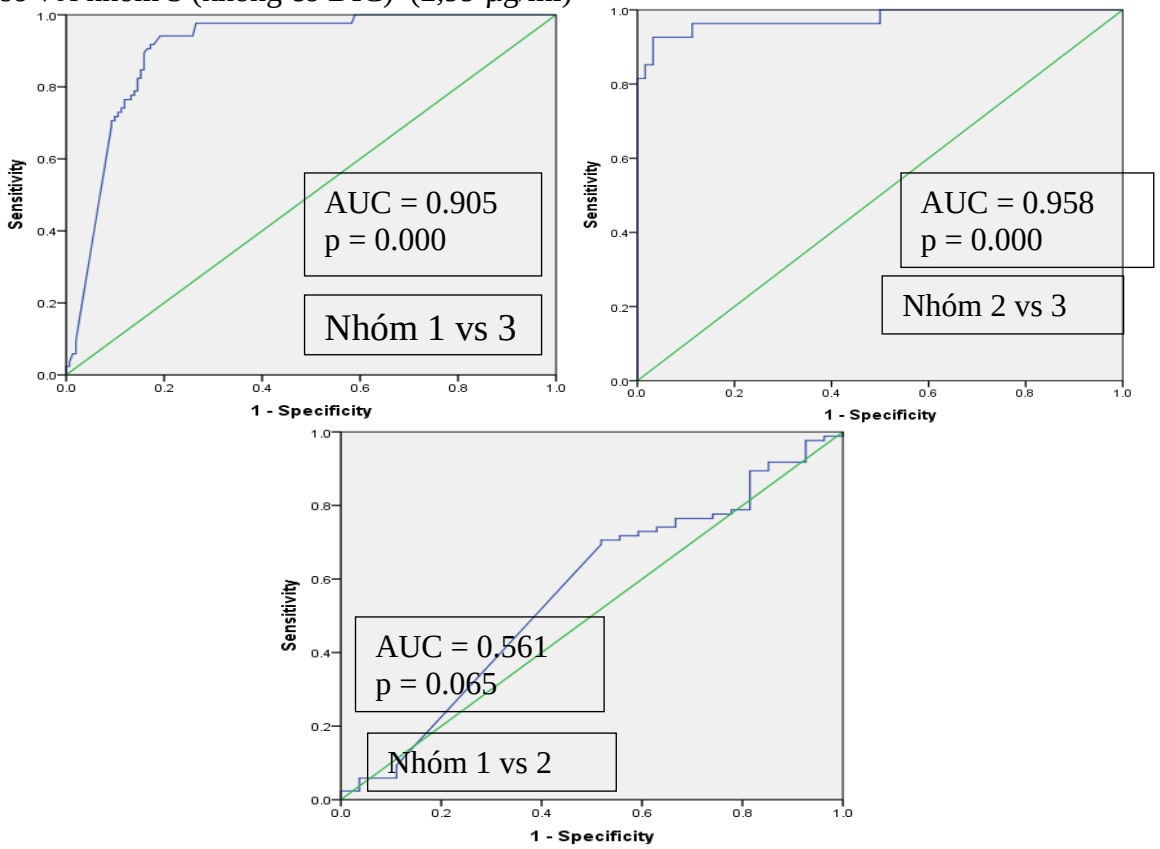
fibrinogen dưới 1g/l và PT kéo dài trên 7s chỉ gặp ở DIC toàn thể. Nồng độ DD và FM ở cả 2 nhóm đều tăng rất cao.



Nhóm 1 và 3: $p_{t\text{-}test}$ = 0,000; Nhóm 2 và 3: $p_{t\text{-}test}$ = 0,000 ; Nhóm 1 và 2: $p_{t\text{-}test}$ = 0,073

Hình 1. Nồng độ Fibrin monomer ở 3 nhóm

Nhận xét: Nồng độ FM trung bình ở nhóm 1 (có DIC toàn thể) là 137 µg/ml và nhóm 2 (DIC tiềm tàng) là 101 µg/ml. Cả nhóm 1 và 2 đều có nồng độ FM cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 3 (không có DIC) (2,99 µg/ml)



Hình 2: Đường cong ROC Fibrin-monomer trong chẩn đoán DIC.

Nhận xét: FM là một test rất tốt trong chẩn đoán DIC toàn thể và DIC tiềm tàng nhưng chưa có ý nghĩa thống kê khi phân biệt giữa DIC toàn thể và DIC tiềm tàng.

Bảng 2: Giá trị chẩn đoán của Fibrin monomer

	Cut-off	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị chẩn đoán dương tính	Giá trị chẩn đoán âm tính
Overt DIC và nonDIC	12,84 µg/ml	84,7%	84,8%	75,8%	90,8%
Nonovert DIC và nonDIC	6,48 µg/ml	85,2%	98,4%	92%	96,8%

Nhận xét: Ngưỡng cut-off để chẩn đoán DIC toàn thể là 12,84µg/ml, độ nhạy và độ đặc hiệu cao và giá trị chẩn đoán dương tính >90%. Trong chẩn đoán DIC tiềm tàng, ngưỡng cut-off là 6,48µg/ml có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính, âm tính cao.

Bảng 3: Nồng độ FM theo các mức điểm DIC

	3 điểm (n=6)	4 điểm (n=21)	≥ 5 điểm (n=30)
FM (µg/ml)	74,3	115,6	119,6
P_{anova}	0,024		

Nhận xét: Sự khác biệt về nồng độ trung bình của FM ở các nhóm điểm có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Có 21 bệnh nhân mặc dù có điểm DIC là 4 điểm nhưng nồng độ trung bình FM rất cao (gấp gần 20 lần). Khi theo dõi xét nghiệm của nhóm bệnh nhân DIC tiềm tàng, trong 6 bệnh nhân có điểm DIC 3 điểm, có 3 bệnh nhân chuyển thành DIC thực sự, chiếm 50%. Trong 21 bệnh nhân DIC 4 điểm có 9 bệnh nhân chuyển thành DIC thực sự, chiếm 42,9%.

IV. BÀN LUẬN

DIC trong lơ xê mi cấp đặc trưng bởi tình trạng hoạt hóa quá mức quá trình tiêu thụ các yếu tố đông máu và tiêu sợi huyết. Do đó PT kéo dài, fibrin giảm, các marker liên quan đến fibrinogen/fibrin tăng rất cao. Giảm tiểu cầu ở nhóm bệnh nhân này thường nặng nề do lấn át tủy, do đó mà càng làm khuếch đại quá trình tiêu sợi huyết[6,7].Các sản phẩm thoái giảng của fibrinogen/fibin được sử dụng hiện nay gồm D-dimer, Fibrin-monomer, và FDPs, trong đó chỉ có FM là marker duy nhất tạo ra do sự hoạt hóa fibrin nội mạch – cơ chế chính trong DIC. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả FM là một test rất tốt để chẩn đoán DIC tiềm tàng và DIC toàn thể. Tuy nhiên, FM lại rất ít ý nghĩa trong phân biệt 2 giai đoạn này của DIC ở bệnh nhân lơ xê mi cấp. Trong chẩn đoán DIC toàn thể, ngưỡng cut-off của FM là 12.84µg/ml. Với ngưỡng này, độ đặc hiệu trong chẩn đoán cao hơn một số nghiên cứu của K.Park (2011) (72,09%)[8] và thấp hơn của Singh (2017) (92,86%)[9]. Các chỉ số khác như độ nhạy, giá trị chẩn đoán dương tính, giá trị chẩn đoán âm tính đều tương đương với các nghiên cứu kể trên. Kết quả nghiên cứu này còn cho thấy FM có giá trị trong việc phân biệt DIC tiềm tàng và không DIC, có nghĩa là FM thể hiện giá trị chẩn đoán sớm DIC. Ngưỡng FM để

phân biệt giữa 2 nhóm này là 6,48 µg/ml với độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và giá trị chẩn đoán âm tính rất cao (>90%) và cao hơn so với 2 nghiên cứu của tác giả K. Park và Singh[8,9]. Như vậy các FM có thể sử dụng như một test sàng lọc DIC ở các bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy.

Khi so sánh nồng độ FM giữa các nhóm có điểm DIC 3 điểm, 4 điểm và từ 5 điểm trở lên (bảng 3), chúng tôi nhận thấy có sự tăng dần về nồng độ trung bình của FM ở các nhóm với điểm DIC tăng dần và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,024. Có 21 bệnh nhân có điểm DIC theo ISTH 2011 là 4 điểm nhưng nồng độ nồng độ FM trung bình rất cao (gấp khoảng 20 lần), và trong số đó khi theo dõi tiếp tục những ngày sau đó có 9 bệnh nhân chuyển thành DIC thực sự, chiếm 42,9%. Bên cạnh đó 50% bệnh nhân có điểm DIC 3 điểm chuyển thành DIC thực sự ở những ngày sau đó. Tuy cỡ mẫu nhỏ nhưng cũng khẳng định giá trị chẩn đoán sớm DIC toàn thể của fibrinmonomer ở những bệnh nhân lơ xê mi cấp. Theo Wada và Sakura (2008), khi so sánh về động học của D-dimer, fibrin monomer và FDPs trong sự hình thành huyết khối, FM là marker tăng sớm nhất, tăng trước khi hình thành huyết khối 3-5 ngày và giảm sau 3 ngày hình thành cục đông[10] Như vậy FM có giá trị dự báo huyết khối mà DIC là sự hình thành huyết khối rải rác trong lòng mạch.

Đã có những nghiên cứu thực hiện việc so sánh giá trị của FM và DD trong chẩn đoán DIC, tuy nhiên marker nào tốt hơn vẫn còn tranh cãi. Ở những nghiên cứu tiếp theo, hy vọng có thể thực hiện được những nghiên cứu so sánh giá trị của FM và DD trong chẩn đoán DIC ở người Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

FM là một test rất tốt để chẩn đoán DIC toàn thể với độ nhạy là 84,7%, độ đặc hiệu 84,8% và DIC tiềm tàng với độ nhạy 85,2% và độ đặc hiệu 98,4%. FM còn làm tăng khả năng chẩn đoán sớm DIC. Với cỡ mẫu nhỏ, nghiên cứu cắt ngang tại một thời điểm và chưa được theo dõi sát về động học các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm để thực sự khoanh vùng DIC, cần nhiều nghiên cứu toàn diện hơn để khẳng định giá trị thực sự của FM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Toh CH, Hoots WK,** SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. J Thromb Haemost JTH. 2007;5(3):604-606. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02313.x
2. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544
3. **Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al.** Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. J Thromb Haemost. 2013;11(4):761-767. doi:10.1111/jth.12155
4. **Lavigne-Lissalde G, Combescures CC, Muller LL, et al.** Dissemenated Intravascular

Coagulation in Patients with Septic Shock: Impact of Coagulation Markers on Prediction of the Mortality. Blood. 2008;112(11):4102-4102. doi:10.1182/blood.V112.11.4102.4102

5. **Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al.** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
6. **Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ.** The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol. 2012;156(1):24-36. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08922.x
7. **Trần Thị Kiều My.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và nhận xét ban đầu về điều trị lơxêmi cấp thể M3.
8. **Park K-J, Kwon E-H, Kim H-J, Kim S-H.** Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Disseminated Intravascular Coagulation. Korean J Lab Med. 2011;31(3):143-147. doi:10.3343/kjlm.2011.31.3.143
9. **Singh N, Pati HP, Tyagi S, Upadhyay AD, Saxena R.** Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Comparison to d-Dimer in Patients With Overt and Nonovert Disseminated Intravascular Coagulation. Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb. 2017;23(5):460-465. doi:10.1177/1076029615615959
10. **Wada H, Sakuragawa N.** Are Fibrin-Related Markers Useful for the Diagnosis of Thrombosis? Semin Thromb Hemost. 2008;34(1):33-38. doi:10.1055/s-2008-1066021

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP XUẤT HUYẾT NỘI SỌ Ở BỆNH NHÂN THIẾU HỤT YẾU TỐ XI DI TRUYỀN ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Nguyễn Thị Ngọc Sang*, Nguyễn Thị Thảo*, Nguyễn Văn Thạo*, Cao Thị Bích Như*, Phạm Thị Hiền*, Sa Pi Dah*, Nguyễn Thị Thanh Thẳng*, Suzanne MCB Thanh Thanh*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả trường hợp xuất huyết nội sọ ở bệnh nhân thiếu hụt yếu tố XI di truyền.

Đối tượng và phương pháp: Báo cáo trường hợp.

Kết quả: Một trường hợp bệnh nhân nam 47 tuổi xuất huyết nội sọ muộn do chấn thương và phát hiện thiếu hụt yếu tố đông máu XI di truyền qua bộ xét nghiệm tiền phẫu. Bệnh nhân đã được phẫu thuật lấy máu tụ thành công sau khi được truyền huyết tương tươi đông lạnh trước phẫu thuật.

Kết luận: Thiếu hụt yếu tố XI (bệnh Rosenthal) được đặc trưng bởi sự giảm chức năng của protein đông máu trong huyết tương. Thiếu hụt yếu tố XI là một trong hai bệnh lý thường gặp nhất trong nhóm bệnh chảy máu di truyền hiếm gặp, bệnh được di truyền lặn không hoàn toàn trên nhiễm sắc thể thường. Nồng độ yếu tố XI không tương quan triệu chứng xuất huyết. Bệnh nhân thiếu hụt nặng yếu tố XI thường xuất huyết mức độ trung bình liên quan đến chấn thương và thủ thuật. Điều trị chủ yếu bằng thuốc chống tiêu sợi huyết, huyết tương tươi đông lạnh, yếu tố XI cô đặc và tái tổ hợp. Hiện tại ở Việt Nam chỉ có thể điều trị bằng bổ sung huyết tương tươi đông lạnh. Chúng tôi cũng đưa ra cách tiếp cận bệnh nhân bất thường đơn độc aPTT và aPTT hỗn hợp ủ rút ngắn nên được định lượng yếu tố VIII, IX, XI để tránh bỏ sót bất thường.

***Từ khóa*:** Bệnh lý máu khó đông, Bệnh lý ưa chảy máu, Hemophillia C, thiếu hụt yếu tố XI, bệnh Rosenthal, xuất huyết nội sọ

SUMMARY

A CASE OF INTRACRANIAL HEMORRHAGE IN A PATIENT WITH INHERITED FACTOR XI DEFICIENCY TREATED AT CHO RAY HOSPITAL: A CASE REPORT

Objective: Decribe the case of intracranial hemorrhage in a patient with inherited factor XI deficiency hereditary.

Subjects and Methods: Case report.

Results: A case of a 47-year-old male patient with delayed intracranial hemorrhage due to trauma was diagnosed inherited deficiency factor XI by screening tests of hemostasis and coagulation pre-operative tests. Patient was successfully decompression craniectomy after adding fresh frozen plasma.

Conclusion: Factor XI deficiency disease (Rosenthal disease) is characterized by a decrease in the functional activity of plasma proteins involved in blood coagulation. Factor XI deficiency which is one of two most prevalent

**Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc Sang
Email: sangnguyen163@gmail.com
Ngày nhận bài: 12/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 14/10/2020

rare bleeding disorders, is transmitted as an incompletely recessive autosomal trait manifested. The extent of factor XI deficiency may not correlate with bleeding. In patients with severe XI deficiency, there is usually moderate bleeding and is associated with trauma or procedure. Treatment mainly uses anti-fibrinolytic drugs, fresh frozen plasma, concentrated or recombinant factor XI. In Viet Nam, we only add presh frozen plasma in this. We also propose to approach patients with anomaly alone aPTT and mix test normal, we should test VIII, IX, XI factors to avoid omission of the abnormality.

Keywords: Hemophillia C, factor XI deficiency, Rosenthal desease, cranial hemorrhage

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự thiếu hụt yếu tố XI (FXI) ban đầu được mô tả là một bệnh "new Hemophilia" ở hai chị em gái và người cậu bởi Rosenthal và các đồng nghiệp năm1953. Bởi vì nó biểu hiện ở cả hai giới - hai chị em gái và cậu, và các đặc điểm lâm sàng không phù hợp với bệnh Hemophilia A hoặc B và nên đã được gọi là bệnh Hemophilia C [7]. Thiếu hụt FXI được di truyền lặn không hoàn toàn trên nhiễm sắc thể thường, ở bệnh nhân (BN) đồng hợp tử thường thiếu hụt lượng lớn FXI với nồng độ <20 IU/dl hoặc ở BN dị hợp tử với các mức độ khác nhau dao động 30 đến 65 IU/dl. Tỷ lệ bệnh này thay đổi tùy khu vực trên thế giới, ước tính tần suất trong dân số nói chung là 1:1.000.000 người. Một tần số đặc biệt cao ở những người Do Thái, với tần số gen ước tính từ 5% đến 11% ở người Do Thái Ashkenazi. Có tới 0,3% dân số này là đồng hợp tử với thiếu hụt FXI [8]. Một vài nghiên cứu đã đề xuất tần suất hiện diện có thể gấp 2 - 20 lần so với tỷ lệ ước tính trước nay có thể do thay đổi nhiều trong sự kiện chảy máu liên quan ở những BN này được ghi nhận [3,12]. FXI được tổng hợp ở gan, nhưng một lượng nhỏ bản sao cũng được tìm thấy ở mẫu tiểu cầu, tiểu cầu, ống thận và tiểu đảo tụy. FXI di chuyển trong máu dưới dạng phức hợp với kininigen cao phân tử với nồng độ khoảng 3-7 mcg/ml [7].

Vai trò kích hoạt của FXI trong quá trình đông máu từ lâu đã được tranh luận. Theo lí thuyết ban đầu của dòng thác đông máu FXI được kích hoạt bởi yếu tố XIIa thông qua con đường nội sinh - đã bị tranh luận bởi người ta thấy rằng thiếu hụt của yếu tố XII cũng như các yếu tố tiếp xúc khác (HK và prekallikrein) không liên quan đến chảy máu. Chất kích hoạt chính của FXI trong cơ thể là thrombin. Kích hoạt FXI cũng có thể xảy ra trên bề mặt fibrin sau khi hình thành cục máu đông. Sự hiện diện của FXI góp phần kích hoạt chất ức chế tiêu sợi huyết kích hoạt bằng thrombin (TAFI). Theo đó, việc tạo ra thrombin bị suy yếu trong thiếu hụt di truyền của yếu tố VIII, IX hoặc XI, không chỉ làm chậm sự hình thành cục máu đông mà còn tăng cường sự phân hủy sớm của cục máu đông [4][5].

Thiếu FXI là rối loạn chảy máu hiếm gặp duy nhất trong nghiên cứu EN-RBD cho thấy không có mối liên quan giữa mức độ chảy máu lâm sàng và nồng độ yếu tố đông máu. Biểu hiện chảy máu từ nhẹ đến trung bình và hầu hết các đợt xuất huyết của BN thiếu hụt FXI nghiêm trọng đều liên quan đến chấn thương. Nhưng có thể có một số BN bị thiếu hụt nghiêm trọng FXI có thể không bị chảy máu ở tất cả các chấn thương. BN hiếm gặp xuất huyết tự phát như trong xuất huyết khớp nhưng có thể xuất huyết do các chấn thương lặp đi lặp lại gặp ở người hoạt động thể thao nhiều [6], một vài BN cũng được báo cáo với

rong kinh và chảy máu cam [13]. Kiểu hình của chảy máu không tương quan với kiểu gen nhưng thường liên quan với vị trí tổn thương. Ở dạng đồng hợp tử , aPTT kéo dài. Hầu hết những BN này, nồng độ FXI trong huyết tương nằm trong khoảng từ 3 đến 15 IU/dl. Thiếu hụt FXI nghiêm trọng được định nghĩa là nồng độ yếu tố dưới 15-20 U/dl, và những BN này tăng nguy cơ xuất huyết chu phẫu [9]. BN có nồng độ trong khoảng 65-80 U/dl được phân nhóm thiếu hụt một phần hay thiếu hụt nhẹ [9,4]. Một vài nghiên cứu đã xác nhận rằng 20-50% BN thiếu nhẹ có liên quan đến tăng chảy máu sau phẫu thuật [4]. Những người thiếu hụt nhẹ, aPTT thường là bình thường vì hầu hết các thuốc thử aPTT không nhạy để phát hiện. Xét nghiệm định lượng nồng độ yếu tố được dùng để chẩn đoán xác định thiếu hụt FXI. Thời gian chảy máu và thời gian thrombin thì bình thường [8]. Các phương pháp điều trị có sẵn cho BN bị thiếu hụt FXI nặng là huyết tương tươi đông lạnh và FXI cô đặc. FXI cô đặc hiện có sẵn chỉ một số nơi trên thế giới [7]. Ngoài ra, sự hiện diện của chất ức chế, đặc biệt ở những BN FXI <1% và trước đó tiếp xúc với huyết tương, FXI cô đặc, hoặc immunoglobulin, nên được đánh giá. Liều thấp của rFVIIa cùng với axit tranexamic có vẻ hứa hẹn trong điều trị BN chất ức chế [7].

TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam NVH, 47 tuổi, là công nhân xây dựng ở Long An. BN không có tiền căn: chảy máu kéo dài, chảy máu nhiều sau thương tích, chảy máu cam, chảy máu nặng phải nhập viện. Chưa ghi nhận tiền căn phẫu thuật. BN đã từng nhổ răng nhưng không ghi nhận biến chứng gì. Chưa từng mắc các bệnh lý nội khoa như bệnh thận mạn, bệnh lý tự miễn, bệnh lý gan trước đây. BN có hút thuốc lá khoảng 10 gói – năm, uống rượu lượng ít. Gia đình có 5 anh chị em - 2 nam và 3 nữ, có 2 người con gái chưa lập gia đình. Ngoại trừ anh trai, gia đình không ghi nhận có bệnh lý đông cầm máu trước đây. Anh trai ghi nhận có một đợt xuất huyết tiêu hóa năm 2017, được ghi nhận mắc bệnh lý máu khó đông, có thể tăng nguy cơ chảy máu sau phẫu thuật nhưng không mang theo giấy tờ chứng minh và cũng không đi kiểm tra thêm sau đó. Ngoại trừ lần đó, anh trai cũng không ghi nhận tiền căn chảy máu bất thường trước đây.

Cách nhập viện khoảng 15 giờ, BN té từ cầu thang cách mặt đất khoảng 2 mét lúc làm việc, không rõ cơ chế té, có ghi nhận chạm đầu vào nền. Sau té BN tỉnh, không mất ý thức, đau đầu âm ỉ, khắp đầu, không ghi nhận yếu liệt chi, nhập viện bệnh viện tỉnh Long An. Tại bệnh viện, BN nôn nhiều lần, ra thức ăn, không lẫn máu, cường độ đau đầu tăng thêm sau 5-6 giờ, đạt mức dữ dội và lơ mơ dần sau tai nạn 10 giờ. CT scan sọ não không tiêm thuốc cản quang ghi nhận: Nứt sọ thái dương phải, tụ máu ngoài màng cứng phải, tụ máu dưới màng cứng trái, xuất huyết dưới nhện không ghi nhận kích thước tổn thương, được giảm đau và chuyển bệnh viện Chợ Rẫy.

Tại khoa cấp cứu bệnh viện Chợ Rẫy ghi nhận: BN lơ mơ, Glasgow 12 điểm, sinh hiệu ổn, còn lại không ghi nhận bất thường cơ quan khác, dấu thần kinh định vị khó đánh giá vì tri giác. BN được kiểm tra lại CT scan sọ não và bộ xét nghiệm tiền phẫu (công thức máu, PT, aPTT, định lượng Fibrinogen và sinh hóa máu). Lúc này CT scan sọ não ghi nhận: Dập xuất huyết não trán- thái dương trái, tụ máu ngoài màng cứng trán – thái dương phải, xuất huyết liềm não và lều

tiểu não hai bên, não thất không bị chèn ép, đường giữa di lệch 5mm, nứt xương đá phải, thái dương phải (hình đính kèm). BN được chỉ định mổ cấp cứu và điều trị chống phù não với Mannitol. Các xét nghiệm lúc nhập viện như trong bảng. Sinh hóa máu trong giới hạn bình thường.

Xét nghiệm	Lúc NV	Sau PT 2 ngày
Hồng cầu	4,35 T/L	3,23 T/L
Hemoglobin	135 g/L	101 g/L
Hematocrit	40,7%	30,4%
MCV	93,6 fL	
MCH	31 pg	
Bạch cầu	16,7 G/L	12,54 G/L
Neutrophil	92,4%	86%
Lymphocyte	3%	6,8%
Tiểu cầu	206 G/L	150 G/L

Bảng 1: *Kết quả xét nghiệm lúc nhập viện*

Xét nghiệm	Lúc NV	Sau PT 2 ngày	Giá trị tham chiếu
PT	16,8 giây	17 giây	12-15 giây
INR	1,25	1,27	
Fibrinogen	2,57 g/L	5,95 g/L	
aPTT	**63,5 giây**	**45,3 giây**	26-37 giây
aPTT(R)	2.08	1,49	
aPTT lần 2	**73,7 giây**		
aPTT(R)	2,52		

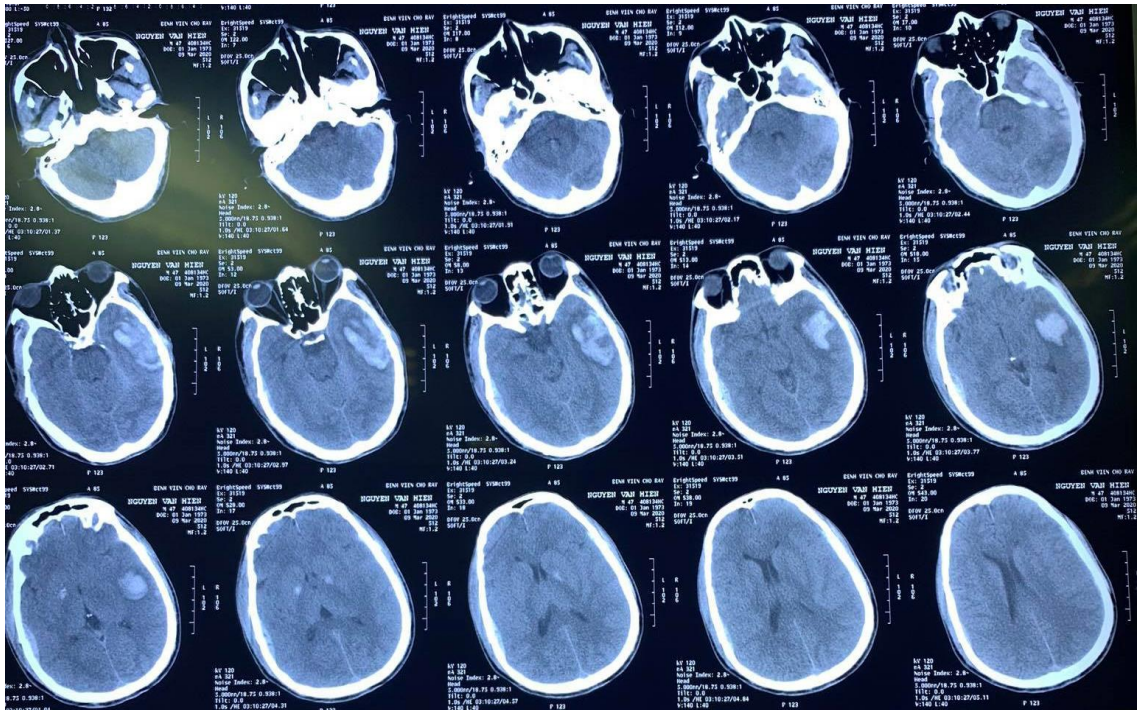
Vì kết quả aPTT kéo dài nên BN được hội chẩn bác sĩ huyết học tại phòng mổ, được kiểm tra lại xét nghiệm aPTT. Kết quả lần hai aPTT 73,7 giây và aPTT (R) 2,52. BN được truyền 4 khối huyết tương tươi đông lạnh trong thời gian mổ (tương đương 20 ml/kg) kèm theo đó là được làm thêm xét nghiệm chẩn đoán trước truyền.

Bảng 2: *Kết quả xét nghiệm chẩn đoán*

Xét nghiệm	Kết quả
aPTT hỗn hợp ủ 2 giờ	35,6 giây (rút ngắn về bình thường)
Hoạt độ yếu tố VIII	284,19%
Hoạt độ yếu tố IX	110,3%
Hoạt độ yếu tố XI	**3,9%**
Hoạt độ yếu tố XII	42%
Von Willebrand Antigen	205%

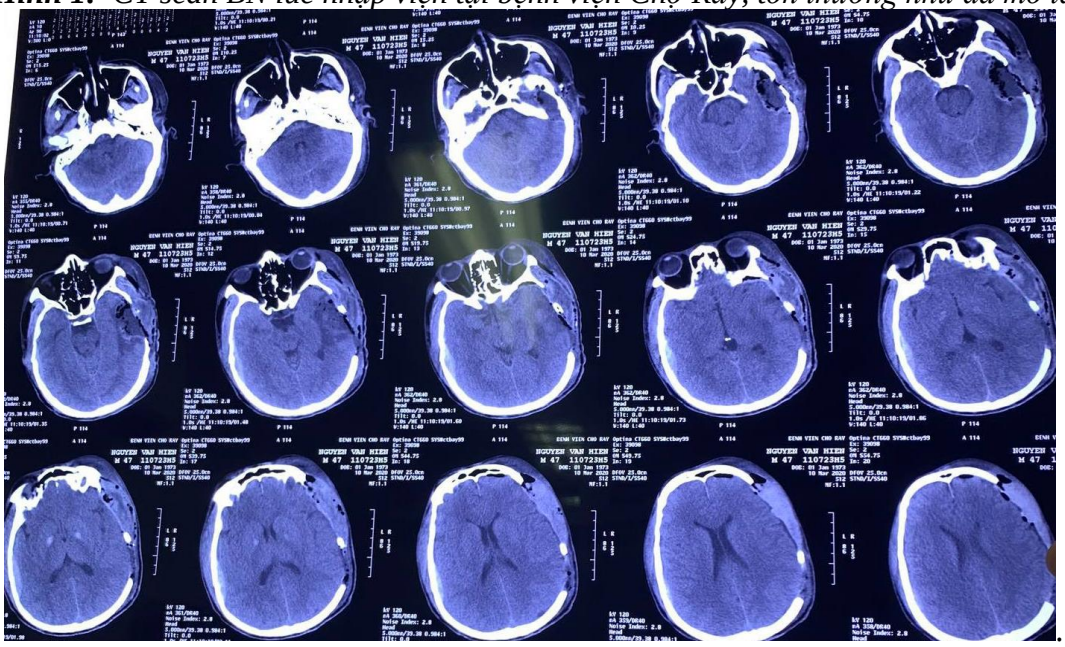
BN được gây mê nội khí quản, dùng acid tranexamic 500mg trong trong lúc mổ và tiến hành mở sọ lấy máu tụ và mô não bị dập, đặt dẫn lưu nội sọ, gởi nắp sọ tại ngân hàng mô để dùng trong thì đóng sọ. Ca phẫu thuật không ghi nhận tai biến hay chảy máu quá nhiều trong lúc mổ. Sau đó BN được chuyển khoa hậu phẫu theo dõi sau mổ, tiếp tục bổ sung acid tranexamic 250mg x 6 lần sau mổ và chuyển về khoa ngoại thần kinh tiếp tục theo dõi. Sau mổ, vết mổ khô, ống dẫn lưu nội sọ không chảy dịch, glasgow ghi nhận 12 điểm, sinh hiệu ổn. BN được điều trị giảm đau, chống phù nề, chống động kinh. 2 ngày sau phẫu thuật, BN tỉnh, glasgow 15 điểm, định hướng bản thân, không gian và thời gian tốt, trí nhớ chưa hồi phục hoàn toàn. Kết quả cận lâm sàng lúc này như trên bảng kết quả. Kết quả CT scan đánh giá sau phẫu thuật: khuyết sọ bán cầu trái, tụ khí máu kèm phù xung quanh vùng não thái dương trái, tụ máu ngoài màng cứng vùng thái dương phải, tụ dịch, máu dưới màng cứng bán cầu trái dọc liềm não (hình ảnh CT scan bên dưới). BN được theo dõi tiếp cho đến 7 ngày sau phẫu thuật, sau đó chuyển đến bệnh viện vệ tinh theo dõi tiếp. Tình trạng lâm sàng ổn định, vết mổ khô, trí nhớ chưa hồi phục hoàn toàn. BN được cắt chỉ vết thương, sau đó xuất viện và hẹn tái khám để mổ lắp nắp sọ khoảng 3 tháng sau phẫu thuật.

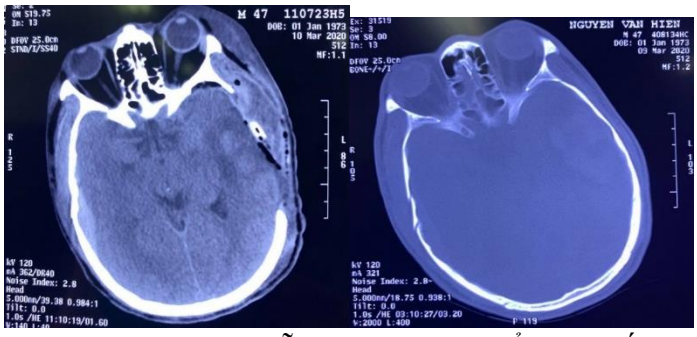
Về anh trai của BN, 55 tuổi, được xét nghiệm kiểm tra. Kết quả aPTT kéo dài 93,1 giây, aPTT (R) 3,16 và hoạt độ FXI là 2,3%. BN và anh trai được chúng tôi tư vấn về chẩn đoán thiếu hụt FXI di truyền và vấn đề xét nghiệm tầm soát bất thường về gen để chẩn đoán kiểu gen nhưng họ đều từ chối xét nghiệm vì lí do chi phí. Con gái của BN và của anh trai cũng được chúng tôi tư vấn về việc tầm soát bệnh nhưng do ảnh hưởng của dịch bệnh nCovid19 nên chưa đến cơ sở y tế để kiểm tra.





Hình 1: *CT scan BN lúc nhập viện tại bệnh viện Chợ Rẫy, tổn thương như đã mô tả*





Hình 2: *CT scan bệnh nhân sau phẫu thuật 2 ngày kiểm tra, kết quả như đã mô tả.*

IV. BÀN LUẬN

BN chúng tôi nhập viện do xuất huyết não muộn sau chấn thương và được làm xét nghiệm tầm soát đông máu trước phẫu thuật ghi nhận kéo dài aPTT hơn so với bình thường 63,5 giây so với khoảng bình thường tham chiếu là 26-37 giây, những xét nghiệm đông máu khác bình thường. Vì có thể gặp sai sót trong quá trình thao tác nên BN đã được đề nghị làm lại xét nghiệm aPTT một lần nữa để loại trừ sai sót cộng với tình huống lâm sàng này khai thác từ người thân

BN (vợ) không ghi nhận BN có tiền căn chảy máu kéo dài, chảy máu nặng phải nhập viện và cô ấy cũng phủ nhận về tiền căn xuất huyết trong gia đình anh ấy và cả những người con. Khi xét nghiệm lại aPTT cho kết quả là 73,7 giây. Sau lần này đã được xác nhận BN có bất thường về con đường đông máu nội sinh thật sự. Như chúng ta đã biết các xét nghiệm sàng lọc như thời gian prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa (aPTT) là bước đầu tiên trong việc đánh giá BN có lâm sàng và tiền căn gia đình có xuất huyết [8], chúng cũng được chọn lựa làm xét nghiệm đánh giá đông máu toàn bộ cơ bản trước BN cần phẫu thuật ở bệnh viện Chợ Rẫy. PT đánh giá con đường đông máu ngoại sinh, sự kéo dài của nó cho thấy sự thiếu hụt của yếu tố VII, aPTT phụ thuộc rất nhiều vào con đường đông máu nội sinh, do đó sự kéo dài của nó là biểu hiện cho sự thiếu hụt của các yếu tố VIII, IX, XI và XII [8]. Do đó khi aPTT kéo dài, theo tần suất xuất hiện của bệnh lý thiếu hụt yếu tố đông máu bị ảnh hưởng theo con đường nội sinh BN được định lượng các yếu tố. Còn lại trong rối loạn chảy máu hiếm gặp (RBDs) chiếm 3-5% BN rối loạn đông máu, bao gồm thiếu hụt yếu tố đông máu di truyền không phải hemophilia: yếu tố II (prothrombin), yếu tố V, yếu tố kết hợp V/VIII, yếu tố VII, yếu tố X, FXI, FXIII và fibrinogen. Hai nghiên cứu lớn đã được thực hiện bởi Liên đoàn Hemophilia Thế giới và Mạng lưới rối loạn chảy máu hiếm ở Châu Âu, cho thấy dữ liệu được thu thập bởi các cuộc khảo sát này cho thấy sự thiếu hụt yếu tố VII và FXI là yếu tố hiếm gặp phổ biến nhất thuộc RBDs, mỗi bệnh chiếm khoảng một phần ba tổng số RBDs [7].

Kết quả cho thấy BN không thiếu hụt yếu tố VIII, IX và XII trong đó nồng độ yếu tố VIII tăng cao có thể do stress cấp thời. Và hoạt độ FXI của BN thấp hơn mức bình thường, kết quả ghi nhận 3,9%. Bên cạnh đó xét nghiệm aPTT hỗn hợp ủ 2 giờ cũng được thực hiện vì chúng tôi không ghi nhận được tiền sử chảy máu của BN và gia đình ngay lúc đó, chúng tôi tin rằng BN có thể có một rối loạn đông máu mắc phải ví dụ như hiện diện chất ức chế yếu tố đông máu lưu hành. Xét nghiệm bắt buộc phải được ủ 2 giờ ở nhiệt độ 37^{o}C để đủ thời gian loại trừ các chất ức chế có tác dụng chậm trọng một số trường hợp [10], kết quả rút ngắn aPTT về trong giới hạn bình thường 35,6 giây. Kết quả này cũng giúp loại trừ hiện diện chất ức chế yếu tố đông máu và giúp chẩn đoán BN có thiếu hụt thật sự. Vậy chúng ta chẩn đoán được nguyên nhân gây kéo dài aPTT là do thiếu hụt yếu tố đông máu XI, cũng có thể góp phần làm nặng thêm tình trạng xuất huyết nội sọ của BN do biểu hiện chảy máu của BN là chảy máu muộn sau chấn thương.

Tình huống BN đang cần phẫu thuật cấp cứu nên điều trị cần đặt ra lúc này. Điều trị sử dụng huyết tương tươi đông lạnh khi chưa có chẩn đoán xác định thiếu hụt chính xác yếu yố đông máu nào trong tình huống cấp cứu. Điều trị bổ sung FXI thiếu hụt nhưng cũng sẽ làm tăng nồng độ yếu tố đông máu khác. Bên cạnh đó có thể lựa chọn chế phẩm FXI đậm đặc khi biết rõ chính xác yếu tố thiếu hụt, nhưng thật không may chúng không có tại bệnh viện Chợ Rẫy. BN được lựa chọn truyền huyết tương tươi đông lạnh theo liều 15-20ml/kg (chứa FXI có thời gian bán hủy khoảng 50 giờ) với mong muốn nâng được nồng độ FXI lên khoảng 15-20% [7]. Về việc điều trị chúng ta cũng cần lưu ý một vài điểm. FXI đậm đặc hiện có sẵn chỉ một số nơi trên thế giới**,** có liên quan đến huyết khối ngay cả sau khi thêm heparin vào

antithrombin trong sản phẩm. Do đó, nên theo dõi BN cho các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm đông máu, đặc biệt ở BN cao tuổi, người mắc bệnh tim mạch và ở những người vừa phẫu thuật với nguy cơ huyết khối, đặc biệt là khi xem xét dùng FXI đậm đặc hoặc rFVIIa. Liên quan đến huyết khối tĩnh mạch, đã có báo cáo rằng có BN thuyên tắc phổi đã phát triển sau khi truyền FXI đậm đặc và một BN phát triển huyết khối ở tĩnh mạch chủ dưới sau khi nhiễm cryptococcal. Ngược lại, thiếu hụt yếu tố nghiêm trọng XI đã được chứng minh là có thể bảo vệ chống lại đột quỵ do thiếu máu cục bộ [8]. BN chỉ được bổ sung huyết tương tươi đông lạnh một lần duy nhất lúc mổ, vì thời gian bán hủy của FXI 50 giờ, sau mổ 2 ngày BN được kiểm tra lại aPTT chỉ còn kéo dài ít so với chứng, cộng với tình trạng lâm sàng không nghĩ xuất huyết thêm nên BN chỉ được theo dõi và xuất viện.

Ngoài ra, sự hiện diện của chất ức chế đặc biệt ở những BN FXI <1% và trước đó tiếp xúc với huyết tương, FXI đậm đặc, hoặc immunoglobulin, nên được đánh giá. Các chất ức chế mắc phải có tác dụng trung hòa hoạt động của FXI đã được mô tả ở những BN thiếu FXI nặng và nồng độ cơ bản dưới 1% [7]. Liều thấp của rFVIIa cùng với axit tranexamic có vẻ hứa hẹn trong điều trị BN chất ức chế [8]. Hơn nữa cũng có bằng chứng sử dụng PCCs và rFVIIa đã thành công cho phẫu thuật lớn, và một nghiên cứu trong ống nghiệm cho thấy rằng bất thường trong sự tạo thrombin trong huyết tương của BN có chất ức chế đã được điều chỉnh bằng cách thêm một lượng vừa phải rFVIIa [7]. Chúng ta cần lưu ý về việc tầm soát sự hiện diện của chất ức chế trong lần nhập viện sau của BN để định hướng cho điều trị.

Về mặt lâu dài của BN, chúng ta cần tìm hiểu rõ về kiểu gen của BN và anh trai để tìm kiếm sự liên quan giữa đặc điểm kiểu gen và tỉ lệ xuất huyết do chúng ta đã biết hoạt độ FXI không liên quan đến xu hướng xuất huyết [3]. Bệnh di truyền trên nhiễm sắc thể thường, nên có thể xảy ra ở cả nam và nữ. FXI là protein được mã hóa bởi gen FXI bao gồm 15 exon kéo dài một đoạn dài 23kb nằm trên nhiễm sắc thể số 4 (4q34-35) [1,7], cũng nằm chung nhiễm sắc thể với gen fibrinogen [7]. Có khoảng 253 đột biến đã được mô tả trong y văn [11]. Sự thiếu hụt FXI đã được báo cáo là kết quả của ba loại đột biến chính: Đột biến loại I là kết quả của gián đoạn việc nối gen; đột biến loại II là kết quả của việc dừng sớm phiên mã do tạo ra codon kết thúc và tạo ra protein không chức năng; và đột biến loại III do sự thay thế axit amin và tạo ra một protein rối loạn chức năng. BN mang đột biến loại II có xu hướng chảy máu lớn nhất. Đột biến loại II và III là phổ biến nhất ở người Do Thái Ashkenazi. Các loại đột biến loại II cũng phổ biến ở người Do Thái ở Iraq, nhóm người có thể đại diện cho gen Do Thái cổ đại [8].

Về sau, khi các thủ thuật được lên kế hoạch tại các mô hoạt động tiêu sợi huyết mạnh, có liên quan đến nguy cơ chảy máu cao hơn so với các vị trí không có hoạt động tiêu sợi huyết, việc sử dụng thuốc chống tiêu sợi huyết đơn độc hoặc kết hợp với các phương pháp điều trị khác được khuyến khích. BN được thực hiện nhổ răng không cần điều trị thay thế và cũng không cần điều trị thay thế huyết tương trong hoặc sau khi chuyển dạ trừ khi xảy ra chảy máu quá nhiều.

V. KẾT LUẬN

Bệnh thiếu hụt yếu tố đông máu XI là một trong hai mặt bệnh thường gặp nhất trong

nhóm bệnh lý chảy máu di truyền hiếm gặp sau khi đã loại trừ hemophilia. Chúng di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, đặc biệt hoạt độ FXI không tương quan tới nguy cơ chảy máu. Hơn nữa điều trị hiện tại tại Việt Nam chỉ thay thế bằng huyết tương tươi đông lạnh vì chưa có chế phẩm FXI đậm đặc. Và cũng cần lưu ý tần suất xuất hiện chất ức chế sau khi điều trị thay thế lần đầu. Chúng tôi báo cáo một tình huống thiếu hụt FXI do di truyền được điều trị bệnh viện Chợ Rẫy. Trường hợp này cũng nhấn mạnh cách tiếp cận một bệnh nhân có xét nghiệm aPTT kéo dài đơn độc, và aPTT hỗn hợp ủ rút ngắn nên được định lượng yếu tố VIII, IX, XI để tránh bỏ sót bất thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Huỳnh Nghĩa,** Bệnh đông máu huyết tương. Bài giảng huyết học lâm sàng. Nhà xuất bản Y học, 2015: 125-167.
2. **Trần Văn Bình,** Rối loạn đông máu huyết tương di truyền. Bệnh lý huyết học lâm sàng và điều trị. Nhà xuất bản Y học, 2016: 26-31.
3. **Asselta R, Paraboschi EM, Rimoldi V, Menegatti M, Peyvandi F, Salomon O, Duga S.** Exploring the global landscape of genetic variation in coagulation factor XI deficiency. Blood. 2017;130(4):e1-e6.
4. **Bolton-Magga PH.** Factor XI deficiency and its management. Haemophilia 2000; 6:100–109.
5. **Colucci M, Incampo F, Cannavo A, Menegatti M, Siboni SM, Zaccaria F, Semeraro N, et al.** Reduced fibrinolytic resistance in patients with factor XI deficiency. Evidence of a thrombin-independent impairment of the thrombinactivatable fibrinolysis inhibitor pathway. J Thromb Haemost. 2016;14(8):1603-1614
6. **Douthett SM, Fallat L.** Severe Ankle Arthritis After Multiple emarthrosis Secondary to Factor XI Deficiency: A Case Report. J Foot Ankle Surg. 2018;57(6):1242-1245.
7. **Flora Peyvandi and Marzia Menegatti*.** Inherited deficiencies of coagulation factors II, V, V+VIII, VII, X, XI, and XIII. Williams Hematology 9th Edition. McGraw-Hill Education, 2015: 2133-2150
8. **Jerry s. Powell, george M. Rodgers.** Inherited CoagulatIon Disorders. Wintrobe's Clinical Hematology 13th Edition, 2013: 1144-1187
9. **Keeling D, Tait C, Makris M.** Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Haemophilia 2008; 14:671–684.
10. **Kershaw G, Favaloro EJ.** Laboratory identification of factor inhibitors: an update. Pathology 2012; 44: 293–302
11. **Rimoldi V, Paraboschi EM, Menegatti M, Peyvandi F, Salomon O, Duga S, Asselta R.** Molecular investigation of 41 patients affected by coagulation factor XI deficiency. Haemophilia. 2018;24(2):e50-e55
12. **Shao Y, Cao Y, Lu Y, Dai J, Ding Q, Wang X, Xi X, et al.** Clinical manifestations and mutation spectrum of 57 subjects with congenital factor XI deficiency in China. Blood Cells Mol Dis. 2016;58:29-34.
13. **Wheeler AP, Gailani D.** Why factor XI deficiency is a clinical concern. Expert Rev Hematol. 2016;9(7):629- 637.

BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG TĂNG ĐÔNG Ở BỆNH NHÂN ĐA U TỦY XƯƠNG MỚI CHẨN ĐOÁN TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2019 – 2020

Đào Thị Thiết*, Trần Thị Kiều My, Vũ Đức Bình*, Nguyễn Thị Thảo**, Nguyễn Mạnh Linh*, Đinh Thị Kim Liên*, Phạm Thị Dương***

TÓM TẮT[11]

Mục tiêu: Bước đầu đánh giá tình trạng tăng đông ở bệnh nhân đa u tủy xương mới chẩn đoán.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả 72 bệnh nhân đa u tủy xương mới tại Viện Huyết học Truyền máu TW giai đoạn 2019 – 2020.

Kết quả: Hầu hết bệnh nhân có tăng nồng độ yếu tố VIII, von Willebrand, Ddimer với tỷ lệ lần lượt là 76,4%, 75%, 84,7%. Nồng độ tăng cao so với giá trị so sánh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nồng độ yếu tố VIII, von Willebrand và Ddimer tăng cùng với giai đoạn ISS, cao nhất ở ISS-III. Tỷ lệ bệnh nhân giảm protein S, C, Antithrombin gặp nhiều nhất ở nhóm ISS-III, không gặp ở nhóm ISSI. Tỷ lệ huyết khối trong nhóm nghiên cứu là 5,5%, đều ở giai đoạn ISS-III và có tình trạng tăng đông ở thời điểm chẩn đoán.

Kết luận: Bệnh nhân đa u tủy xương mới chẩn đoán có tình trạng tăng đông liên quan đến tăng nồng độ yếu tố đông máu và giảm nồng độ các chất tiêu sợi huyết, điều này góp phần làm tăng nguy cơ huyết khối cho bệnh nhân.

Từ khóa: Tăng đông, đa u tủy xương

**Viện Huyết học Truyền máu TW,*
*** Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Thiết
Email: daothiet.nihbt@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 24/9/2020
Ngày duyệt bài: 15/10/2020

SUMMARY

EVALUTATION OF HYPERCOAGULABLE STATE IN NEWLY DIAGNOSED MUTIPLE MYELOMA IN NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANFUSION

Objective: To evaluate the hypercoagulable state in patients with newly diagnosed mutiple myeloma (MM).

Patients and methods: This prospective study included 72 patients with mutiple myeloma in NIHBT.

Results: The rates of MM patients with an increased factor VIII, von Willebrand factor, and Ddimer were 76.4%, 75%, 84.7%, respectively. Factor VIII, von Willebrand factor and Ddimer levels were significantly higher compared to cut-off levels. When staged arcording to ISS criteria, the differences in Factor VIII, von Willebrand factor and Ddimer levels were observed, with the highest in ISS stage III. Most patients with low level protein S, C, antithrombin were observed in ISS stage III. Thromboembolic complications were observed in 4 patients (5.5%) in stage III.

Conclusions: Our study indicates that prothombotic abnormalities occur in patients with mutiple myeloma, which may contributed to the increase in the risk of thrombosis.

Key words: hypercoagulable state, mutiple myeloma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhân đa u tủy xương có nguy cơ huyết khối cao, đặc biệt khi bệnh nhân được điều trị bằng đa hóa trị liệu kết hợp với các thuốc điều biến miễn dịch và đã có hướng dẫn trong điều trị dự phòng huyết khối ở bệnh nhân đa u tủy xương [1]. Có một số cơ chế dẫn đến tăng nguy cơ huyết khối như tăng độ quánh của máu, tăng nồng độ các yếu tố đông máu trong đó đề cập đến sự tăng nồng độ yếu tố VIII, von Willebrand, giảm các chất kháng đông sinh lý, ức chế quá trình tiêu sợi huyết [1]. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về tình trạng tăng đông ở nhóm bệnh nhân này, tuy nhiên ở Việt Nam mới chỉ có những nghiên cứu về những chỉ số đông máu cơ bản. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này bước đầu khảo sát tình trạng tăng đông ở bệnh nhân đa u tủy xương mới chẩn đoán, để có cái nhìn đầy đủ và khoa học về nguy cơ huyết khối ở nhóm bệnh nhân này[1] [2].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: 72 bệnh nhân đa u tủy xương mới chẩn đoán tại viện Huyết học Truyền máu TW giai đoạn 2019 – 2020.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân mới chẩn đoán đa u tủy xương, chưa điều trị hóa chất, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Thu thập các thông tin như tuổi, giới, thể bệnh, giai đoạn bệnh, huyết khối.

Bệnh nhân được chỉ định làm các xét nghiệm đông máu cơ bản như Fibrinogen, Ddimer, yếu tố đông máu VIII, kháng nguyên và hoạt tính yếu tố von Willebrand, chất kháng đông sinh lý protein S, C, antithrombin được thực hiện trên hệ thống máy ACL TOP.

Một số tiêu chuẩn áp dụng [3]

Phân loại giai đoạn bệnh theo ISS.

Tăng Ddimer khi nồng độ ≥ 500 ng/ml FEU.

Tăng nồng độ yếu tố VIII khi nồng độ ≥ 150 %.

Tăng nồng độ hoạt tính yếu tố yếu tố von Willebrand khi nồng độ > 126% với nhóm O và 163% với nhóm khác nhóm O.

Tăng nồng độ kháng nguyên yếu tố yếu tố von Willebrand khi nồng độ >141% với nhóm O và 176% với nhóm khác nhóm O.

Protein S giảm khi nồng độ <57%.

Hoạt tính Protein C giảm khi nồng độ <70%.

Hoạt tính antithrombin giảm khi nồng độ < 83%.

2.3 Phương pháp xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (n=72)

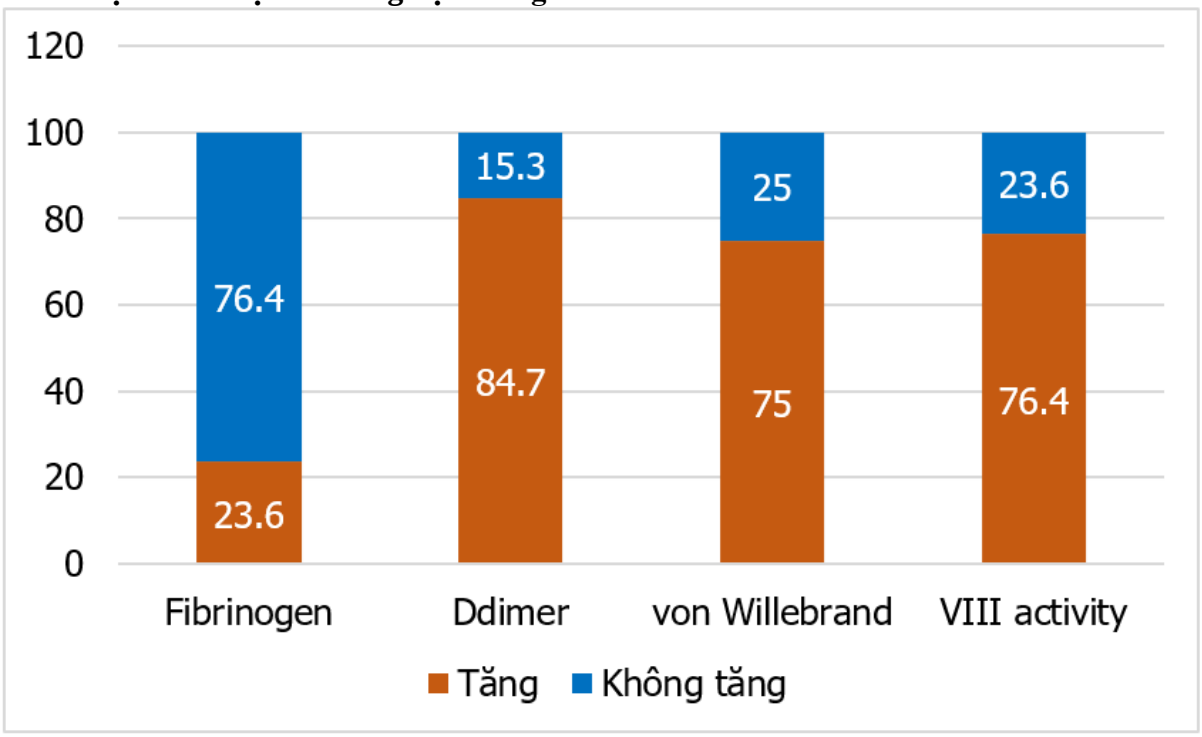
Đặc điểm	n, %
Số lượng bệnh nhân	72
Tỷ lệ nam/nữ	32/40
Tuổi trung bình	63,5 (29 – 87)
Nhóm máu	

Nhóm O Nhóm A, AB, B	26 (36,1%) 46 (63,9%)
Huyết khối	4 (5,5%)
Giai đoạn bệnh ISS I ISS II ISS III	 5 (6,9%) 17 (23,6 %) 50 (69,4%)
Thể bệnh Đa u tủy xương IgG Đa u tủy xương IgA Đa u tủy xương chuỗi nhẹ	 43 (59,7 %) 19 (26,4 %) 10 (13,9%)

Nhận xét: Số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 72 với tỷ lệ nam/nữ là 0,8. Chủ yếu bệnh nhân trong giai đoạn ISS III, bệnh nhân đa u tủy xương IgG chiếm tỷ lệ cao nhất.

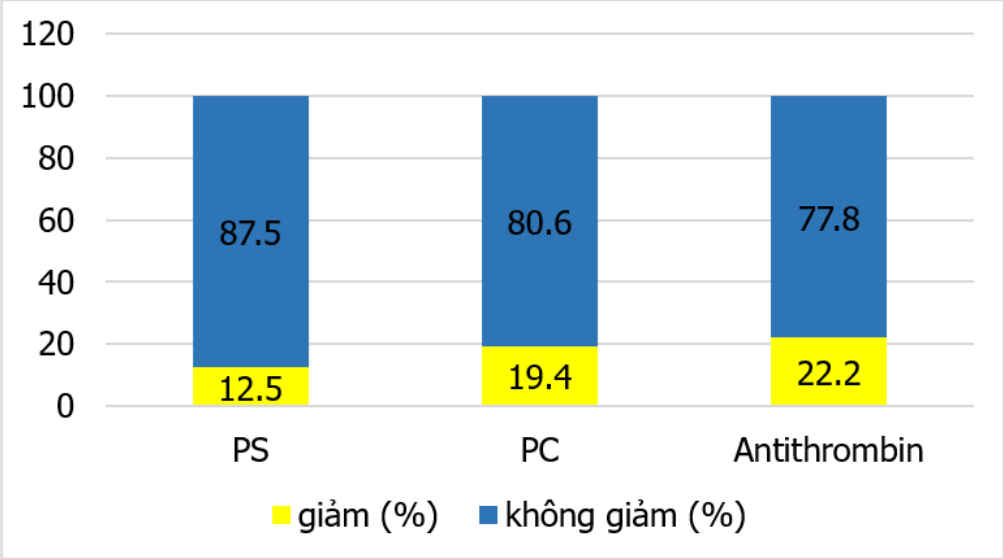
Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là 63,5 tuổi. Ghi nhận 4 trường hợp (5,5%) bệnh nhân có huyết khối.

3.2 Đặc điểm một số xét nghiệm đông máu



Biểu đồ 1: Tỷ lệ bệnh nhân tăng nồng độ VIII, vWF, Firbrinogen và D-dimer

Nhận xét: Bệnh nhân tăng nồng độ VIII, vWF và D-dimer chiếm tỷ lệ cao trong nhóm nghiên cứu, lần lượt là 76,4%, 75% và 84,7%. 23,6% có tăng nồng độ fibrinogen.



Biểu đồ 2: Tỷ lệ bệnh nhân giảm nồng độ PS, PC, antithrombin

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân giảm nồng độ PS, PC, antithrombin trong nhóm nghiên cứu lần lượt là 12,5%, 19,4% và 22,2%.

Bảng 2: Nồng độ một số chỉ số đông máu (n=72)

Chỉ số	Nồng độ trung bình	Giá trị so sánh	p
Fibrinogen g/l	3,3 ± 0,85	4	
VIII (%)	225 ±101	150	0,00
von Willebrand Ag (%) Nhóm O Ngoài nhóm O	 227,6 ± 123 224,4 ± 87,5	 141 176	 0,001 0,001
von Willebrand Act (%) Nhóm O Ngoài nhóm O	 179,2 ± 90,4 174,3 ± 55,6	 126 163	 0,006 0,174
D-dimer (ng/ml)	1918 ± 1893	500	0,00
Protein S (%)	84 ± 26,7	57	
Protein C (%)	106 ± 35,6	70	
Antithrombin (%)	102,9 ± 24,7	83	

Nhận xét: Nồng độ D-dimer, VIII, von Willebrand trung bình đều tăng so với giá trị so sánh, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3. Phân bố tỷ lệ giảm nồng độ chất kháng đông sinh lý theo giai đoạn (n = 72)

Giai đoạn / Chỉ số	ISSI (n= 5)	ISS II (n= 17)	ISS III (n= 50)	Tổng
Giảm PS	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)	9 (100%)
Giảm PC	0 (0%)	4 (28,6%)	10 (71,4%)	14 (100%)
Giảm AT	0 (0%)	3 (18,8)	13 (81,3%)	16 (100%)

Nhận xét: Không có bệnh nhân nào ở giai đoạn ISS-I có giảm PS, PC, antithrombin. Bệnh nhân giảm PS, PC, antithrombin phân bố chủ yếu ở nhóm ISS-III.

Bảng 4. Nồng độ một số chỉ số đông máu theo giai đoạn bệnh (n=72)

Giai đoạn / Chỉ số	ISS-I (n=5)	ISS-II (n=17)	ISS-III (n=50)	p
Fibrinogen g/l	3,2 ± 0,37	3,31 ± 0,87	3,48 ± 0,89	p>0,05
VIII (%)	170 ± 60,6	200,6 ± 95,3	238,7 ± 104,5	p>0,05
von Willebrand Ag (%)	165,3 ± 86,8	219,5 ± 136,3	233,6 ± 87,2	p>0,05
von Willebrand Act (%)	146,5 ± 49,5	175,1 ± 89,7	176 ± 69,6	p>0,05
D-dimer (ng/ml)	579 ± 293	1680 ± 1561	2132,5 ± 2035	p(1)(3)<0,05
Protein S (%)	86,4 ± 12	82,7 ± 21,4	85,5 ± 29,4	p>0,05
Protein C (%)	140 ± 21,5	99 ± 33,2	105 ± 36	p(1)(3)<0,05 p(1)(2)<0,05
Antithrombin (%)	119 ± 14,1	99 ± 20,6	102 ± 26,4	p>0,05

Nhận xét: Nồng độ yếu tố VIII, von Willebrand Act, von Willebrand kháng nguyên và fibrinogen thấp nhất ở giai đoạn ISSI và cao nhất ở giai đoạn ISS-III, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Nồng độ Ddimer cũng tăng dần theo giai đoạn bệnh, cao nhất ISS-III, thấp nhất ở ISS-I, sự khác biệt có ý nghĩa thông kê p < 0,05.

Một số chất kháng đông sinh lý như protein S, C, Antithrombin đều cao nhất ở giai đoạn ISS1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nồng độ PC ở các giai đoạn bệnh.

Bảng 5. Nồng độ một số chỉ số đông máu theo thể bệnh (n=72)

Thể bệnh / Chỉ số	IgA (n=19)	IgG (n=43)	Chuỗi nhẹ (n=10)	p
Fibrinogen g/l	2,57 ± 0,58	3,54 ± 0,8	4 ± 0,37	p<0,05
VIII (%)	174 ± 89,5	230,3 ± 94,9	298,9 ± 106,6	p<0,05
von Willebrand Ag (%)	178,6 ± 48,4	230,5 ± 103	293,4 ± 127	p<0,05
von Willebrand Act (%)	143,5 ± 32	189,2 ± 80	181 ± 53,3	p>0,05
D-dimer (ng/ml)	1104,9 ± 1499	2135 ± 1750	2528 ± 1893	p>0,05
Protein S (%)	84 ± 23,8	79,5 ± 23,8	107 ± 33,5	p<0,05
Protein C (%)	83,6 ± 29	109,5 ± 30,6	134 ± 42,7	p<0,05
Antithrombin (%)	87,8 ± 19,6	104 ± 21,8	124,4 ± 28,8	p<0,05

Nhận xét: Nồng độ của yếu tố đông máu và chất kháng đông sinh lý cao nhất ở nhóm bệnh nhân đa u tủy xương chuỗi nhẹ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.3 Đặc điểm của ca bệnh có huyết khối

Bảng 6: Đặc điểm của ca bệnh có huyết khối (n = 4)

Bệnh nhân	ISS	Vị trí HK	Thời điểm xuất hiện	Ddimer (ng/ml)	VIII (%)	vWF Ag/Act (%)	PS/PC/AT (%)
Nam, 61 tuổi	III	TM đùi chung	Mới chẩn đoán	5510	485	500/430	58/199/119
Nữ, 72 tuổi	III	Nhồi máu não	Sau 2 đợt VTD	175	208	162/151	97/108/115
Nam, 70 tuổi	III	TM đùi chung	Sau 2 đợt VTD	871	159,6	262/196	46/109/76
Nữ, 58 tuổi	III	TM chi dưới	Sau 2 đợt VTD	3527	188	252/294	73/85/92

Nhận xét: Có 4 bệnh nhân xuất hiện huyết khối đều ở giai đoạn ISS-III trong đó 1 bệnh nhân có huyết khối ở thời điểm mới chẩn đoán, 3 bệnh nhân còn lại xuất hiện huyết khối trong quá trình điều trị hóa chất. Ở thời điểm chẩn đoán, các bệnh nhân đều có tăng nồng độ yếu tố VIII và von Willebrand, 1 trường hợp có giảm đồng thời cả protein S và C.

IV. BÀN LUẬN

Huyết khối trong đa u tủy xương là hậu quả của sự kết hợp các yếu tố nguy cơ về lâm sàng, sự thay đổi cân bằng đông máu liên quan đến bệnh lý cũng như các hóa chất như dexamethason, các thuốc điều hòa miễn dịch sử dụng trong điều trị. Bản thân bệnh lý đa u tủy xương đã là yếu tố nguy cơ của huyết khối với sự tăng độ quánh máu do tăng các M- protein đồng thời là sự thay đổi các nồng độ các yếu tố đông máu liên quan đến cả giai đoạn cầm máu kỳ đầu và giai đoạn đông máu huyết tương trong đó đề cập nhiều đến vai trò của yếu tố VIII và von Willebrand. Hiện tượng giảm nồng độ các chất kháng đông sinh lý cũng như gia tăng của các chất ức chế tiêu sợi huyết PAI-1, rối loạn chức năng fibrinogen cũng được đề cập đến trong đa u tủy xương[2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình trong nhóm bệnh nhân là 63,5 tuổi, đây là độ tuổi có nguy cơ huyết khối cao hơn nhóm dưới 60 tuổi. Khi phân loại giai đoạn bệnh theo phân loại ISS, hầu hết bệnh nhân ở giai đoạn ISS-III (69,4%). So sánh với một số tác giả Auwedar (2007), tỷ lệ bệnh nhân ISS3 chiếm tỷ lệ thấp nhất (13%) [4]. Điều này có thể được giải thích do đa số bệnh nhân tại Việt Nam thường được chẩn đoán khi đã có triệu chứng tổn thương cơ quan do sự rối loạn tăng sinh tương bào (CRAB) như thiếu máu, suy thận, tổn thương xương.

D-dimer là sản phẩm của sự thoái giáng fibrin dưới tác dụng của plasmin. Trong các bệnh lý tạo máu ác tính cũng như các bệnh lý ung thư nói chung, D-dimer thường tăng do nhiều cơ chế khác nhau liên quan đến sự bộc lộ yếu tố tổ chức, hoạt hóa quá trình đông máu. Trong một số nghiên cứu, nồng độ D-dimer là một trong những yếu tố liên quan đến tiên lượng của bệnh nhân ung thư [7]. Sự tăng D-dimer là bằng chứng của sự tăng fibrin, tuy nhiên chỉ số này có thể tăng trong nhiều trường hợp như viêm, có thai nên giá trị chủ yếu của D-dimer được sử dụng trong

chẩn đoán loại trừ huyết khối. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết các bệnh nhân đa u tủy xương (84,7%) có tăng D-dimer (Biểu đồ 1), với nồng độ trung bình 1918 ± 1893 ng/ml, nồng độ này có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với ngưỡng cut off 500 ng/ml FEU (bảng 2). Khi phân tích nồng độ D-dimer theo giai đoạn bệnh, chúng tôi nhận thấy nồng độ D-dimer tăng theo giai đoạn bệnh, cao nhất ở ISS3 và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa D-dimer ở ISS1 và ISS3 (bảng 3). Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của một số tác giả như nghiên cứu của Gogia nồng độ trung bình D-dimer là 2448 ± 2566 ng/ml, tỷ lệ bệnh nhân có tăng D-dimer là 79% [5]. Nghiên cứu của Elice 2006 khi nghiên cứu trên 78 bệnh nhân đa u tủy xương mới chẩn đoán, tỷ lệ bệnh nhân có tăng D-dimer là 63% [6]. Mặc dù không phải trường hợp nào có D-dimer cao cũng tạo thành huyết khối, nhưng D-dimer cũng là một chỉ số phản ánh sự hoạt hóa đông máu và cũng có ý nghĩa nhất định trong tiên lượng ở bệnh nhân đa u tủy xương, vì vậy xét nghiệm này nên được thực hiện ở bệnh nhân đa u tủy xương.

Trong đa u tủy xương có sự tăng nồng độ các yếu tố đông máu, điều này dẫn đến tăng nguy cơ hình thành huyết khối. Yếu tố đông máu tăng cao là một yếu tố nguy cơ huyết khối, trong đó tăng yếu tố VIII và von Willebrand là yếu tố nguy cơ cao nhất theo nghiên cứu của Rietveld khi nghiên cứu trên 2377 bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch với nhóm chứng là 2940 người khỏe mạnh [8]. Nồng độ yếu tố VIII > 150% có nguy cơ huyết khối cao gấp 4,8 lần so với nhóm bệnh nhân có nồng độ VIII <100% [9]. Yếu tố VIII tăng lên 10UI/dl (10%) thì nguy cơ huyết khối tĩnh mạch cũng tăng thêm 10% và nguy cơ huyết khối tái diễn là 24%. Trong đa u tủy xương, cũng có sự ức chế hệ thống tiêu sợi huyết với sự tăng nồng độ PAI-1 và sự tăng M-protein có thể dẫn tới sự rối loạn trùng hợp fibrinogen, làm cho fibrin có thể kháng với các chất gây tiêu sợi huyết [1].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát một số yếu tố đông máu như VIII, von Willebrand và fibrinogen. Hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có tăng nồng độ yếu tố VIII (76,4%), von Willebrand (75%) và 23,6% bệnh nhân có tăng fibrinogen (Biểu đồ 1). Nồng độ trung bình yếu tố VIII, kháng nguyên von Willebrand, hoạt tính von Willebrand của nhóm nghiên cứu lần lượt là 225 ± 101%, 225 ± 100,9%, 176 ± 69,6%, nồng độ này đều tăng so với giá trị so sánh là giới hạn trên của người bình thường và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Chúng tôi cũng nhận thấy nồng độ các yếu tố này tăng theo giai đoạn của bệnh, nồng độ cao nhất ở ISS-III, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của Auwedar (2007) khi nghiên cứu trên 125 bệnh nhân đa u tủy xương mới chẩn đoán [3]. Sự tăng nồng độ các yếu tố đông máu trong đa u tủy xương có thể do sự tăng sinh mạch ở tổ chức đệm, mà như chúng ta đã biết, von Willebrand được tổng hợp chủ yếu ở tế bào nội mạc, dẫn đến sự tăng nồng độ của vWF. Đồng thời trong đa u tủy xương cũng có gia tăng của các interleukin trong đó đặc biệt đề cập đến vai trò của IL6 với khả năng hoạt hóa gen tổng hợp yếu tố VIII, đồng thời hoạt hóa phân tử

von Willebrand cũng như ức chế sự phân cắt của vWF, điều này dẫn đến tăng nồng độ vWF trong huyết tương và tế bào nội mạc[1].

Chúng tôi cũng quan sát thấy nồng độ yếu tố đông máu tăng cao nhất ở nhóm bệnh nhân đa u tủy xương chuỗi nhẹ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, để đưa ra những kết luận về yếu tố nguy cơ huyết khối theo thể bệnh cần có nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn hơn cũng như theo dõi bệnh nhân trong thời gian dài.

Protein S, protein C và antithrombin là các chất chống đông máu sinh lý, nếu giảm các chất này có thể làm gia tăng nguy cơ huyết khối. Đánh giá nồng độ các chất này thường được thực hiện để đánh giá nguy cơ huyết khối cũng như tìm nguyên nhân ở các bệnh nhân xuất hiện huyết khối. Trong đa u tủy xương, có sự giảm nồng độ các chất chống đông sinh lý này và sự giảm nồng độ các chất này song hành với giai đoạn của bệnh [1].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có giảm PS, PC, AT lần lượt là 12,5%, 19,4% và 22,2% (Biểu đồ 2). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của Elice khi nghiên cứu trên 78 bệnh nhân đa u tủy xương mới [6]. Một số chất kháng đông sinh lý như protein S, C, antithrombin đều cao nhất ở giai đoạn ISS-I trong đó nồng độ PC ở các giai đoạn bệnh có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 3). Và khi quan sát sự phân bố của các bệnh nhân có giảm nồng độ các chất kháng đông sinh lý, tỷ lệ phân bố cao nhất ở nhóm ISS-III, và đặc biệt ở giai đoạn ISS-I không gặp bệnh nhân nào có giảm PS, PC, AT. Sự giảm nồng độ các chất kháng đông sinh lý song hành với giai đoạn bệnh cũng được công bố trong nghiên cứu của tác giả Auwerda [3].

Như vậy, cùng với sự giảm nồng độ các chất chống đông sinh lý và gia tăng nồng độ yếu tố đông máu làm sự cân bằng quá trình đông máu nghiêng về phía tăng đông huyết khối [1],[2]. Ở giai đoạn càng muộn, nguy cơ này các cao, đồng thời tình trạng tăng đông ở thời điểm mới chẩn đoán cùng với tác động của hóa chất như dexamethason, thalidomide trong hóa trị liệu làm tăng nguy cơ huyết khối cho bệnh nhân, chính vì vậy cần đánh giá tổng thể để có điều trị dự phòng huyết khối hợp lý cho bệnh nhân [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có ghi nhận 4 bệnh nhân có huyết khối (5,5%) trong đó có 1 bệnh nhân xuất hiện huyết khối tĩnh mạch đùi chung ở thời điểm mới chẩn đoán, 3 bệnh nhân còn lại đều xuất hiện huyết khối sau 2 đợt điều trị đầu tiên. Tất cả các bệnh nhân đều ở giai đoạn ISS-III và nồng độ VIII, von Willebrand đều tăng ở thời điểm chẩn đoán, có 1 bệnh nhân có giảm đông thời cả protein S và antithrombin (bảng 6).

V. KẾT LUẬN

Khi nghiên cứu trên 72 bệnh nhân đa u tủy xương mới chẩn đoán chúng tôi rút ra kết luận như sau:

Nồng độ yếu tố đông máu VIII, von Willebrand, Ddimer tăng cao ở hầu hết các bệnh nhân đa u tủy xương mới chẩn đoán và nồng độ yếu tố này tăng cùng với giai đoạn bệnh. Nồng độ các yếu tố đông máu tăng cao ở nhóm bệnh nhân chuỗi nhẹ.

Giảm các chất kháng đông sinh lý gặp chủ yếu ở nhóm ISS-III, không gặp trường hợp nào giảm ở ISS-I.

Tỷ lệ xuất hiện huyết khối 5,5%, đều ở nhóm ISS-III, tất cả các bệnh nhân này đều có tình trạng tăng đông ở thời điểm chẩn đoán.

KIẾN NGHỊ

Đánh giá toàn diện tình trạng tăng đông của bệnh nhân đa u tủy xương mới chẩn đoán cũng như trong quá trình điều trị để có kế hoạch điều trị dự phòng huyết khối hợp lý cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Johannes J.A. Auwerda (2007**)**, Acquired coagulation abnormalities and thrombosis in Multiple Myeloma, Rotterdam
2. Despina Fotiou, Maria Gavriatopoulou and Evangelos Terpos (2020), Multiple Myeloma and Thrombosis: Prophylaxis and Risk Prediction Tools, Cancers, 12, 191
3. **Setareh Salehi Omran (2018), Thrombophilia is Not Associated With Stroke Severity or Early Functional Outcomes in Young Adults With Ischemic Stroke, Stroke**
4. J.J.A. Auwerda et al (2007), Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed Multiple Myeloma, Haematologica;92:279-80
5. Aarti Gogia, Meera Sikka (2018), Hemostatic Abnormalities in Multiple Myeloma Patients, Asian Pac J Cancer Prev; 19(1): 127–130
6. Elice F, Fink L, Tricot G, Barlogie B, Zangari M (2006), Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism. Br J Haematol, 134, 399-405
7. **Cihan Ay et al (2012), High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients, hematologica**, **Vol. 97 No. 8**
8. **I.M. Rietveld et al (2019), High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 17: 99–109**
9. Vince Jenkins et al**,** Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis**,** British Journal of Haematology, 2012, 157, 653–663

KHẢO SÁT TỶ LỆ TRẦM CẢM Ở NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU CẤP MỚI CHẨN ĐOÁN TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Quốc Vụ Khanh*, Ngô Tiết Minh Hoàng*, Nguyễn Ngọc Sang*, Trần Huỳnh Trung Thảo*, Trần Thị Thiên Kim*.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Người bệnh ung thư ngoài chịu đựng những đau đớn về thể chất, còn phải đối mặt với những vấn đề về tâm lý như lo âu, trầm cảm, rối loạn tinh thần, đây là một trong những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị bệnh. Tuy nhiên, rất ít các nghiên cứu ở Việt Nam tìm hiểu về vấn đề này, đặc biệt là mức độ trầm cảm trên người bệnh bạch cầu cấp. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm đánh giá thực trạng trầm cảm của người bệnh và các yếu tố liên quan, từ đó đề ra các chính sách hỗ trợ phù hợp cho người bệnh.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 115 người bệnh trên 16 tuổi, được chẩn đoán Bạch cầu cấp, đến khám và điều trị tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học Thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian từ tháng 12/2019 đến hết tháng 6/2020. Nghiên cứu sử dụng thang đo trầm cảm Beck (BDI), với 21 đề mục, tổng điểm là 63 với điểm cắt là 15 điểm.

Kết quả: Tỉ lệ trầm cảm ở 115 người bệnh là 35,6% với điểm trầm cảm trung bình là 10.87 điểm. Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ trầm cảm của nữ nhiều hơn nam ở tất cả các phân độ trầm cảm. Đồng thời, giới tính có ý nghĩa thống kê ảnh hưởng lên trầm cảm (p = 0.017). Phân chia 115 người bệnh thành các nhóm tuổi khác nhau, chúng tôi ghi nhận, tỉ lệ trầm cảm tập trung chủ yếu ở nhóm trong độ tuổi lao động (21-60 tuổi), kết quả này có ý nghĩa thống kê (p = 0,049). Ngoài ra, người là kinh tế chính trong gia đình có xu hướng dễ bị trầm cảm hơn, kết quả này có ý nghĩa thống kê (p = 0,036).

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy có thực trạng khá cao tình trạng trầm cảm ở người bệnh bạch cầu cấp. Tình trạng này có mối liên quan với nhiều yếu tố. Các chính sách hỗ trợ và tư vấn tâm lý cho nhóm người bệnh này là vô cùng cần thiết;

Từ khóa: trầm cảm, bệnh máu ác tính, BECK, bạch cầu cấp, yếu tố liên quan, Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học.

SUMMARY

THE EVALUATION OF DEPRESSION IN DE NOVO ACUTE LEUKEMIA PATIENTS AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: Beside suffering from physical pain, cancer patients also face many psychological problems such as anxiety, depression, and mental disorders, which is one of the important factors affecting the outcome of treatment results. However, very few studies in Vietnam have investigated this problem, especially the level of depression in patients with acute leukemia diagnosis. Our research is conducted to assess the situation of depression in patients and related factors, thereby creating appropriate support for patients.

Subjects and Methods: A cross-sectional study of 115 patients over 16 years of age, diagnosed with acute leukemia, and examined at Blood Transfusion and Hematology Hospital of HCMC from December 2019 to the end of June

**Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM.*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quốc Vụ Khanh
Email: bs.quocvukhanh@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 27/9/2020

2020. We applied the Beck Depression Scale (BDI), with 21 questions; the total score is 63 with the cutting point is 15.

Results: The rate of depression in 115 patients was 35.6% with an average depression score of 10.87 points. According to the result, we recognized that the depression rate in female patient group is higher than male patient group. Moreover, sex has statistically significant effects on depression (p = 0.017). Dividing 115 patients into different age groups, we noted that the prevalence of depression is mainly in the working age group (21-60 years old), which is statistically significant (p = 0.049). In addition, people who play an important role in their family economic status tend to be more prone to depression, the results are statistically significant (p = 0.036).

Conclusion: The result shows a high incidence of depression in people with acute leukemia. This situation is related to many factors. Supportive policies and psychological counseling for this group of patients are extremely necessary;

Key words: depression, acute leukemia, blood cancer, BECK, relevant factors

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp là bệnh lý ác tính xảy ra ở tế bào tạo máu đầu dòng khi có sự gia tăng, phát triển quá mức của các tế bào máu ác tính dẫn đến sự chèn ép các tế bào tạo máu bình thường[6]. Với diễn tiến bệnh nhanh, cấp tính, người bệnh bạch cầu cấp cần phải được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời. Không chỉ là những đau đớn về thể xác thì phải chấp nhận sự thật là bản thân hay người thân mắc phải căn bệnh quái ác, người bệnh cũng như người thân phải chịu đựng rất nhiều căng thẳng và áp lực khi phải đối diện và đón nhận thông tin này[7]. Ngoài ra, theo một nghiên cứu được đăng trên tạp chí Cancer Medicine cho thấy tỷ lệ người bệnh tự sát có tần suất gấp đôi so với bình thường ở nhóm người bệnh được chẩn đoán ung thư liên quan đến huyết học trong 3 năm đầu chẩn đoán. Và trong số các người bệnh tự sát, 19% ở giai đoạn điều trị giảm nhẹ và 44% trong tình trạng lui bệnh mà không điều trị tích cực[5].

Theo thống kê tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, riêng năm 2018 có khoảng 736 ca bệnh mới được chẩn đoán bạch cầu cấp (bao gồm cả dòng tủy, dòng lympho và các bệnh lý hiếm gặp khác), với số lượng cao trong nhóm các bệnh điều trị nội trú. Tuy nhiên tỉ lệ người bệnh gặp phải stress, trầm cảm, lo âu, tuyệt vọng và mức độ của những biểu hiện tâm lý này như thế nào thì chưa có nghiên cứu nào thực hiện tại bệnh viện. Vì vậy nhóm nghiên cứu quyết định thực hiện nghiên cứu *"Khảo sát tỷ lệ Trầm cảm ở người bệnh bạch cầu cấp mới chẩn đoán tại bệnh viện Truyền máu Huyết học"* để hiểu rõ thực trạng của vấn đề này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu lựa chọn đối tượng dựa trên tiêu chuẩn:

Người bệnh từ 16 tuổi trở lên mới chẩn đoán bệnh bạch cầu cấp tại BV.TMHH trong thời gian từ đầu tháng 12/2019 đến hết tháng 06/2020. Người bệnh tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh không đồng ý thực hiện phỏng vấn nghiên cứu, người bệnh rối loạn tri giác (điểm GCS <15 điểm), và người bệnh đã được chẩn đoán các rối loạn tâm thần trước đó.

Phương pháp nghiên cứu

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện

Truyền máu Huyết học trong thời gian từ 12/2019 đến 06/2020.

Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả với cỡ mẫu được xác định dựa trên công thức: n = z21-α/2 x p (1-p)/d2 với p = 0,178: Tỷ lệ người bệnh có những triệu chứng của rối loạn trầm cảm theo nghiên cứu "Trầm cảm và tuyệt vọng ở người bệnh bạch cầu cấp: các ảnh hưởng tâm lý của một bệnh lý cấp tính và de đọa tính mạng", qua kết quả từ bộ câu hỏi trầm cảm Beck (BDI) được tiến hành trên 341 người bệnh tại Canada [4], đồng thời, lựa chọn z = 1,96 và d = 0,05. Vì thế, cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu là 115 bệnh nhân.

Công cụ thu thập thông tin: Thang đo trầm cảm Beck được xây dựng năm 1961, được chuẩn hóa vào năm 1969 và đăng ký bản quyền năm 1979. Phiên bản dài của Bản kiểm kê trầm cảm Beck (Beck Depression Inventory) gồm 21 đề mục được thiết kế đánh giá các triệu chứng thường gặp của người mắc rối loạn trầm cảm. [8]

Tổng thang điểm là: 63 điểm (21 đề mục x 3 điểm). Mỗi đề mục có nhiều câu, chọn một câu trả lời phù hợp nhất, không được bỏ sót đề mục nào khi chấm điểm. Lấy điểm cao nhất của câu trong 1 đề mục. Nếu phân vân, lấy điểm trung bình. [0] Kết quả được phân theo:

Nghiệm pháp BECK: < 14 điểm: Không biểu hiện trầm cảm.

Nghiệm pháp BECK: từ 15->19 điểm: Trầm cảm nhẹ.

Nghiệm pháp BECK: từ 20->28 điểm: Trầm cảm vừa.

Nghiệm pháp BECK: > 28 điểm: Trầm cảm nặng.[8]

Ở nghiên cứu này, chúng tôi dựa trên nghiên cứu trầm cảm ở bệnh nhân chẩn đoán Bạch cầu cấp được tiến hành tại Canada, cũng sử dụng thang điểm BECK với điểm cắt là 15 điểm[4]. Ngoài ra, các yếu tố bao gồm tuổi, giới, đóng góp kinh tế, tình trạng hôn nhân, tình trạng con cái, học vấn,... cũng được thiết kế trong bộ câu hỏi.

Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu sau khi được làm sạch được nhập vào máy tính và quản lý bằng phần mềm Excel. Các thống kê mô tả được thực hiện thông qua tính toán giá trị trung bình, độ lệch chuẩn cho các biến định lượng và tỷ lệ % cho các biến định tính. Mô hình hồi quy logistic đa biến được áp dụng nhằm xác định các yếu tố nguy cơ. p-value < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu và thực trạng lo âu

Trong thời gian từ tháng 12/2019 đến hết tháng 6/2020, tại các khoa điều trị của BV TMHH TPHCM, có 115 người bệnh từ đủ 16 tuổi, được chẩn đoán Bạch cầu cấp và thỏa các điều kiện chọn mẫu của nghiên cứu. Tuổi trung bình là 43,77 tuổi, người bệnh tuổi nhỏ nhất là đủ 16 và lớn nhất là 76 tuổi.

Tổng số 115 bệnh nhân đạt tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được đưa vào nghiên cứu. Kết quả phân tích các yếu tố liên quan đến người bệnh và kết quả trầm cảm dựa trên thang điểm BECK được trình bày trong bảng 1 và bảng 2.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, phổ kết quả điểm BECK trải dài từ 0 đến 32 điểm, với mức điểm trung bình là 10,87.

Nhóm có biểu hiện trầm cảm chiếm tỷ lệ 35.7% nhóm người bệnh tham gia nghiên cứu. Còn lại, khoảng 64,3% nhóm người bệnh tham gia nghiên cứu không có biểu hiện trầm cảm.

Bảng 1. Tỉ lệ phần trăm theo mức độ trầm cảm trong nhóm có biểu hiện trầm cảm

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Phân tích trong nhóm người bệnh trầm cảm (BECK >15 điểm) (n=41)		
Trầm cảm nhẹ (BECK từ 15 đến 19)	32	78%
Trầm cảm trung bình (BECK từ 20 đến 28)	7	17,1%
Trầm cảm nặng (BECK trên 28)	2	4,9%
Tổng	**41**	**100,0**

Phân tích riêng trong nhóm có biểu hiện trầm cảm, nhận thấy, chủ yếu người bệnh chỉ có biểu hiện trầm cảm nhẹ (78%). Tỉ lệ nhóm người bệnh có biểu hiện trầm cảm trung bình là 17.1%. Đặc biệt ghi nhận 2 trường hợp được xếp loại trầm cảm nặng (chiếm tỉ lệ 4.9%).

Bảng 2: Các mối liên quan giữa yếu tố dịch tễ đến tình trạng trầm cảm

GIÁ TRỊ		**Kết quả khi thực hiện nghiệm pháp trầm cảm beck**					
		Không có biểu hiện trầm cảm (BECK <15 điểm)		**Có biểu hiện trầm cảm (BECK ≥15 điểm)**		**p**	**Hệ số tương quan B**
		TẦN SUẤT	**TỶ LỆ**	**TẦN SUẤT**	**TỶ LỆ**		
Tuổi (n=115)	Từ 16 đến 20 tuổi	11	14,90%	3	7,30%	**0,037**	-0,469
	Từ 21 đến 30 tuổi	4	5,40%	7	17,10%		
	Từ 31 đến 40 tuổi	13	17,60%	10	24,40%		
	Từ 41 đến 50 tuổi	15	20,30%	8	19,50%		
	Từ 51 đến 60 tuổi	17	23,00%	8	19,50%		
	Trên 60 tuổi	14	18,90%	5	12,20%		
Giới (n=115)	Nam	51	68,90%	19	46,30%	**0,009**	1,342
	Nữ	23	31,10%	22	53,70%		
Trình độ Văn hóa (n=115)	Dưới tiểu học và tiểu học	10	13,50%	2	4,90%	0,451	
	THCS	24	32,40%	10	24,40%		
	THPT	31	41,90%	27	65,90%		
	Đại học và sau đại học	9	12,20%	2	4,90%		
Địa chỉ (n=115)	HCM	25	33.80%	11	26,80%	0,207	
	Ngoài TP. HCM	49	66,20%	30	73,20%		

Nghề Nghiệp (n=115)	HS -SV	13	17,60%	5	12,20%	0,247	
	Buôn bán	16	21,60%	4	9,80%		
	Lao động tay chân	20	27,00%	16	39,00%		
	Lao động trí óc	6	8,10%	4	9,80%		
	Nội trợ	10	13,50%	8	19,50%		
	Hưu trí	9	12,20%	4	9,80%		
Tình trạng hôn nhân (n=115)	Đã kết hôn	55	74,30%	28	68,30%	0,554	
	Độc thân	18	24,30%	12	29,30%		
	Ly dị	1	1,40%	1	2,40%		
Tình trạng con cái (n=115)	Chưa có con	17	23,00%	9	22,00%	0,226	
	1 con	6	8,10%	3	7,30%		
	2 con	40	54,10%	22	53,70%		
	> 2 con	11	14,9%	7	17,1%		
Tình trạng Gia đình (n=115)	Sống cùng gia đình	73	98,60%	41	100,00%	1,000	
	Sống một mình	1	1,40%	0	0,00%		
Đóng góp kinh tế (n=115)	Lao động chính trong gia đình	37	50,00%	26	63,40%	**0,036**	-0,730
	Không phải lao động chính nhưng có góp phần vào kinh tế của gia đình	18	24,30 %	8	19,50 %		
	Phụ thuộc kinh tế gia đình	19	25,70 %	7	17,10 %		

Nhìn chung, trầm cảm xuất hiện ở tất cả các độ tuổi trong quần thể nghiên cứu. Trong đó, cao nhất là ở độ tuổi 31 đến 40 tuổi với 10 trường hợp chiếm gần ¼ tổng số trường hợp trầm cảm. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, và theo hệ số hồi quy, chúng tôi ghi nhận mối tương quan nghịch, người trẻ tuổi (đặc biệt từ 21 đến 40) dễ có nguy cơ mắc trầm cảm hơn. Thêm vào đó, tỉ lệ trầm cảm ở người bệnh bạch cầu cấp ở nữ giới cao hơn nam giới. ($p < 0,05$). Đồng thời, qua khảo sát, chúng tôi nhận thấy giữa giới tính và mức độ trầm cảm có mối tương quan thuận khi nữ giới có xu hướng dễ bị trầm cảm hơn nam.

Nhóm Lao động chính trong gia đình có tỉ lệ trầm cảm cao nhất với 63,4%, chúng tôi nhận thấy đóng góp kinh tế là một yếu tố ảnh hưởng lên trầm cảm. ($p=0,036$). Ngoài ba yếu tố kể trên, các yếu tố dịch tễ còn lại chưa cho thấy có sự liên quan chặt chẽ đến trầm cảm ở người bệnh trong nhóm nghiên cứu.

IV. BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình của 115 người bệnh tham gia nghiên cứu là 43.77 ± 16.525 tuổi,

và 70/115 (60,9%) là nam, xấp xỉ so với nghiên cứu được sử dụng để so sánh, với độ tuổi 50,16 ± 16,02 tuổi, và 55,1% là nam giới[4]. Như vậy, đối tượng tham gia nghiên cứu có phần tương đồng tương đối về độ tuổi cũng như giới tính so với nghiên cứu so sánh tại Canada.

Về trình độ văn hoá, so sánh với nghiên cứu của nhóm tác giả Galina Gheihman và Camilla Zimmermann tại Canada, chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt về trình độ văn hóa khi trình độ trung học phổ thông chiếm 29,8%, trong khi đó, trình độ từ cao đẳng trở lên chiếm đến 70,2%[4].

Dựa vào kết quả phân tích nêu trên, chúng tôi ghi nhận 41/115 trường hợp có biểu hiện trầm cảm, chiếm 35,7%, so sánh với tỉ lệ trầm cảm chung từ nghiên cứu của Tôn Thất Hưng và cộng sự năm 2002 cho thấy tỷ lệ trầm cảm là 2,8% dân số. Đồng thời tỉ lệ người bệnh có triệu chứng trầm cảm trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tỉ lệ của nghiên cứu tại Canada được sử dụng so sánh (17,8%) và thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Kim Lưu và Dương Trung Kiên vào năm 2012 trên 254 người bệnh ung thư nói chung với tỉ lệ là 56,6%[2]. Nguyên nhân có thể do sự khác biệt về điều kiện kinh tế, xã hội giữa các khu vực. Việt Nam là quốc gia đang phát triển, kinh tế còn nhiều khó khăn, các chính sách y tế còn hạn chế, do đó hầu hết người bệnh đều rơi vào tình trạng lo lắng khi mắc những căn bệnh hiểm nghèo, đặc biệt là ung thư như bạch cầu cấp.

Dựa vào kết quả nghiên cứu nhận thấy, tỉ lệ trầm cảm ở nữ cao hơn nam (p = 0,017). Theo các thống kê, tuy nam giới ít bị trầm cảm hơn, nhưng khi rơi vào trầm cảm, xu hướng tự sát lại cao hơn[3]. Chúng tôi cũng nhận thấy đóng góp kinh tế ảnh hưởng lên nhóm người bệnh trầm cảm, cụ thể, nhóm người bệnh là kinh tế chính trong gia đình có triệu chứng trầm cảm cao hơn so với nhóm phụ thuộc kinh tế hoặc góp phần vào kinh tế gia đình, sự ảnh hưởng này có ý nghĩa thống kê (p = 0,036).

Các yếu tố còn lại tuy mức độ ảnh hưởng không thật sự rõ ràng, tuy nhiên, đó cũng là những yếu tố góp phần ảnh hưởng không nhỏ đến tinh thần cũng như thể chất, nên khi xây dựng biện pháp can thiệp, cần chú ý can thiệp toàn diện, phối hợp nhiều khía cạnh để nâng cao hiệu quả.

V. KẾT LUẬN

Như vậy, nhóm nghiên cứu đã xác định được tỉ lệ trầm cảm ở nhóm người bệnh mới được chẩn đoán bạch cầu cấp tại BV.TMHH là 35,7%, với điểm trầm cảm trung bình là 10,87. Đồng thời, chúng tôi cũng nhận thấy có mối liên hệ giữa tuổi, giới tính và đóng góp kinh tế có ảnh hưởng đến vấn đề trầm cảm ở người bệnh.

Dựa vào các con số nêu trên, với điều kiện kinh tế hiện tại, Việt Nam nói chung và BV.TMHH nói riêng cần có những biện pháp can thiệp tích cực ở các nhóm nguy cơ, vừa toàn diện vừa cụ thể, tập trung cá thể hoá theo từng điều kiện, hoàn cảnh của mỗi cá nhân. Chúng tôi cũng đề xuất xây dựng một thang đo trầm cảm phù hợp hơn với người Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **ICD – 10, "**Bảng phân loại quốc tế bệnh tật", tập II A00 – F99, năm 1998.
2. **Tôn Thất Hưng (2002),** " Điều tra dịch tễ các rối loạn tâm thần thường gặp tại xã

Hương Xuân- Hương Trà", Nội san Tâm Thần học, Hội Tâm thần học, 4(7), trang 87-93.

3. **Freudenreich, O. (2020).** Depression and suicide. In Psychotic Disorders (pp. 399-409). Humana, Cham.
4. **Gheihman, G., Zimmermann, C., Deckert, A., Fitzgerald, P., Mischitelle, A., Rydall, A., ... & Rodin, G. (2016).** Depression and hopelessness in patients with acute leukemia: the psychological impact of an acute and life-threatening disorder. Psycho-Oncology,25(8), 979-989.
5. **Hultcrantz, M., Svensson, T., Derolf, Å. R., Kristinsson, S. Y., Lindqvist, E. K., Ekbom, A., ... & Björkholm, M. (2015).** Incidence and risk factors for suicide and attempted suicide following a diagnosis of hematological malignancy. Cancer medicine, 4(1), 147-154.
6. **Kenneth Kaushansky, Marshall A.** Lichtman, et al. Williams Hematology, 9e (2016). Chapter 91: Acute Lymphoblastic Leukemia.
7. **LeMoult, J., & Gotlib, I. H. (2019).** Depression: a cognitive perspective. Clinical Psychology Review, 69, 51-66..
8. **Smarr, K. L., & Keefer, A. L. (2011**). Measures of depression and depressive symptoms: beck depression inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), geriatric depression scale (GDS), hospital anxiety and depression scale (HADS), and patient health Questionnaire-9 (PHQ-9). Arthritis care & research, 63(S11), S454-S466.

BÁO CÁO HAI TRƯỜNG HỢP PHẪU THUẬT CẮT CHI DO U GIẢ Ở BỆNH NHÂN HEMOPHILIA MỨC ĐỘ NẶNG CÓ CHẤT ỨC CHẾ YẾU TỐ VIII

Nguyễn Thị Mai[1], Nguyễn Thanh Ngọc Bình[1], Đào Xuân Thành[2], Bạch Quốc Khánh[1]

TÓM TẮT

Hemophilia là một rối loạn chảy máu di truyền do thiếu hụt các yếu tố đông máu VIII (hemophilia A) hoặc IX (hemophilia B). U giả là một trong những biến chứng nguy hiểm và có khả năng gây tử vong, xảy ra do chảy máu mô, thường ở cơ liền kề với xương mà không được điều trị đầy đủ. Phẫu thuật ở bệnh nhân hemophilia, nhất là ở bệnh nhân có chất ức chế chưa được thực hiện nhiều ở Việt Nam do chi phí điều trị lớn và do số lượng chế phẩm yếu tố cô đặc bổ sung chưa đa dạng. Bài báo trình bày hai trường hợp phẫu thuật cắt chi do u giả ở hai bệnh nhân hemophilia A mức độ nặng, có chất ức chế yếu tố VIII được quản lí tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương, trong đó một ca bệnh xuất hiện chất ức chế trước phẫu thuật và một ca bệnh xuất hiện chất ức chế sau phẫu thuật.

Ca bệnh 1: Bệnh nhân nam, 24 tuổi, được chẩn đoán Hemophilia A mức độ nặng năm 2006, phát hiện chất ức chế yếu tố VIII hiệu giá cao năm 2016. Tháng 9 năm 2018 bệnh nhân được phát hiện tiêu xương ổ gãy cũ xương đùi phải/ức chế VIII 6BU. Bệnh nhân được chỉ định cắt cụt đùi phải với phác đồ tiêm bổ sung yếu tố VIIa liều khởi đầu 120 mcg/kg 30 phút trước mổ và sau đó 90 mcg/kg mỗi 4h. Sau mổ 16h, bệnh nhân bị chảy máu sau mổ và được tiêm yếu tố VIIa liều 90 mcg/kg mỗi 3h để cầm máu. Sau 5 liều yếu tố VIIa, tình hình không cải thiện. BN được đánh giá là không đáp ứng với yếu tố VIIa vì vậy được chuyển sang cầm máu bằng yếu tố VIII cô đặc liều bolus 100 IU/kg, sau đó duy trì liều 10 IU/kg/h. Vết mổ cầm máu vào giờ 64h sau mổ. Bệnh nhân được cắt chỉ vào ngày thứ 15 và ra viện ngày thứ 20. Tổng lượng chế phẩm máu đã sử dụng: 23.000 mcg (460 mcg/kg) yếu tố VIIa, 60.750 (1215 UI/kg) yếu tố VIII, 2.450 ml khối hồng cầu. Ca bệnh 2: Nam giới, 30 tuổi, được chẩn đoán U giả xương đùi phải/Hemophilia A mức độ nặng từ năm 2007 nhưng không điều trị. Tháng 3 năm 2019, bệnh nhân nhập viện cùng với khối u giả lớn 30x25x25 cm chiếm gần toàn bộ đùi phải có điểm rò chảy máu. Bệnh nhân được chẩn đoán Hoại tử khối u giả đùi phải/ Hemophilia A mức độ nặng không có chất ức chế, được chuyển tới CK Ngoại để tháo khớp háng phải. Sau mổ BN được điều trị kháng sinh Cephalosporin thế hệ III và yếu tố VIII cô đặc 750 UI mỗi 12h và rút dẫn lưu ngày thứ 5 sau mổ. Ngày thứ 7, vết mổ bị nhiễm khuẩn do Enterobacter cloacae đa kháng thuốc, độ hoàn hồi yếu tố VIII là 0,18%/IU.kg^{-1}(ngưỡng bình thường 2%/IU.kg^{-1}), định lượng ức chế yếu tố VIII 2BU. Bệnh nhân được chẩn đoán: Nhiễm trùng sau mổ/ Hemophilia A mức độ nặng có chất ức chế yếu tố VIII hiệu giá thấp, được điều trị bằng truyền khối hồng cầu, kháng sinh theo kháng sinh đồ, tiêm bolus YT VIII 100UI/kg sau đó truyền bơm tiêm điện 7UI/kg/h; được theo dõi nồng độ YT VIII và huyết sắc tố

[1]*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*
[2]*Khoa Phẫu thuật cột sống và chỉnh hình, Bệnh viện Bạch Mai*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Mai
Email: hemophiliavn@gmail.com
Ngày nhận bài: 15/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 15/9/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

để chỉnh liều liên tục. BN ổn định và ra viện ngày thứ 45 sau mổ. Tổng số yếu tố VIII đã sử dụng là 114.250 UI (tức 22.850 UI/kg). Tổng lượng hồng cầu dùng là 2.800 ml.

Kết luận: Xuất hiện chất ức chế là một yếu tố cần được kiểm soát chặt chẽ trước và sau mổ. Việc theo dõi sự phục hồi và thời gian bán hủy dự kiến của yếu tố đông máu sau tiêm là một trong những điểm quan trọng để phát hiện sự sinh chất ức chế mới. Đôi khi, bệnh nhân có chất ức chế hiệu giá cao vẫn đáp ứng với điều trị bằng YT VIII liều cao.

SUMMARY

TWO CASES OF AMPUTATION DUE TO PSEUDOTUMOR IN SEVERE HEMOPHILIA PATIENT WITH INHIBITOR IN VIETNAM

Introduction: Hemophilia is an X-linked inherited bleeding disorder caused by a lack of FVIII or FIX. Surgery in hemophilia patients with inhibitors has not been implemented usually in Vietnam due to the challenges of treatment costs and the lack of diversity in coagulation factors concentrates.

Content: The first case was a 24-year-old man diagnosed as severe hemophilia A with high titer inhibitor since 2016. He was admitted to the hospital in September 2018 due to a fracture of the pseudotumor in the right femur. He was indicated to an above knee amputation in the right leg. At the time of operation, his inhibitor titer was 6 BU. The FVIIa was injected with dose 120 µg/kg 30 minutes before surgery and then 90µg/kg every 4 hours. In the 16th hours postoperative, the patient presented a bleeding in the bony end and was treated with FVIIa at a dose of 90 µg/kg every 3 hours. After 5 doses of FVIIa, bleeding did not stop, therefore he was injected of FVIII at a bolus dose of 100 IU/kg, then maintain a continuous infusion of 10 IU/kg/h. The bleeding has been stopped in the 3rd postoperative day (POD). The patient was discharged on the 20th POD. The total amount of FVIIa and FVIII used were 460µg/kg and 1,215 IU/kg, respectively. The total amount of red blood cells used were 2.450ml.The second case was a 30-year-old man who has been diagnosed as pseudotumor in the right femur/severe hemophilia A since 2007. On March 2019, the patient was hospitalized with a huge pseudotumor (30x25x25cm). He was diagnosed as necrotic pseudotumor in the right femur/ severe Hemophilia A without inhibitor, then was transferred to a Surgery department for an above knee amputation. After surgery, he was treated by antibiotic and FVIII every 12 hours. On the 7th POD, the patient presented a postoperative infection with multi-drug resistant Enterobacter cloacae. The mix test result was negative but the FVIII recovery was 0,18%/IU.kg^{-1}(normal range 2%/IU.kg^{-1}). The titer of FVIII inhibitor was 2 BU. He was injected of FVIII at a bolus dose of 100 IU/kg, then maintain a continuous infusion 7 IU/kg/h combinated with antibiotics. He was discharged on the 45th POD. The total FVIII used were 22.850 IU/kg and the total of red blood cells used were 2.800ml.

Conclusion: Monitoring the recovery of FVIII peri- and post-operation is important to detect new inhibitor development. Sometime, patients with high titer inhibitor still respond to the treatment with high dose of FVIII.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia là một rối loạn chảy máu di truyền do thiếu hụt các yếu tố đông máu VIII (hemophilia A) hoặc IX (hemophilia B). Ước tính trên thế giới có khoảng 400.000 bệnh nhân và tần suất mắc bệnh là 1/10,000 trẻ trai mới sinh [HYPERLINK\l "Sto10"1].

Hemophilia có nhiều biến chứng, bao gồm: bệnh lí khớp mạn tính, chất ức chế yếu tố VIII/IX, lây nhiễm các loại virus do truyền chế phẩm máu trong đó xuất hiện chất ức chế yếu tố VIII/IX được cho là biến chứng nặng

nhất, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do khó khăn trong việc cầm chảy máu. Bên cạnh đó, bệnh lí khớp mạn tính là biến chứng hay gặp nhất, gây nhiều hậu quả lên chất lượng sống của người bệnh trong đó u giả là một trong những biến chứng nguy hiểm và có khả năng gây tử vong, xảy ra do chảy máu mô, thường ở cơ liền kề với xương mà không được điều trị đầy đủ. U giả thường phát triển âm thầm trong thời gian dài, hay gặp ở xương dài hoặc xương chậu. Nếu không được điều trị, u giả có thể đạt kích thước khổng lồ, xâm lấn vào các tổ chức xung quanh, gây áp lực lên các cấu trúc mạch máu thần kinh và gãy xương bệnh lý 2]. Phương pháp điều trị chính đối với u giả là phẫu thuật loại bỏ khối u kết hợp với điều trị dự phòng chảy máu tái phát bằng cách bổ sung yếu tố đông máu bị thiếu hụt định kì. Các ca phẫu thuật này thường phức tạp vì ngoài các yếu tố nguy cơ như những người không bị rối loạn chảy máu, còn cần kiểm soát các nguy cơ liên quan đến chảy máu do hemophilia cũng như phải xử lí để vừa lấy hết khối u, vừa bảo tồn tối đa cho người bệnh.

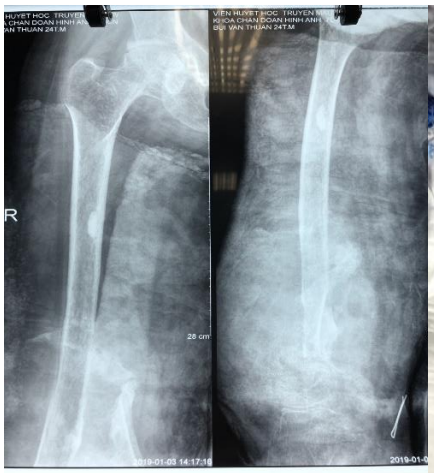
Trong bài báo này, chúng tôi xin trình bày hai trường hợp phẫu thuật cắt chi do u giả ở hai bệnh nhân hemophilia A mức độ nặng, có chất ức chế yếu tố VIII được quản lí tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương, trong đó một ca bệnh xuất hiện chất ức chế trước phẫu thuật và một ca bệnh xuất hiện chất ức chế sau phẫu thuật.

II. CA LÂM SÀNG

2.1. Ca lâm sàng 1

Bệnh nhân nam, 24 tuổi, cân nặng 50 kg, được chẩn đoán hemophilia A mức độ nặng năm 2002 và chỉ được điều trị khi có chảy máu nặng. Bệnh nhân được phát hiện có chất ức chế yếu tố VIII năm 2016, hiệu giá chất ức chế dao động, cao nhất là 150 đơn vị Bethesda (BU) sau đó giảm xuống, duy trì ở mức 10 BU. Tháng 9 năm 2018, bệnh nhân nhập viện do tụ máu vùng đùi và gối phải, tiền sử trước đó 3 tháng có ngã đập gối xuống đất. Định lượng chất ức chế VIII 11 BU, chụp XQ cho thấy hình ảnh tiêu ổ gãy cũ tạo u giả ở xương đùi phải. Vào thời điểm đó các bệnh viện tại Hà Nội không có yếu tố bắc cầu, do vậy chưa thể mổ cho bệnh nhân ngay. Bệnh nhân được cố định bằng bột đùi cẳng chân phải, điều trị cầm máu bằng yếu tố VIII cô đặc liều cao 100 UI/kg sau đó duy trì liều 10UI/kg/h kết hợp transamin. Sau 3 ngày khối máu tụ đùi phải đỡ sưng đau và bệnh nhân được hẹn mổ khi có yếu tố bắc cầu. Tháng 1/2019 yếu tố VIIa tái tổ hợp (rFVIIa) đã có sẵn (còn aPCC chưa có mặt tại Việt Nam), ức chế VIII của bệnh nhân là 6 BU. Bệnh nhân được cắt cụt đùi phải tại bệnh viện Bạch Mai với phác đồ bổ sung yếu tố VIIa liều khởi đầu là 120 mcg/kg trước mổ 30 phút và sau đó 90 mcg/kg mỗi 4h. Ca mổ kéo dài 4h. Sau mổ vết thương khô, không chảy máu, tuy nhiên phần đùi phải trên mỏm cụt nề nhẹ. Sau 16h, bệnh nhân được chuyển lại viện Huyết học- Truyền máu TW để theo dõi tiếp trong tình trạng: tỉnh, không sốt, thiếu máu, Hb 77g/l, phần trên mỏm cụt phù nề. Bệnh nhân được tiếp tục bổ sung rFVIIa liều 90 mcg/kg mỗi 2-3h để cầm máu, kết hợp với truyền KHC. Tuy nhiên, sau 5 liều rFVIIa, tình trạng chảy máu không cải thiện, mỏm cụt tiếp tục sưng nề, vẫn thiếu máu mặc dù đã được truyền KHC.

Bệnh nhân được chuyển phác đồ cầm máu: yếu tố VIII cô đặc bolus 100 IU/kg, sau đó truyền liên lục liều 10 IU/kg/h trong ngày đầu, những ngày sau điều chỉnh liều từ 2-10 UI/kg/h dựa vào tình trạng lâm sàng và kết quả định lượng FVIII; kết hợp với Tranexamic acid 500mg/lần x 3 lần/ngày. 64 giờ sau mổ, vết mổ đã được cầm máu. Bệnh nhân được cắt chỉ vết mổ vào ngày thứ 15 và ra viện ngày thứ 20. Tổng lượng yếu tố đông máu và chế phẩm máu đã sử dụng: 23.000 mcg (460 mcg/kg) rFVIIa; 60.750 UI (1.215 UI/kg) yếu tố VIII; 2450 ml khối hồng cầu. Tổng chi phí: 1,37 tỉ đồng.



Hình 1: Hình ảnh chụp XQ đùi phải (đã bó bột) trước khi mổ



Hình 2. Mỏm cụt đùi phải sau phẫu thuật ngày thứ 3



Hình 3. Mỏm cụt đùi phải sau phẫu thuật ngày thứ 14

2.2. Ca lâm sàng 2

Bệnh nhân nam, 30 tuổi, cân nặng 46 kg. Bệnh nhân có tiền sử hay đau khớp tái diễn từ nhỏ. Năm 2007, bệnh nhân bị gãy xương đùi phải tự nhiên, đã được chẩn đoán U giả xương đùi/Hemophilia A tại viện Huyết học – Truyền máu TW, được tư vấn phẫu thuật xử lí khối u nhưng bệnh nhân chưa đồng ý mổ, từ đó không tái khám theo hẹn, chỉ thỉnh thoảng đến bệnh viện tỉnh để điều trị cầm chảy máu khi có chảy máu nặng. Tháng 3/2019, bệnh nhân nhập viện do có khối u lớn 30x25x25 cm ở đùi phải có điểm rò chảy máu, được chẩn đoán Hoại tử khối u giả đùi phải/ hemophilia A mức độ nặng không có chất ức chế, được chuyển tới bệnh viện Bạch Mai để tháo khớp háng phải. Trong quá trình mổ bệnh nhân được dự phòng chảy máu bằng yếu tố VIII cô đặc với nồng độ yếu tố VIII cần đạt ngay trước mổ là 80-100% và giảm dần ở những ngày tiếp theo. Sau mổ ngày thứ 2 ổn định, bệnh nhân được chuyển về viện Huyết học – Truyền máu TW theo dõi hậu phẫu. Bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh Cephalosporin thế hệ III và yếu tố VIII cô đặc 750 UI mỗi 12h và rút dẫn lưu ngày thứ 5 sau mổ. Ngày thứ 7, bệnh nhân không sốt, vết mổ căng tức, chảy mủ lẫn máu, được chẩn đoán theo dõi Nhiễm trùng sau mổ, được cấy vết thương và bổ sung thêm 1 kháng sinh nhóm nitroimidazole. Ngày thứ 11, bệnh nhân xuất hiện thiếu máu

nhiều (Hb 65 g/l), vết mổ tiếp tục căng tức, chảy nhiều máu và mủ, cấy vết thương cho thấy nhiễm Enterobacter cloacae đa kháng; kết quả mix test (có phụ thuộc thời gian, nhiệt độ) âm tính, tuy nhiên định lượng yếu tố VIII trước và sau tiêm liều 21 UI FVIII/kg chỉ từ 13% lên 17% (tương đương với độ hoàn hồi yếu tố VIII là 0,18%/IU.kg-1), bằng 10% so với dự kiến (2%/IU.kg-1) vì vậy bệnh nhân được chỉ định làm định lượng ức chế yếu tố VIII, kết quả: 2BU. Chẩn đoán: Chảy máu vết mổ, nhiễm trùng sau mổ do E. Cloacae đa kháng/ Hemophilia A mức độ nặng có chất ức chế yếu tố VIII hiệu giá thấp. Bệnh nhân được điều trị bằng truyền khối hồng cầu, kháng sinh theo kháng sinh đồ, tiêm bolus yếu tố VIII 100UI/kg sau đó truyền bơm tiêm điện liên tục 7UI/kg/h, liều yếu tố VIII được điều chỉnh dựa vào nồng độ yếu tố VIII huyết tương và huyết sắc tố của bệnh nhân. Ngày 17 sau mổ, vết mổ ngừng chảy máu, tuy nhiên há miệng hoàn toàn và còn nhiều máu đen, máu cục. Hội chẩn chuyên khoa ngoại có chỉ định đặt hệ thống hút áp lực âm để cầm máu và làm sạch vết thương (Vacuum Assited Closure – VAC). Bệnh nhân được dừng truyền yếu tố VIII bằng bơm tiêm điện và thay bằng liều bolus 50 UI/kg trước khi làm thủ thuật và duy trì 30 UI/kg/24h sau khi làm thủ thuật.



Hình 4. Hình ảnh chụp XQ đùi phải trước phẫu thuật



Hình 5. Mỏm cụt đùi phải sau phẫu thuật ngày thứ 7

Sau 5 ngày đặt VAC (ngày 22 sau mổ), vùng mỏm cụt đột ngột chảy nhiều máu gây sốc giảm thể tích tuần hoàn. Bệnh nhân được chuyển Ngoại mổ cấp cứu khâu cầm máu vết mổ. Trong và 3 ngày sau mổ bệnh nhân vẫn tiếp tục được dùng FVIII duy trì nồng độ khoảng 80% và giảm dần trong những ngày sau. Sau 45 ngày bệnh nhân ổn định hoàn toàn và được ra viện. Tổng lượng máu và chế phẩm đã sử dụng trong đợt điều trị: 114.250 UI (22.850 UI/kg) yếu tố VIII, 2.800 ml khối hồng cầu. Tổng chi phí là 1,27 tỉ đồng.



Hình 6. Mỏm cụt đùi phải sau mổ khâu cầm máu lần 2.



Hình 7. Mỏm cụt đùi phải sau phẫu thuật ngày 45 (ra viện).

Bảng 1: Tóm tắt đặc điểm hai ca bệnh

Đặc điểm	**Ca bệnh 1**	**Ca bệnh 2**
Cân nặng (kg)	50	46
Loại phẫu thuật	Cắt cụt đùi	Tháo khớp háng
Nhiễm trùng trước mổ	Không	Có (enterobacter cloacae)
Hiệu giá ức chế (BU)	6	2
Thời điểm phát hiện chất ức chế	Trước mổ	Sau mổ
Liều YT đông máu bổ sung trước mổ	FVIIa 120 mcg/kg sau đó FVIIa 90 mcg/kg mỗi 4 giờ	FVIII 40 IU/kg mỗi 12h
Liều YT đông máu bổ sung sau mổ dự kiến	FVIIa 90 mcg/kg mỗi 4 giờ	FVIII 20 IU/kg mỗi 12h
Thời điểm chảy máu sau mổ	Giờ thứ 16	Ngày thứ 7 sau mổ
Liều yếu tố VIII bổ sung sau mổ	Bolus 100IU/kg sau đó truyền TM liên tục 10 IU/kg/h	Bolus 100IU/kg sau đó truyền TM liên tục 7 IU/kg/h
Số ngày nằm viện	20	45
Số lượng rFVIIa sử dụng (mcg/kg)	460	0
Số lượng yếu tố VIII sử dụng (IU/kg)	1.215	22.850
KHC sử dụng (ml)	2.450	2.800
Chi phí (tỉ đồng)	1,37	1,27

IV. BÀN LUẬN

Hai ca bệnh Hemophilia A có chất ức chế VIII được phẫu thuật có thời gian hậu phẫu khá dài (20 và 45 ngày) và đều có biến chứng chảy máu sau mổ. Hee Young Ju và cộng sự năm 2015 khi tổng kết 36 ca phẫu thuật ở bệnh nhân hemophilia có chất ức chế cho thấy thời gian nằm viện trung bình là 14 ngày (1-58 ngày) [HYPERLINK\l"Hee15" 3]. Ở ca bệnh đầu tiên nguyên nhân chảy máu là do tổn thương phần cơ đùi phải trên mỏm cụt sau garo và do BN được tiêm bổ sung yếu tố VIIa muộn hơn so với thời gian dự kiến. Ở trường hợp thứ hai, nguyên nhân chảy máu là do nhiễm trùng vết mổ. Cả hai trường hợp đều cần truyền máu với số lượng lớn. Trong nghiên cứu của Hee Young Ju và cộng sự, có 12/36 bệnh nhân cần truyền máu sau mổ với số lượng từ 2 đến 38 đơn vị 3]. Một báo cáo khác của Kwon Man-Ton và cộng sự năm 2018 khi tổng kết trên 161 trường hợp can thiệp và phẫu thuật ở bệnh nhân không có chất ức chế cho thấy tỉ lệ chảy máu sau mổ là 1,2% [HYPERLINK \l "Kwo" 4]. E.Carlos Rodriguez-Merchan và cộng sự trong nghiên cứu trên 20 trường hợp phẫu thuật ở bệnh nhân Hemophilia A có chất ức chế cho thấy tỉ lệ chảy máu sau mổ có cần đến can thiệp ngoại khoa là 15% 5].

Việc xuất hiện chất ức chế là một yếu tố cần được kiểm soát chặt chẽ trước và sau mổ vì nó liên quan đến việc kiểm soát chảy máu vết mổ. Chất ức chế yếu tố VIII có bản chất IgG, được sinh ra do quá trình tiếp xúc với yếu tố VIII cô đặc thay thế. Ngoài ra, một số điều kiện thuận lợi như nhiễm trùng hoặc rối loạn miễn dịch có thể là yếu tố thuận lợi để phát triển chất ức chế. Tất cả các cuộc mổ và thủ thuật xâm lấn đều cần được sàng lọc chất ức chế. Bên cạnh đó cần nghi ngờ sự xuất hiện của chất ức chế ở bất kỳ bệnh nhân nào không đáp ứng lâm sàng với các yếu tố đông máu. Việc theo dõi sự phục hồi và thời gian bán hủy dự kiến của yếu tố đông máu sau tiêm là một trong những điểm quan trọng để phát hiện sự xuất hiện chất ức chế mới. Chính vì vậy không những việc chuẩn bị trước mổ mà cả theo dõi sau mổ bao gồm nồng độ yếu tố VIII của BN, tình trạng lâm sàng, kiểm soát nhiễm khuẩn sau mổ là rất cần thiết để đảm bảo thành công của cuộc mổ [HYPERLINK\l"Wor12" 2]. Bệnh nhân thứ hai là một ví dụ điển hình trong trường hợp này.

Việc lựa chọn yếu tố đông máu dự phòng trong và sau phẫu thuật là một vấn đề then chốt ảnh hưởng đến thành công của phẫu thuật ở bệnh nhân có chất ức chế. Việc lựa chọn này cần dựa vào: tính chất của phẫu thuật (nguy cơ chảy máu cao hay thấp), thời gian kéo dài của phẫu thuật, đáp ứng lâm sàng các đợt điều trị trước của bệnh nhân với các loại yếu tố thay thế và tình trạng có sẵn các yếu tố này 6]. Hiện nay có 2 loại yếu tố bắc cầu điều trị cho bệnh nhân hemophilia có chất ức chế hiệu giá cao là yếu tố VIIa tái tổ hợp (rFVIIa) và aPCC, tuy nhiên tại thời điểm phẫu thuật cho bệnh nhân số 1 chúng tôi chỉ có rFVIIa, đây là một thách thức trong trường hợp bệnh nhân không còn đáp ứng với rFVIIa nữa. Rất may mắn là tại thời điểm đó bệnh nhân lại đáp ứng với yếu tố VIII liều cao mặc dù có hiệu giá chất ức chế VIII cao.

Về lượng yếu tố đông máu sử dụng cho phẫu thuật: với hai ca bệnh trong báo cáo, một bệnh nhân sử dụng 460 mcg/kg rFVIIa và 60.750 UI (1.215 IU/kg) FVIII, bệnh nhân còn lại dùng 114.250UI (22.850 IU/kg) FVIII. Đây là một lượng chế phẩm lớn, với chi phí cao. Trong nghiên cứu của Hee, lượng rFVIIa sử dụng dao động trong khoảng 11-517 mcg/kg/đợt phẫu thuật

[HYPERLINK\l "Hee15"3]. Theo thống kê của Rickard KA, số lượng yếu tố VIII sử dụng cho 1 cuộc đại phẫu cho bệnh nhân không có chất ức chế dao động từ 50.000 đến 80.000 UI 7]. Bệnh nhân của chúng tôi có chất ức chế nên sử dụng nhiều yếu tố VIII hơn. Như vậy, khi phẫu thuật cho bệnh nhân hemophilia, việc chuẩn bị đầy đủ số lượng yếu tố cô đặc và sàng lọc chất ức chế để xử lí kịp thời là rất cần thiết để đảm bảo an toàn và thành công của cuộc phẫu thuật.

U giả là một trong những biến chứng nguy hiểm và có khả năng gây tử vong của bệnh hemophilia. Ở ca bệnh thứ 2, khối u giả của BN được hình thành trong một thời gian dài (12 năm), gây những biến chứng nghiêm trọng, không những tiêu xương mà còn rò chảy máu và hoại tử nhiễm khuẩn, gây khó khăn cho điều trị. Ngoài ra việc cả hai bệnh nhân phải cắt cụt chi và tháo khớp háng gây tình trạng khuyết tật khi BN ở độ tuổi khá trẻ (20 - 30 tuổi) gây giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Để hạn chế biến chứng này, việc theo dõi và điều trị thường xuyên, kịp thời đối với bệnh nhân hemophilia rất cần thiết, nhất là việc điều trị dự phòng để hạn chế tối đa các biến chứng cơ khớp.

V. KẾT LUẬN

Xuất hiện chất ức chế là một yếu tố cần được kiểm soát chặt chẽ trước và sau mổ vì nó liên quan đến việc kiểm soát chảy máu vết mổ. Việc theo dõi sự phục hồi và thời gian bán hủy dự kiến của yếu tố đông máu sau tiêm là một trong những điểm quan trọng để phát hiện sự sinh chất ức chế mới. Đôi khi, bệnh nhân có chất ức chế hiệu giá cao vẫn đáp ứng với điều trị bằng yếu tố VIII liều cao. Ngoài ra, cần có sự chuẩn bị đầy đủ chế phẩm máu, xét nghiệm đông máu và sự phối hợp đa chuyên khoa để đảm bảo sự thành công của cuộc mổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

4. **Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. Stonebraker JS, "**A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world", Haemophilia, vol. 16, no. 1, pp. 20-32, 2010.
5. **World Hemophilia Federation,** Guidelines for the management of hemophilia, Vol 2, 2nd ed, Montreal: Blackwell, 2012
6. **Hye Lim Jang, Young Shil Park Hee Young Ju,** "The efficacy of bypassing agents in surgery of hemophilia patients with inhibitors ," Blood Research, vol. 50, no. 3, pp. 173-178, Sep. 2015.
7. **Jiaan-Der Wang, Shin-Tsu Chang et al** Kwok-Man Tong, "Outcome of perioperative hemostatic management in patients with hemophilia without inhibitors undergoing 161 invasive or surgical procedures," Journal of Chinese Medical Association, vol. 8, pp. 926-928, 2018.
8. **Carlos Rodriguez-Merchan, J.D Wiedel,** T Wallny et al, "Elective orthopedic surgery for hemophilia patients with inhibitors: new opportunities," Seminars in Hematology, vol. 2004, pp. 109-116.
9. **P. L. F. GIANGRANDE, J. T. WILDE, B. MADAN et al,** "Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSeven] in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors," Haemophilia, vol. 15, pp. 501-508, 2009.
10. **Rickard KA,** "Guidelines for therapy and optimal dosage of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia," Haemophilia, vol. 1, no. 1, pp. 8-13, 1995.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỔ SUNG ELTROMBOPAG VÀO PHÁC ĐỒ ATG KẾT HỢP CYCLOSPORIN A TRONG BỆNH SUY TỦY XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC: BÁO CÁO 4 TRƯỜNG HỢP

Nguyễn Oanh Thùy Linh*, Huỳnh Thiện Ngôn*, Phù Chí Dũng*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng trước điều trị, kết quả điều trị ban đầu, các biến chứng trong điều trị ở bệnh nhân suy tủy xương với phác đồ kết hợp anti Thymoglobulin (ATG), Cyclosporin A và Eltrombopag.

Phương pháp: Hồi cứu mô tả, báo cáo 4 ca bệnh Suy tủy xương vô căn được tiến hành điều trị phác đồ có ATG kết hợp Cyclosporin A và Eltrombopag tại BV TMHH.

Kết quả: Từ tháng 10/2019 đến nay, chúng tôi có 4 ca bệnh suy tủy xương độ nặng, 2 ca kháng trị với điều trị ức chế miễn dịch chuẩn, 2 ca mới chẩn đoán lần đầu, trong đó có 2 trường hợp kèm PNH. Sau điều trị ít nhất 3 tháng, 1 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần,3 bệnh nhân không đáp ứng, nhưng sau đó có 2 bệnh nhân có đáp ứng một phần sau 6 tháng. Trong quá trình điều trị, có 1 bệnh nhân có phản ứng huyết thanh sau truyền ATG độ I, 1 bệnh nhân có tăng men gan độ 3, phải tạm ngưng Eltrombopag 2 tuần.

Kết luận: Điều trị bổ sung Eltrombopag vào phác đồ ức chế miễn dịch chuẩn trên bệnh nhân suy tủy mang lại kết quả hứa hẹn, việc sử dụng được ghi nhận là an toàn, dễ dung nạp, tuy nhiên ảnh hưởng lâu dài trên bệnh nhân cần thời gian theo dõi dài hơn.

Từ khóa: suy tủy xương, Eltrombopag.

**Bệnh viện Truyền máu – Huyết học*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Oanh Thùy Linh
Email: oanhthuylinh@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/8/2020
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2020
Ngày duyệt bài: 27/9/2020

SUMMARY

INITIAL EFFECTIVE EVALUATION OF ADDING ELTROMBOPAG TO ANTITHYMOCYTE GLOBULIN PLUS CYCLOSPORIN REGIMEN FOR APLASTIC ANEMIA AT BLOOD TRANSFUSION HOSPITAL: 4 CASE REPORTS

Aims: Describe the clinical features, initial treatment response, and adverse effects in the combination of the anti-Thymoglobulin (ATG), Cyclosporin A, and Eltrombopag regimen.

Objects and Methods: Retrospective description, case report. We reported four cases of aplastic anemia diagnosed and treated with Eltrombopag and ATG, Cyclosporin A at BTH hospital since 10/2019.

Results: From October 2019 until now, we have had four cases of severe aplastic anemia. Three cases were resistant to standard immunosuppressive therapy, one case was diagnosed for the first time, including two cases with PNH. After 3 months, 1 patient achieved a partial response, 3 patients did not respond, then there were 2 patients met partial response after 6 months. In the course of treatment, 1 patient had a serum reaction grade I of ATG, 1 patient presented with the elevation of liver enzymes, which lead to suspending Eltrombopag for 2 weeks.

Conclusions: Eltrombopag added to standard immunosuppression regimen offers a promising response for newly diagnosed, relapsed, or refractory patients, usage is reported to be safe

and well-tolerated. However, the long-term effects of Eltrombopag remain to be defined.

Key words: aplastic anemia, Eltrombopag.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tủy xương là tình trạng bệnh lý của tủy xương được đặc trưng bởi sự giảm sản hoặc bất sản tế bào tủy, dẫn đến giảm một, hai hoặc ba dòng tế bào máu ngoại vi. Ghép tế bào gốc là phương pháp được lựa chọn cho bệnh nhân trẻ tuổi có người cho cùng huyết thống phù hợp HLA [1]. Tuy nhiên, hầu hết các bệnh nhân lại không đủ điều kiện ghép tủy xương do: (1) không tìm được người cho phù hợp, (2) bệnh lý nền kèm theo, hoặc (3) ở độ tuổi không thích hợp. Phương pháp điều trị chuẩn được đặt ra đối với những trường hợp này sử dụng thuốc ức chế miễn dịch Antithymocyte globulin ngựa (h-ATG) kết hợp với cyclosporine A (CsA), cho tỷ lệ đáp ứng 60-70%. Tuy nhiên, có rất ít các phương pháp điều trị thay thế khác ở những bệnh nhân suy tủy kháng trị, tái phát hoặc cả những trường hợp mới chẩn đoán không đủ điều kiện ghép tế bào gốc, ví dụ như thay thế ATG ngựa bằng ATG thỏ hay mycophenolate mofetil đều không làm cải thiện tỷ lệ đáp ứng [2], [3].

Eltrombopag là một loại thuốc đồng vận thụ thể thrombopoietin, do thụ thể thrombopoietin có ở cả tế bào mẫu tiểu cầu và tế bào gốc tạo máu, điều trị với Eltrombopag có thể cùng lúc kích thích tủy xương sản sinh cả ba dòng tế bào máu. Hàng loạt các nghiên cứu về việc sử dụng Eltrombopag trong điều trị suy tủy mức độ nặng mới chẩn đoán, tái phát hay kháng trị đã và đang được tiến hành, ghi nhận tỉ lệ đạt đáp ứng chung trên 80% và đáp ứng hoàn toàn dao động từ 30% đến gần 60% [1]. Những kết quả nghiên cứu ban đầu này cho thấy việc sử dụng Eltrombopag có tác động đáng kể trong việc kích thích sản xuất cả ba dòng tế bào máu. Trong bài này, chúng tôi báo cáo về 4 trường hợp suy tủy mức độ nặng đã được điều trị bổ sung eltrombopag vào phác đồ ATG kết hợp CsA.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán Suy tủy xương vô căn, không đủ điều kiện ghép tế bào gốc và được điều trị bổ sung eltrombopag vào phác đồ ATG kết hợp CsA.

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả hàng loạt ca.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu hồ sơ bệnh án những bệnh nhân có đặc điểm: 1) Được chẩn đoán Suy tủy vô căn và không đủ điều kiện ghép tế bào gốc. 2) Lâm sàng ổn định, chức năng gan thận bình thường, đủ điều kiện để bắt đầu điều trị.

Phác đồ điều trị: ATG ngựa (40mg/kg/ngày) từ ngày 1 đến ngày 4 hay ATG thỏ (3,75 mg/kg/ngày từ ngày 1 đến ngày 5). Cyclosporin A (6 – 12mg/kg/ngày) từ ngày 1 đến 6 tháng, sau đó giảm liều dần và ngưng, duy trì nồng độ 200 – 300 ng/ml trong 6 tháng đầu. Eltrombopag 75mg/ngày từ ngày 1 đến 6 tháng, sau đó ngưng.

Đánh giá đáp ứng [4]: (1) Không đáp ứng; (2) Đáp ứng một phần; (3) Đáp ứng hoàn toàn

Theo dõi: phản ứng rash da, chức năng gan, thận, biến chứng thuyên tắc và điều chỉnh liều theo mức đồ các biến chứng. Đánh giá: huyết đồ sau 3 tháng; huyết đồ, tủy đồ, sinh thiết tủy sau 6 tháng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân trước điều trị

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân trước điều trị

BN	Giới	Tuổi	Mức độ	Mật độ tế bào	PNH	NST	Điều trị trước đó
1	Nữ	27	Nặng	5% - 10%	Không	46, XX	Không
2	Nữ	19	Nặng	5% - 10%	Có	-	ATG ngựa và CSA
3	Nữ	17	Nặng	< 5%	Có	-	Methylprednisolone và CSA
4	Nữ	61	Nặng	2% - 10%	Không	46, XX	Không

BN: bệnh nhân, PNH: paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, HCL: hồng cầu lưới, NST: nhiễm sắc thể, CSA: Cyclosporin A

Chúng tôi báo cáo 4 trường hợp bệnh nhân nữ, với độ tuổi thấp nhất là 17 tuổi và cao nhất là 61 tuổi; được chẩn đoán suy tủy mức độ nặng, trong đó có 2 bệnh nhân có kèm PNH (BN số 2, 3); chỉ có 2 BN được làm kiểm tra bộ NST (BN số 1, 4) và không ghi nhận bất thường. Cả 4 bệnh nhân đều không đủ điều kiện ghép tế bào gốc, 3 trường hợp (BN số 1, 2, 3) không tìm được nguồn tế bào gốc phù hợp HLA và 1 trường hợp do BN lớn tuổi (BN số 4) không ưu tiên ghép mà được điều trị thuốc ức chế miễn dịch; trong đó có 2 trường hợp (số 2, 3) kháng trị với điều trị ức chế miễn dịch trước đó.

Kết quả sau điều trị

Bảng 2: Tóm tắt mức độ đáp ứng và các biến cố sau điều trị

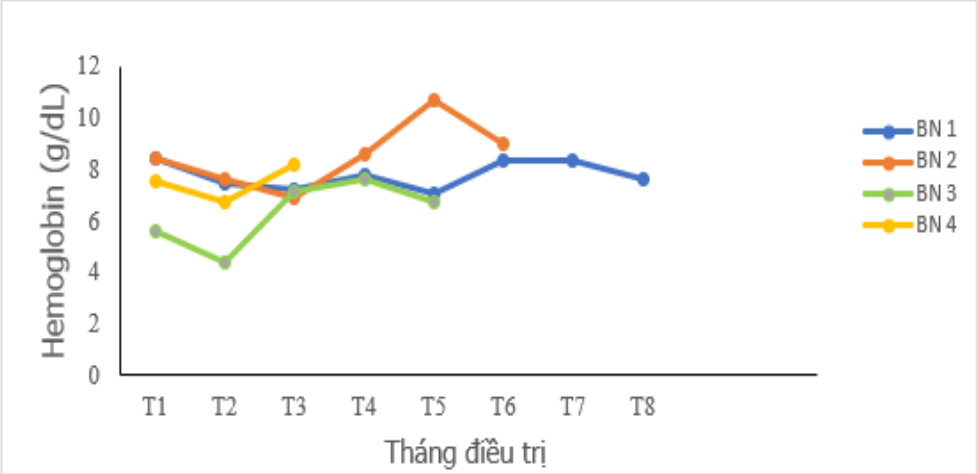
BN	Đánh giá sau 3 tháng			Đánh giá sau 6 tháng			Thời gian điều trị (tháng)	Đánh giá đáp ứng	Biến cố sau điều trị
	Hb	PLT	Neu	Hb	PLT	Neu			
1	7,2	51	1,11	8,3	45,0	2,82	8	Một phần	-
2	6,9	35	1,18	9,0	47,0	1,45	6	Một phần	-
3	7,5	12	0,78	-	-	-	5	Không	Tăng men gan độ III
4	8,2	45	1,02	-	-	-	3	Một phần	Dị ứng độ II

Hgb: Hemoglobin (g/dL); PLT: số lượng tiểu cầu (x$10^{\wedge 9}$/L); Neu: số lượng bạch cầu hạt (x $10^{\wedge 9}$/L)

Sau thời gian điều trị ít nhất 3 tháng, có 1 bệnh nhân (BN số 4) được đánh giá có đáp ứng một phần (hồi phục cả 3 dòng tế bào) và 3 bệnh nhân không đáp ứng (BN số 1, 2, 3).

Tại thời điểm đánh giá 6 tháng, BN số 1, 2 đạt được đáp ứng một phần.

BN số 3 chưa đạt đáp ứng nhưng chỉ mới được theo dõi gần đây và hiện mới đánh giá đáp ứng sau 3 tháng, vẫn đang tiếp tục được điều trị Eltrombopag và Cyclosporin A đến 6 tháng và sẽ được đánh giá mức độ đáp ứng sau đó.



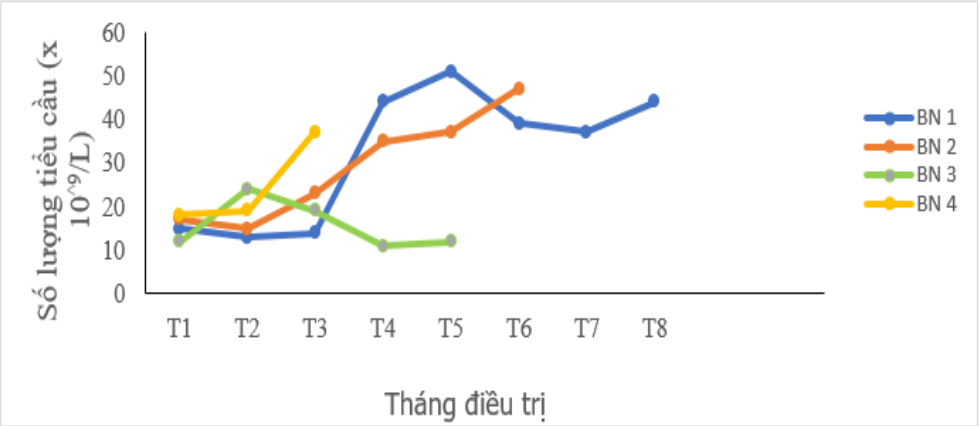
Biểu đồ 1: Biểu đồ theo dõi Hb sau điều trị của 4 bệnh nhân

Hầu hết các BN đều không có sự cải thiện mức độ Hb sau thời gian điều trị, chỉ có BN số 2 có tăng rõ rệt mức Hgb lên trên mức 10,0g/dL (trước đó BN chỉ có mức Hb khoảng 6.5 – 7,0g/dL). Tuy nhiên chỉ có BN số 3 còn phụ thuộc truyền hồng cầu do mức Hb < 8,0g/Dl



Biểu đồ 2: Biểu đồ theo dõi số lượng bạch cầu hạt sau điều trị ở 4 bệnh nhân

Chỉ có 2 BN có mức Neu dưới 500 x $10^{\wedge 9}$/L lúc chẩn đoán (BN số 3, 4). BN số 1 và 2 vẫn duy trì được số lượng Neu như lúc ban đầu. BN số 3 không ghi nhận sự cải thiện số lượng Neu sau điều trị, BN số 4 có đáp ứng (tăng số lượng Neu lên trên mức 1000 x 10^9/L so với lúc chẩn đoán). Không có BN nào ghi nhận biến chứng nhiễm trùng nặng.



Biểu đồ 3: Biểu đồ theo dõi số lượng tiểu cầu sau điều trị ở 4 bệnh nhân

Có 3 BN có đáp ứng trên dòng tiểu cầu (BN số 1, 2, 4), không còn nhu cầu truyền tiểu cầu. Mức tiểu cầu dao động trong khoảng 30 – 50 x 10^9/L. Chỉ có BN số 3 không ghi nhận sự cải thiện mức tiểu cầu với mức tiểu cầu luôn < 20 x 10^9/L.

Biến chứng trong điều trị

Theo bảng 2, có 1 bệnh nhân (BN số 4) có phản ứng huyết thanh độ II khi đang truyền ATG với triệu chứng sốt, run. 1 bệnh nhân (số 3) có biến chứng tăng men gan độ III (ALT/AST 222/110 U/L) và được tạm ngưng Eltrombopag trong 2 tuần, sau đó có được tiếp tục điều trị Eltrombopag do tình trạng men gan cải thiện. Hiện tại trên 4 bệnh nhân chưa ghi nhận độc tính đáng kể phải ngưng Eltrombopag trong quá trình điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Hiện nay ngày càng nhiều nghiên cứu cho thấy việc sử dụng Eltrombopag kết hợp với phương pháp điều trị ức chế miễn dịch chuẩn mang lại tỉ lệ đáp ứng về mặt huyết học rất đáng kể [5].

Sau điều trị ít nhất 3 tháng, 1 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, có 3 bệnh nhân không đáp ứng, nhưng sau đó có 2 bệnh nhân có đáp ứng một phần sau 6 tháng. Mức độ phục hồi các dòng tế bào máu trong báo cáo này cao hơn với một số nghiên cứu trên thế giới, như trong báo cáo năm 2012 của Olnes và cộng sự đánh giá đáp ứng của Eltrombopag trên bệnh nhân suy tủy kháng trị cho thấy sự cải thiện về số lượng tiểu cầu, hồng cầu và bạch cầu hạt ở 11/25 bệnh nhân sử dụng Eltrombopag kết hợp [6]. Desmond và cộng sự cũng báo cáo kết quả tương tự khi quan sát trên 18 bệnh nhân được tiếp tục thêm vào thử nghiệm trước đó, ghi nhận sự giảm nhu cầu truyền máu và tỉ lệ đáp ứng chung (OR) là 40% (17/43 bệnh nhân), bao gồm đáp ứng trên 2 và cả 3 dòng tế bào, trong đó tỉ lệ đáp ứng cả 3 dòng tế bào là 16,3% (7/43 bệnh nhân) [7]. Về thời gian trung bình để đạt đáp ứng ban đầu được ghi nhận khoảng 12 tuần (dao động từ 8 – 14tuần) trong một số nghiên cứu. Khác với ghi nhận của các nghiên cứu đã được thực hiện, thời gian trung bình để đạt đáp ứng ban đầu mà cụ thể là dòng tiểu cầu trong báo cáo của chúng tôi dao động trong khoảng từ 16 – 24 tuần, tuy nhiên do số lượng mẫu vẫn còn rất ít, và hơn nữa một số nghiên cứu cũng đã ghi nhận thời gian trung bình để đạt đáp ứng chung là 14 tháng,

17 tháng để đạt đáp ứng huyết học, điều này có thể chỉ ra rằng điều trị ức chế miễn dịch có hoặc không kết hợp với Eltrombopag có thể mang lại đáp ứng muộn [7], [8], do vậy cần phải quan sát thêm trên một số lượng ca lớn hơn, với thời gian theo dõi kéo dài hơn.

Về độc tính của Eltrombopag trong quá trình điều trị, cả 4 bệnh nhân đều được điều trị với phác đồ ATG kết hợp CSA, sử dụng Eltrombopag liều khởi đầu là 75 mg/ngày từ ngày 1 của phác đồ và duy trì liều này trong suốt thời gian điều trị, điều này khác so với các nghiên cứu trên thế giới. Hầu hết các nghiên cứu thử nghiệm pha 2 đều sử dụng liều khởi đầu thấp 50 mg/ngày, tăng 25 mg mỗi 2 tuần tùy theo số lượng tiểu cầu, tối đa 150 mg/ngày [6], [9]. So với các dân số khác, độ thanh thải của Eltrombopag thấp hơn khoảng 33-52% ở người châu Á [10]. Do vậy, hầu hết các khuyến cáo đều cho rằng nên khởi đầu điều trị Eltrombopag ở bệnh nhân gốc Á với liều thấp hơn 50% [11]. Việc tăng liều sử dụng Eltrombopag liệu có thực sự mang lại hiệu quả hay không hiện nay vẫn chưa có kết luận rõ ràng, độc tính nghiêm trọng của Eltrombopag chưa được ghi nhận trong các nghiên cứu đã thực hiện [5], [7], [8], [12]. Điều này cũng tương tự với kết quả báo cáo của chúng tôi, hầu hết đều không ghi nhận tác dụng phụ nào đáng kể trên bệnh nhân, duy chỉ có 1 bệnh nhân có tình trạng tăng men gan độ 3 và phải hoãn điều trị trong vòng 2 tuần, tuy nhiên tình trạng tăng men gan này đã được ghi nhận từ đợt điều trị ức chế miễn dịch lần đầu và kéo dài cho tới hiện tại, do vậy việc kết luận tình trạng tăng men gan của bệnh nhân này do độc tính của Eltrombopag là chưa có cơ sở rõ ràng.

Ngoài ra Eltrombopag còn gây ra những biến cố lâu dài khác trên bệnh nhân, ghi nhận của Desmond và cộng sự trên báo cáo năm 2014 đánh giá về sự duy trì đáp ứng với điều trị trước đó sau khi ngưng thuốc, cho thấy có 8/43 bệnh nhân xuất hiện bất thường nhiễm sắc thể mới, thời gian trung bình từ 3 đến 13 tháng sau khi bắt đầu sử dụng Eltrombopag. Chỉ có 2 bệnh nhân trong báo cáo này có hình ảnh loạn sinh trên xét nghiệm tế bào học, và có 5/8 bệnh nhân có bất thường nhiễm sắc thể số 7 mới, không có bệnh nhân nào xuất hiện tế bào blast mới [5]. Trong 4 ca suy tủy được báo cáo, có 2 ca được thực hiện kiểm tra bộ nhiễm sắc thể tại thời điểm chẩn đóan, trong đó chỉ có 1 ca được khảo sát bộ nhiễm sắc thể tại thời điểm đánh giá sau 6 tháng, và không ghi nhận xuất hiện bất thường nhiễm sắc thể mới trên bệnh nhân này. Việc thực hiện khảo sát bộ nhiễm sắc thể tại thời điểm chẩn đoán và khi đánh giá đáp ứng điều trị ở thời điểm 3 tháng/ 6 tháng không được thực hiện thường quy tại bệnh viện chúng tôi, quyết định phụ thuộc vào đánh giá lâm sàng của từng bác sĩ điều trị. Do vậy có thể bỏ sót các bất thường mới xuất hiện sau thời gian điều trị dù chưa có một nghiên cứu nào khẳng định chắc chắn về nguy cơ xuất hiện monosomy 7 hay hội chứng loạn sinh tủy sau khi sử dụng eltrombopag kéo dài [6]. Tuy nhiên Olnes và cộng sự cũng khuyên rằng nên thực hiện đánh giá bộ nhiễm sắc thể cùng lúc với đánh giá đáp ứng điều trị [6].

V. KẾT LUẬN

Đánh giá đáp ứng sau điều trị ít nhất 3 tháng, 1 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, 3 bệnh nhân không đáp ứng, nhưng sau đó có 2 bệnh nhân có đáp ứng một phần sau 6 tháng.

Hiện tại trên 4 bệnh nhân chưa ghi nhận độc tính đáng kể phải ngưng Eltrombopag trong quá trình điều trị.

KIẾN NGHỊ

Eltrombopag ngày nay đã được chứng minh là 1 phương pháp điều trị thay thế trong điều trị suy tủy mới chẩn đoán, tái phát hay kháng trị. Việc sử dụng Eltrombopag cũng được ghi nhận là an toàn, dễ dung nạp. Tuy nhiên vẫn chưa có nhiều nghiên cứu về nguy cơ làm gia tăng bất thường monosomy 7 hay các bất thường nhiễm sắc thể khác khi sử dụng Eltrombopag kéo dài, hay việc sử dụng liều Eltrombopag là bao nhiêu có thể làm tăng tỉ lệ đáp ứng điều trị. Tính an toàn khi sử dụng eltrombopag kéo dài còn cần thêm thời gian theo dõi và thực hiện tiếp các nghiên cứu mở rộng khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Eser Ali, Pepedil Tanrıkulu Funda, et al., (2016).** Successful treatment of severe aplastic anemia with Eltrombopag : A case report. Medical Science and Discovery, **3**, pp
2. **Di Bona E., Rodeghiero F., et al., (1999).** Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). Br J Haematol, **107**(2), pp 330-334.
3. **Young Neal S., Calado Rodrigo T., et al., (2006).** Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood, **108**(8), pp 2509-2519.
4. **Marsh, J.C., Ball, S.E., et al., (2009).** Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. British Journal of Haematology, 147, 43–70.
5. **Townsley Danielle M., Scheinberg Phillip, et al., (2017).** Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. New England Journal of Medicine, **376**(16), pp 1540-1550.
6. **Olnes Matthew J., Scheinberg Phillip, et al., (2012).** Eltrombopag and Improved Hematopoiesis in Refractory Aplastic Anemia. New England Journal of Medicine, **367**(1), pp 11-19.
7. **Desmond R., Townsley D. M., et al., (2014).** Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood, **123**(12), pp 1818-1825.
8. **Olnes M. J., Scheinberg P., et al., (2012).** Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med, **367**(1), pp 11-19.
9. **Hwang Y. Y., Gill H., et al., (2018).** Eltrombopag in the management of aplastic anaemia: real-world experience in a non-trial setting. Hematology, **23**(7), pp 399-404.
10. **Matthys Gemma, Park Jung Wook, et al., (2011).** Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Clinical Pharmacokinetics, Platelet Response, and Safety of Eltrombopag at Supratherapeutic Doses of up to 200 mg Once Daily in Healthy Volunteers. The Journal of Clinical Pharmacology, **51**(3), pp 301-308.
11. **Gill H., Wong R. S. M., et al., (2017).** From chronic immune thrombocytopenia to severe aplastic anemia: recent insights into the evolution of eltrombopag. Ther Adv Hematol, **8**(5), pp 159-174.
12. **Assi Rita, Garcia-Manero Guillermo, et al., (2018).** Addition of eltrombopag to immunosuppressive therapy in patients with newly diagnosed aplastic anemia. Cancer, **124**(21), pp 4192-4201.

BÁO CÁO CA BỆNH TĂNG TIỂU CẦU TIÊN PHÁT Ở PHỤ NỮ CÓ THAI

Nguyễn Lan Phương*, Vũ Đức Bình*,
Đặng Hoàng Hải, Nguyễn Thị Minh Nguyệt***

TÓM TẮT

Trong nhóm bệnh tăng sinh tủy mạn tính ác tính, tăng tiểu cầu tiên phát là bệnh hay gặp ở nhóm phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ. Do có thể xảy ra nhiều biến chứng trong thai kỳ ở những bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát cũng như việc sử dụng Interferon α còn hạn chế ở Việt Nam, quản lý và điều trị nhóm bệnh nhân này còn nhiều khó khăn. Chúng tôi xin báo cáo một trường hợp tăng tiểu cầu tiên phát được theo dõi và điều trị trong suốt thai kỳ.

Từ khóa: Tăng tiểu cầu tiên phát, thai kỳ, biến chứng, quản lý và điều trị

SUMMARY

A CASE OF PREGNANCY IN PATIENT WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

The chronic myeloproliferative disorders, essential thrombocythemia (ET) often present in patients of childbearing potential. Due to possible complications reports of pregnancy associated with ET have associated with a significant increase incidence of severe been published and the limited use of interferon α in Vietnam. Management and treatment of this group of patients may be difficult. We would like to report a primary case of thrombocythemia that is monitored and treated throughout pregnancy.

Key word: Essential thrombocythemia, Pregnancy, complication Plateletpheresis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong nhóm các bệnh tăng sinh tủy mạn tính ác tính theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới năm 2016, tăng tiểu cầu tiên phát có tỷ lệ gặp từ 0.2-0.3/100.000 dân, gặp nữ giới nhiều hơn nam giới. Độ tuổi thường gặp nhất là từ trên 60-65 tuổi, tuy nhiên khoảng 20% phụ nữ mắc tăng tiểu cầu tiên phát ở trong độ tuổi sinh sản. Theo thống kê, khoảng 50% số bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng, bởi vậy nhiều sản phụ không phát hiện ra bệnh cho tới khi biết mình có thai. Ngoài ra, bản chất ác tính của bệnh sẽ làm cho các bệnh nhân nữ trẻ tuổi rơi vào trạng thái bi quan về khả năng mang thai và làm mẹ của bản thân. Nếu quyết định mang thai thì tỷ lệ xảy thai cũng lên tới trên 70% và tỷ lệ xảy ra các biến chứng có khả năng đe dọa tính mạng của sản phụ là 9-11%. Tuy nhiên, bệnh tăng tiểu cầu tiên phát không phải là một chống chỉ định của việc mang thai. Chính bởi những lý do trên, các trường hợp bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát trong thai kỳ từ lâu đã được các bác sĩ chuyên ngành huyết học và sản khoa hết sức quan tâm, đặc biệt ở các vấn đề liên quan tới quản lý và điều trị trước, trong và sau thai kỳ: nguy cơ xảy thai, nguy cơ gặp các biến chứng ở bệnh nhân, độc tính và các tai biến

**Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương*
***Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Lan Phương
Email: nguyenlanphuong791977@gmail.com
Ngày nhận bài: 21/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 22/9/2020
Ngày duyệt bài: 08/10/2020

của các phương pháp điều trị bệnh đối với thai nhi [1], [2], [3]. Bởi vậy, chúng tôi báo cáo về một thai kỳ của một phụ nữ phát hiện mắc tăng tiểu cầu tiên phát từ năm 22 tuổi, quyết định mang thai lần đầu năm 24 tuổi và thảo luận thêm về cơ hội cũng như các khó khăn thách thức có thể gặp trong bệnh cảnh lâm sàng này, đặc biệt là trong điều kiện, hoàn cảnh ở Việt Nam.

BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 22 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, có biểu hiện đau đầu, buồn nôn, tê bì tay chân từ tháng 4 năm 2016, đi khám tại phòng khám tư xét nghiệm có tiểu cầu tăng cao, chuyển Viện Huyết học và truyền máu trung ương để điều trị. Tại đây, qua thăm khám, ngoài các triệu chứng cơ năng kể trên, chúng tôi không phát hiện hội chứng huyết, hội chứng thiếu máu, hội chứng màng não, gan, lách, các hạch ngoại vi không to và không có các dấu hiệu thần kinh khu trú. Xét nghiệm của bệnh nhân có số lượng tiểu cầu tăng rất cao 2542 G/L, giảm khả năng ngưng tập tiểu cầu với ADP, Collagen và Ristocetin (phương pháp quang học, huyết tương giàu tiểu cầu):, LDH tăng cao 1220 U/L (Giá trị bình thường: 220-460 U/L), xét nghiệm tủy đồ và sinh thiết tủy xương nghĩ nhiều tới hội chứng tăng sinh tủy ưu thế dòng mẫu tiểu cầu, xét nghiệm không có đột biến JAK 2 V617F, không gen đột biến BCR-ABL 1.

Bảng 1: Một số kết quả xét nghiệm khi vào viện

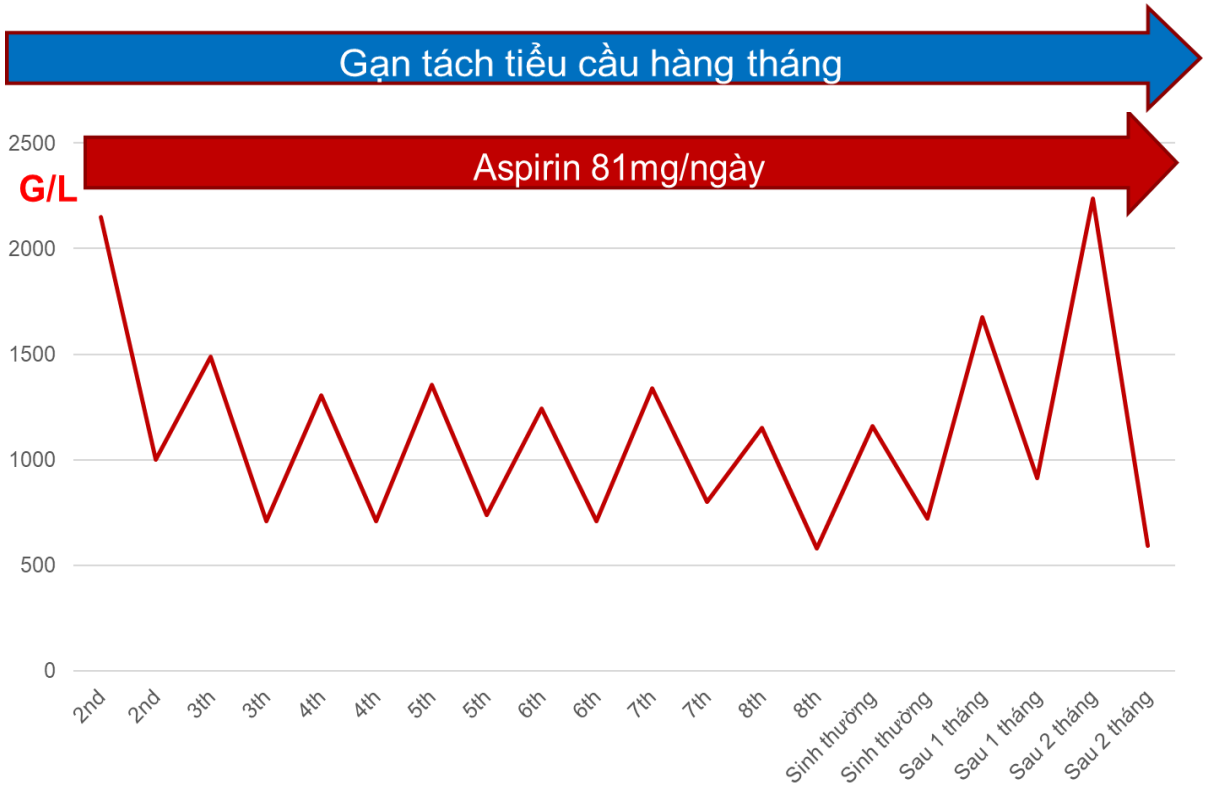
Xét nghiệm	Chỉ số
Tổng phân tích tế bào máu	-Số lượng tiểu cầu 2542 G/L -Lượng huyết sắc tốt 124 g/L, Hematocrit 0.38 L/L -Số lượng bạch cầu 16.98 G/L (Tủy bào 1%, hậu tủy bào 1%, bạch cầu đũa 1%, đoạn trung tính 63%, đoạn ưa axit 4%, đoạn ưa bazơ 1%, lymphocyte 15%, monocyte 4%)
Sinh hóa máu	-LDH 1220 U/L, Creatinin 69 mcm/L,
Đông máu	Fibrinogen 3.56 g/L, PT 80%, rAPTT 1.2, rTT 0.89, D-Dimer 140 NTTC: Collagen 1%, ADP 14%, Ristocetin 0%
Sinh thiết tủy xương	Tủy giàu tế bào, phân bố không đều. Dòng hồng cầu tăng sinh, phát triển biệt hóa được, rối loạn hình thái. Dòng BC hạt tăng sinh, gặp đủ lứa tuổi, hình thái biến đổi. Tủy giàu MTC, rối loạn hình thái, nhân xù xì, không gặp ALIP và TB K di căn, xơ rải rác
Di truyền	JAK 2 V617F (-), BCR- ABL 1 (-)

Bệnh nhân được chỉ định gạn tách tiểu cầu kết hợp với aspirin 81 mg/ngày, hydroxyurea 2g/ngày và Cytarabine 50mg/ngày trong 3 ngày để giảm nhanh số lượng tiểu cầu, các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân nhanh chóng được cải thiện: hết đau đầu, buồn nôn, tê bì.

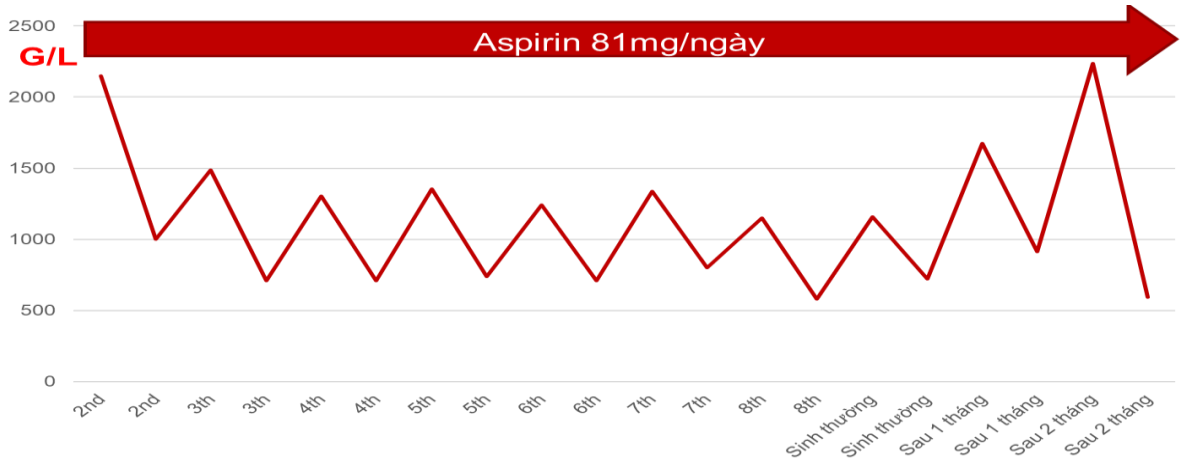
Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là tăng tiểu cầu tiên phát nhóm nguy cơ thấp theo tiêu chuẩn WHO 2016 [1], tiếp tục điều trị hydroxyurea 2g/ngày kết hợp aspirin 81 mg/ngày, số lượng tiểu cầu duy trì từ 400-

600 G/L

- Tháng 10/2018, bệnh nhân có nguyện vọng có thai nên đã dừng điều trị hydroxyurea, chỉ duy trì Aspirin 81 mg/ngày. 29/01/2018, bệnh nhân siêu âm kiểm tra được chẩn đoán thai 9 tuần tuổi, xét nghiệm số lượng tiểu cầu tăng cao từ 2150 G/L vào viện điều trị. Bệnh nhân được chỉ điều trị kết hợp gạn tách tiểu cầu 1-2 lần/tháng kết hợp aspirin 81mg/ngày. Gạn tách tiểu cầu được thực hiện bằng máy gạn tách các thành phần máu Spectra Optia với chương trình được lựa chọn là "Platelet Depletion", thời gian mỗi thủ thuật kéo dài khoảng 150-180 phút, thể tích máu xử lý tương đương khoảng 1,5-2 lần tổng lượng máu của bệnh nhân, chất chống đông được sử dụng là Natri Citrat, quá trình thực hiện các thủ thuật không xảy ra tai biến. Sau mỗi thủ thuật, số lượng tiểu cầu giảm nhanh xuống mức từ 500 đến 800 G/L nhưng sau đó tăng cao trở lại mức >1200 G/L ở tháng tiếp theo: quý I từ 1300-1500 G/L, sau gạn còn 700-800 G/L), quý II từ 1200-1350 G/L, sau gạn còn 600-700 G/L, quý III từ 1100-1300 G/L, sau gạn còn 500-700 G/L). Về lâm sàng, sản phụ không có biểu hiện của xuất huyết, huyết khối/tắc mạch và tiền sản giật trong suốt thai kỳ. Thai phát triển bình thường được theo dõi định kỳ bằng siêu âm 1 tháng/1 lần, ngoài ra không phát hiện biểu hiện bất thường về rau thai và nước ối.



Biểu đồ 1: Sự thay đổi của số lượng tiểu cầu trong thai kỳ



29/08/2019: bệnh nhân chuyển dạ sinh thường vào tuần thứ 40 của thai kỳ. Trẻ sinh ra có cân nặng 3,3 Kg, Apgar 1 phút – 5 phút: 8-9 điểm, bú mẹ hoàn toàn, không có biểu hiện bệnh lý. Bệnh nhân sau sinh nuôi còn bằng sữa mẹ hoàn toàn, tiếp tục duy trì aspirin và gạn tách tiểu cầu định kỳ (có biểu hiện tiểu cầu tăng cao hơn quý 2 và quý 3 của thai kỳ), dao động trong khoảng 1600-2200 G/L, tiểu cầu sau gạn giảm xuống còn 800-900 G/L

IV. BÀN LUẬN

Thai kỳ ở các bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát là một bệnh cảnh lâm sàng đặc biệt. Về phía thai nhi, sảy thai là biến chứng hay gặp nhất là 71,1%, trong đó xảy thai ngay trong quý đầu chiếm phần lớn với tỷ lệ 59,9%, tỷ lệ xảy ra biến chứng ở sản phụ là 9,6%, tiền sản giật là biến chứng hay gặp nhất, sau đó là. Cơ chế bệnh sinh hiện nay còn chưa được làm rõ, tuy nhiên huyết khối/tắc mạch và chảy máu là những biến chứng thường gặp ở nhóm bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát và lợi ích của liệu pháp chống huyết khối và giảm tế bào máu đối với các biến chứng gặp phải trong thai kỳ, các tác giả trên thế giới cho rằng có sự liên quan giữa 2 hiện tượng này [4]. Nhiều bằng chứng về các biến chứng liên quan tới mạch máu của bánh rau cũng như hệ thống mạch máu của sản phụ đã được báo cáo ở nhiều nghiên cứu [4], [5]. Bệnh nhân của chúng tôi phân nhóm nguy cơ theo thang điểm IPSET chỉ thuộc nhóm nguy cơ rất thấp [6] tuy nhiên thai kỳ của bệnh nhân được đánh giá là thai kỳ có nguy cơ cao do có số lượng tiểu tăng rất cao >1000G/L [1]. Sự khác biệt này có thể do thang điểm IPSET chưa được nghiên cứu trên nhóm phụ nữ có thai cũng như nhiều yếu tố có thể không gặp ở nhóm đối tượng trẻ tuổi này.

Vì có thai kỳ có nguy cơ cao và số lượng tiểu cầu cao như vậy, bệnh nhân có chỉ định điều trị chống đông và giảm số lượng tiểu cầu. Các nghiên cứu đã chứng minh do có sự thay đổi về chức năng tiểu cầu trong bệnh tăng tiểu cầu tiên phát nên khi tiểu cầu quá cao thì nguy cơ xảy ra các biến chứng liên quan đến huyết khối/tắc mạch và chảy máu sẽ cao hơn. Trong đó, xu hướng chảy máu có phần chiếm ưu thế do biểu hiện của bệnh lý Von-Willerbrand mắc phải, nặng hơn khi sử dụng các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu khi chưa kiểm soát được số lượng tiểu cầu [7]. Tuy vậy, mang thai đã là một tình trạng tăng đông sinh lý, do đó việc dự phòng và điều trị huyết khối/tắc mạch cũng hết sức quan trọng [8]. Bệnh nhân của chúng tôi có số lượng tiểu cầu tăng rất cao 2542 G/L, giảm khả năng ngưng tập tiểu cầu với các chất đồng

vận như ADP, collagen, đặc biệt là ristocetin (0%), kèm theo có một số triệu chứng gợi ý tới sự tồn tại của các biến cố vi mạch như đau đầu, tê bì các đầu ngón tay ngón chân. Do đó, chúng tôi đã quyết định kết hợp việc sử dụng aspirin liều thấp 81 mg/ngày và gạn tách tiểu cầu định kỳ trong suốt thai kỳ để điều trị cho bệnh nhân.

Dù bệnh nhân đáp ứng và dung nạp rất tốt với hydroxyurea nhưng nhóm thuốc này cùng các thuốc diệt tế bào thường sử dụng ở Việt Nam như Hydroxyurea, anagrelide, pipobroman và busulfan đều có chống chỉ định ở phụ nữ có thai và nuôi con bằng sữa mẹ [9]. Hiện nay, trên thế giới chỉ có nhóm thuốc Interferon alpha, chưa đủ dữ liệu nghiên cứu để đưa ra khuyên cáo chính thức, được nhiều tác giả đồng thuận điều trị cho nhóm bệnh nhân này sau khi cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn của thuốc đối với thai nhi. Interferon alpha có khối lượng phân tử lớn nên không qua được hàng rào rau thai [2], tuy nhiên thuốc vẫn có thể được bài tiết vào sữa mẹ nên không nên sử dụng ở phụ nữ có cho con bú. Trong đó ưu tiên hàng đầu là Pegylated interferon alfa-2a, với liều khởi đầu thường là 45 mcg và tiêm 1 tuần 1 lần do thuốc có thời gian bán hủy dài, chỉnh liều dần theo mức độ đáp ứng của người bệnh, với liều tối đa đã được sử dụng trong một số nghiên cứu là 270 mcg/tuần [10]. Thuốc ít có tác dụng không mong muốn có hại ở mức độ III/IV, khả năng dung nạp thuốc khá tốt nên ít có bệnh nhân phải ngưng sử dụng thuốc do lý do này [10]. Tuy nhiên ở Viện Huyết học truyền máu trung ương, Interferon alpha hiện không có để điều trị cho bệnh nhân mắc các bệnh tăng sinh tủy mạn tính ác tính nói chung mà tăng tiểu cầu tiên phát nói riêng.

Aspirin được khuyến cáo sử dụng trong suốt thai kỳ với liều thấp từ 50-100mg. Thuốc đã được chứng minh là an toàn để sử dụng trong thai kỳ, giảm tỷ lệ tiền sản giật và không tăng nguy cơ chảy máu [11]. Theo kết quả của nghiên cứu phân tích gộp và tổng quan hệ thống từ 11 nghiên cứu, của tác giả Maze D và cộng sự, aspirin giảm tỷ lệ biến chứng nói chung, trong đó tỷ lệ thai sống cao hơn và không làm gia tăng nguy cơ chảy máu so với nhóm không sử dụng aspirin [3].

Bên cạnh dự phòng bằng aspirin, chúng tôi điều trị giảm số lượng tiểu cầu bằng phương pháp gạn tách tiểu cầu định kỳ với mục tiêu đưa số lượng tiểu cầu của bệnh nhân về dưới ngưỡng 1000 G/L trong các tháng của thai kỳ với mục đích dự phòng các biến chứng liên quan tới huyết khối/tắc mạch cũng như chảy máu trong bệnh cảnh của bệnh Von-Willerbrand mắc phải. Theo khuyến cáo của Hội gạn tách Mỹ, gạn tiểu cầu định kỳ có thể được chỉ định ở nhóm bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát có thai và kết hợp với Interferon alpha để kiểm soát số lượng tiểu cầu một cách bền vững. Bởi dù gạn tiểu cầu là phương pháp giảm số lượng tiểu cầu nhanh nhất tuy tác dụng đạt được không bền vững, có thể cần phải thực hiện liên tục nhiều lần trong 1 tháng tủy theo diễn biến của bệnh [7]. Bệnh nhân của chúng tôi đã cần thực hiện gạn tách tiểu cầu 1-2 lần/ 1 tháng, số lượng tiểu cầu đều tăng cao trở lại trên 1000 G/L trong khoảng thời gian ngắn nhưng số lượng tiểu cầu giảm dần theo quý. Điều nay có thể được giải thích bằng hiện tượng giảm tiểu cầu sinh lý trong thai kỳ. Thủ thuật này được sử dụng như một phương pháp điều trị bắc cầu đi kèm với các phương pháp khác trong nhiều nghiên cứu trên giới [7], [11]. Trên thế giới cũng đã có một số báo cáo ca bệnh về việc điều trị thai kỳ có nguy cơ cao bằng gạn tách tiểu cầu định kỳ đơn thuần hoặc kết hợp thêm với aspirin.

Tác giả	Bệnh nhân	Kết quả
Mercer et al (1988) [6]	30 tuổi, tiểu cầu 1300 G/L	Đẻ mổ, đủ tháng, cân nặng lúc sinh 4020g
Yamaguchi et al (2006) [19]	31 tuổi, tiểu cầu 1500-2000 G/L	Đẻ mổ, 34 tuần tuổi, cân nặng lúc sinh 2074g

V. KẾT LUẬN

Đây là bệnh cảnh lâm sàng không phải hiếm gặp, nếu không được theo dõi sát và điều trị kịp thời có thể nguy hiểm tới tính mạng sản phụ và thai nhi. Với sự tiến bộ của y học, tăng tiểu cầu tiên phát không còn là rào cản đối với khả năng làm mẹ của các bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát. Bằng thực tế quan sát được trên một ca bệnh cụ thể cùng các báo cáo, nghiên cứu của các tác giả trên thế giới, chúng tôi tin rằng gạn tách tiểu cầu định kỳ kết hợp cùng aspirin làm giảm biến chứng trong thai kỳ có nguy cơ cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **WHO** classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (2016).
2. **Kanellopoulou T. (2017).** Patients with essential thrombocytosis during pregnancy: Challenges and therapeutic dilemmas. Obstet Gynecol Rep, 1(1).
3. **Maze D., Kazi S., Gupta V., et al. (2019).** Association of Treatments for Myeloproliferative Neoplasms During Pregnancy With Birth Rates and Maternal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open, 2(10), e1912666.
4. **Randi M.L., Bertozzi I., Rumi E., et al. (2014).** Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia. American Journal of Hematology, 89(3), 306–309.
5. **L M., A T., A C., et al. (2009).** Outcome of 122 Pregnancies in Essential Thrombocythemia Patients: A Report From the Italian Registry. American journal of hematology, 84, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19705431/>, accessed: 07/02/2020.
6. **Haider M., Gangat N., Lasho T., et al. (2016).** Validation of the revised international prognostic score of thrombosis for essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo clinic patients. American Journal of Hematology, 91(4), 390–394.
7. **Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N., et al. (2019).** Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. Journal of Clinical Apheresis, 34(3), 171–354.
8. **Elliott M.A. and Tefferi A. (2003).** Thrombocythaemia and pregnancy. Best Practice & Research Clinical Haematology, 16(2), 227–242.
9. **Y A. and A O. (1987).** In Utero Morphological Effects of Hydroxyurea on the Fetal Development in Sprague-Dawley Rats. Jikken dobutsu. Experimental animals, 36, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3609151/>, accessed: 07/02/2020.
10. **Beauverd Y., Radia D., Cargo C., et al. (2016)**. Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythemia during pregnancy: outcome and safety. A case series. Haematologica, 101(5), e182–e184.
11. **Xu T., Zhou F., Deng C., et al. (2015).** Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. J Clin Hypertens, 17(7), 567–573.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM NHÂN KHẨU HỌC VÀ LÂM SÀNG BỆNH NHÂN HEMOPHILIA TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2019 - 2020

Nguyễn Thị Mai, Trần Thị Thảo, Phạm Thị Thanh Trang, Đỗ Thị Xuân, Phạm Thị Hiền, Bạch Quốc Khánh(*)

TÓM TẮT

Trong năm 2019 và 2020 có 818 bệnh nhân tham gia chương trình đăng kí rối loạn chảy máu toàn cầu WBDR trong đó chủ yếu là nam giới, tuổi trung bình 20 ± 15 tuổi (1-79 tuổi), 83% hemophilia A, 17% hemophilia B. Tỉ lệ bệnh nhân mức độ nặng, trung bình, nhẹ lần lượt là 67,5%, 23,3% và 9,2%. Trung vị thời gian xuất hiện chảy máu lần đầu là 12 tháng. Trung vị thời điểm chẩn đoán lần đầu là 20 tháng, bệnh càng nặng càng được chẩn đoán sớm. Tần suất chảy máu trung bình/năm là 12,4 lần, trung vị tần suất chảy máu khớp/năm là 8 lần. Chảy máu khớp và cơ chiếm tỉ lệ lần lượt là 76,3% và 13%. Có 38% có ít nhất 1 khớp đích.

SUMMARY

STUDY ON DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF HEMOPHILIA AT NATIONAL INSTITUE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION 2019-2020

The WBDR was used to collect data on 818 hemophilia patients in 2019 – 2020. Almost patient were men, the average age was 20 ± 15 years (1-79 years), 83% hemophilia A, 17 % hemophilia B. The rates of patients with severe, moderate and mild were 67.5%, 23.3% and 9.2%, respectively. Median time at first bleeding was 12 months. Median at the time of first diagnosis was 20 months, the patient more severe was diagnosed earlier. The ABR was 12.4, the AJBR was 8. Joint and muscle bleeding accounted for 76.3% and 13%, respectively. 38% have at least a target joint.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia là rối loạn đông máu di truyền hay gặp nhất. Bệnh gặp ở khắp nơi trên thế giới với tỷ lệ khoảng 1: 5000 trẻ em trai mới sinh, ước tính toàn thế giới có khoảng 400.000 bệnh nhân. Tại Việt Nam, ước tính toàn quốc có trên 6000 bệnh nhân, trong đó mới chỉ khoảng 60% được chẩn đoán và điều trị. Hiện nay tại Việt Nam, hiểu biết của nhân viên y tế cũng như của cộng đồng về bệnh còn rất hạn chế, các chính sách y tế dành cho người bệnh chưa phù hợp vì vậy đa số các trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán muộn, điều trị không đầy đủ, chất lượng sống thấp. Trung tâm Hemophilia viện Huyết học – Truyền máu TW là cơ sở điều trị hemophilia lớn nhất Việt Nam, hiện quản lí gần 2000 bệnh nhân hemophilia và các rối loạn chảy máu khác. Việc tìm hiểu đặc điểm lâm sàng và dịch tễ của bệnh nhân hemophilia được quản lí tại viện sẽ cung cấp cái nhìn toàn cảnh, có ý nghĩa quan trọng

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Mai
Email: hemophiliavn@gmail.com
Ngày nhận bài: 15/9/2020
Ngày phản biện khoa học: 15/9/2020
Ngày duyệt bài: 16/10/2020

trong việc chẩn đoán sớm, lên kế hoạch điều trị phù hợp cũng như vận động chính sách thuận lợi cho người bệnh. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: *Đánh giá đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng của bệnh nhân hemophilia được điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019 – 2020.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân hemophilia đến điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương trong hai năm 2019 và 2020

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có hồi cứu và tiến cứu.

2.2.1. Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

2.2.2. Phương pháp thu thập dữ liệu:

- Sử dụng phiếu thu thập thông tin được xây dựng dựa trên bộ dữ liệu của Chương trình Đăng kí bệnh nhân rối loạn chảy máu toàn cầu (World Bleeding Disorder Registry – WBDR) và phần mềm quản lý hồ sơ bệnh nhân có sẵn tại Trung tâm Hemophilia, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. Cán bộ y tế tại Trung tâm sẽ phát phiếu thu thập thông tin chương trình WBDR cho bệnh nhân (hoặc người nhà đối với người <18tuổi) và giải thích các nội dung, bệnh nhân (hoặc người nhà đối với người bệnh <18tuổi) điền các thông tin trong phần dành cho người bệnh.

- Cán bộ y tế (CBYT) kiểm tra tính chính xác của thông tin dựa trên hồ sơ quản lý tại Trung tâm (nếu có) và hoàn thiện các thông tin tại phần dành cho CBYT sau khi đối chiếu với phần mềm quản lý hồ sơ tại Trung tâm.

- Số liệu thu thập từ bệnh nhân được cán bộ y tế của Trung tâm Hemophilia nhập vào chương trình đăng ký WBDR.

- Mỗi bệnh nhân sẽ được phát 1 sổ theo dõi để ghi chép lại các lần chảy máu và phương pháp điều trị (có điều trị hoặc không) trong thời gian theo dõi nghiên cứu.

2.2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán:

Dựa trên hướng dẫn của Liên đoàn Hemophilia Thế giới [1]

- Mức độ nặng: Nồng độ yếu tố VIII/IX<1%

- Mức độ trung bình: Nồng độ yếu tố VIII/IX 1-5%

- Mức độ nhẹ: Nồng độ yếu tố VIII/IX từ 5 – 40%

- Khớp đích: Là khớp bị chảy máu ≥3 lần trong vòng 6 tháng

2.2.4. Phân tích và xử lý số liệu:

Số liệu được xử lý bằng chương trình Microsoft Excel và các thuật toán thống kê y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tính đến ngày 31/8/2020 đã có 818 bệnh nhân được đăng kí trên phần mềm WBDR.

3.1. Đặc điểm nhân khẩu học:

3.1.1. Giới tính

Hầu hết bệnh nhân là nam giới, chỉ có 1 bệnh nhân nữ giới mắc hemophilia B.

3.1.2. Độ tuổi:

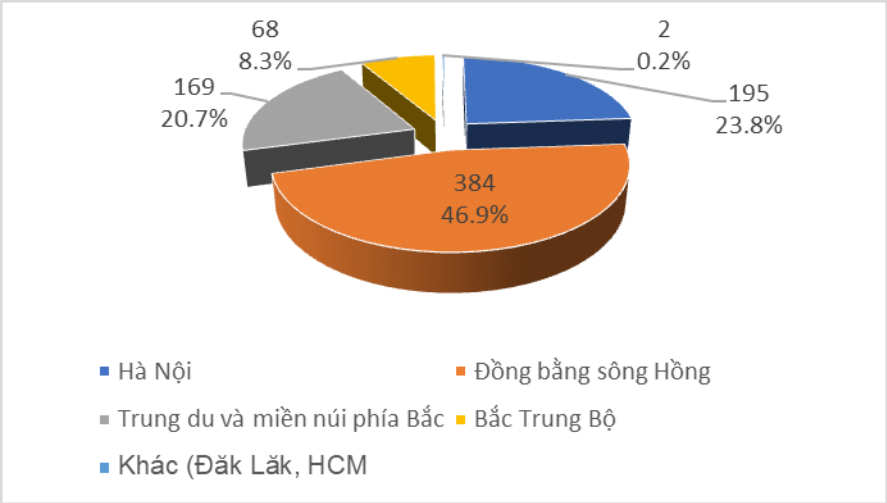
Tuổi trung bình của bệnh nhân là 20 ± 15 tuổi, nhỏ nhất là 1 tuổi, lớn nhất là 79 tuổi.

Bảng 1: Phân bố bệnh nhân theo độ tuổi

Độ tuổi (Tuổi)		Tổng số				Hemophilia A				Hemophilia B			
		Số lượng		Tỷ lệ (%)		Số lượng		Tỷ lệ (%)		Số lượng		Tỷ lệ (%)	
0 - 18	0 - 4	449	67	54,9	8,2	370	50	54,8	7,4	79	17	55,2	11,9
	5-13		285		34,8		238		35,3		47		32,9
	14 - 18		97		11,9		82		12,1		15		10,4
19 - 44		369	310	45,1	37,9	258		38,2		52		36,4	
45 trở lên			59		7,2	47		7		12		8,4	
Tổng số		**818**		**100**		**675**		**100**		**143**		**100**	

Nhận xét: Bệnh nhân hemophilia gặp ở đủ các lứa tuổi, trong đó trẻ em (<18 tuổi) chiếm tỉ lệ 54,9%, người lớn chiếm tỉ lệ 45,1%.

3.1.3. Nơi cư trú



Biểu đồ 1: Phân bố bệnh nhân theo nơi cư trú

Nhận xét: Đa số bệnh nhân thuộc khu vực Hà Nội và đồng bằng sông Hồng. Có 20,7% bệnh nhân thuộc khu vực Trung du và miền núi phía bắc, 8,3% thuộc khu vực Bắc Trung bộ và có 0,2% bệnh nhân cư trú ở các tỉnh phía nam.

3.1.4. Nghề nghiệp

Bảng 2: Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp

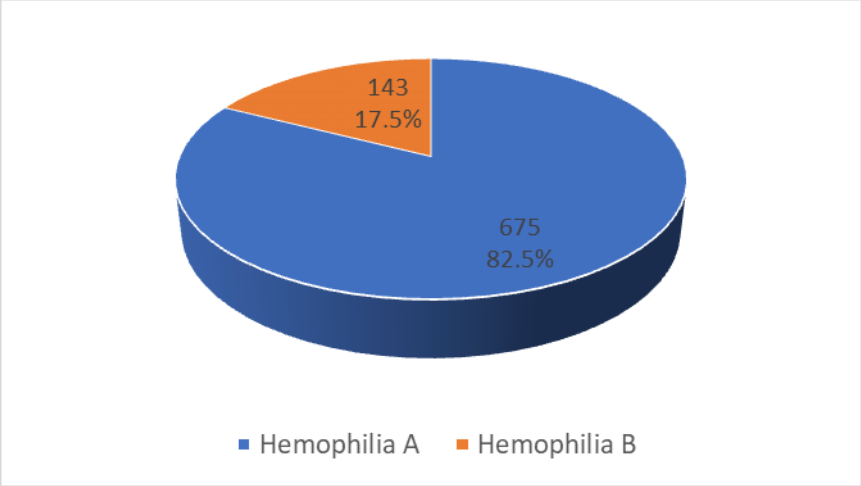
Đặc điểm nghề nghiệp		Số lượng		Tỷ lệ	
Làm việc toàn thời gian		110		13,5	
Làm việc bán thời gian		9		1,1	
Làm việc bán thời gian	do bị bệnh hemophilia	181	82	22,1	10
Thất nghiệp			75		9,2
Nghỉ ốm dài hạn			18		2,2
Nghỉ hưu sớm			6		0,7

Thất nghiệp	25	3,1
Nghỉ ốm dài hạn	0	0
Nghỉ hưu	11	1,3
Học sinh	323	39,5
Khác	145	17,7
Không có thông tin	14	1,7
Tổng	**818**	**100**

Nhận xét: Bệnh nhân có nghề nghiệp bị ảnh hưởng bởi hemophilia chiếm tỉ lệ khá cao là 22,1%. Có 39,5% bệnh nhân còn đang đi học.

3.2. Đặc điểm lâm sàng

3.2.1 Phân bố bệnh nhân theo thể bệnh:



Biểu đồ 2: Phân bố bệnh nhân theo thể bệnh

Nhận xét: Phần lớn (83%) bệnh nhân là hemophilia A, hemophilia B chiếm tỉ lệ thấp hơn là 17%.

3.2.2. Phân bố bệnh nhân theo mức độ bệnh

Bảng 3: Phân bố bệnh nhân theo mức độ bệnh

Mức độ	Tổng		Hemophilia A		Hemophilia B	
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ
Nhẹ	75	9,2	64	9,5	11	7,7
Trung bình	191	23,3	149	22,1	42	29,4
Nặng	552	67,5	462	68,4	90	62,9
Tổng số	**818**	**100**	**675**	**100**	**143**	**100**

Nhận xét: Đa số bệnh nhân (cả hemophilia A và B) thuộc mức độ nặng, tỉ lệ bệnh nhân mức độ nhẹ chỉ chiếm chưa tới 10%.

3.2.3 Lịch sử chảy máu

100% đều đã có ít nhất 1 lần chảy máu trong đời.

3.2.4 Thời điểm xuất hiện chảy máu lần đầu và thời điểm được chẩn đoán lần đầu

Bảng 4: Thời điểm xuất hiện chảy máu lần đầu (tháng tuổi)

	Nhóm	Số lượng	Tỉ lệ (%)	Trung vị (Min – max)
Thời điểm xuất hiện chảy máu lần đầu	0-6 tháng	219	26,8	12 (0-936)
	7-12 tháng	271	33,1	
	13-18 tháng	30	3,7	
	19-24 tháng	61	7,4	
	25-36 tháng	70	8,6	
	Từ 37 tháng tuổi trở lên	167	20,4	
	Tổng	818	100	
Thời điểm xuất hiện chảy máu lần đầu theo mức độ bệnh	Nặng			9 (0-708)
	Trung bình			12 (0-756)
	Nặng			72 (0-936)

Nhận xét: Đa số bệnh nhân xuất hiện triệu chứng chảy máu lần đầu lúc <36 tháng. Trung vị thời điểm xuất hiện triệu chứng chảy máu lần đầu là 12 tháng, bệnh càng nặng càng xuất hiện sớm.

Bảng 5. Thời điểm được chẩn đoán lần đầu (tháng tuổi)

	Nặng	Trung Bình	Nhẹ	Chung	p
Trung vị	14	38	82	20	p1<0,05
Min	0	0	0	0	p2<0,05
Max	802	834	945	945	p3<0,05

p1: nhẹ - trung bình; p2: trung bình - nặng; p3: nhẹ - nặng

Nhận xét: Trung vị tuổi được chẩn đoán lần là 20 tháng tuổi trong đó bệnh nhân càng nặng được phát hiện càng sớm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

3.2.5 Tần suất chảy máu trung bình

Bảng 6: Tần suất chảy máu và tần suất chảy máu khớp của bệnh nhân trong vòng 6 tháng

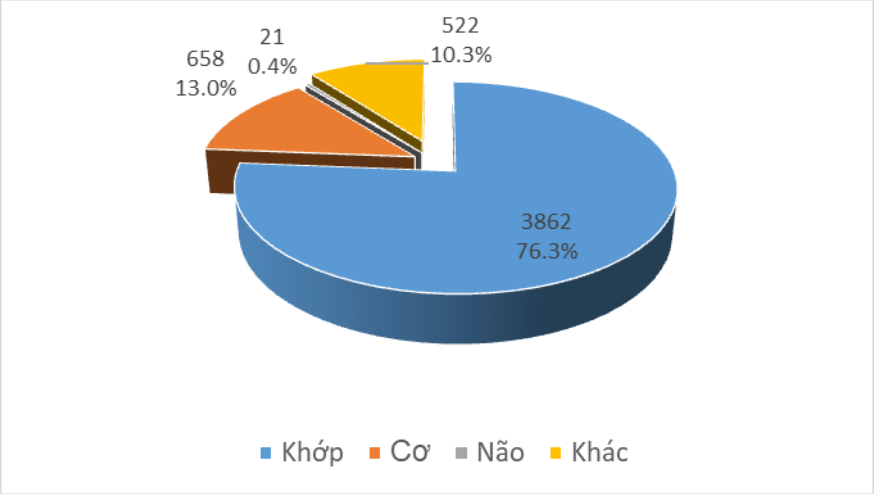
	Số lần	Nặng		Trung Bình		Nhẹ		Chung	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Tần suất chảy máu	0	9	1,6	7	3,7	5	6,7	**21**	**2,6**
	1-3	166	30,1	78	40,8	52	69,3	**296**	**36,2**
	4-6	161	29,2	47	24,6	13	17,3	**221**	**27**
	7-10	102	18,5	26	13,6	5	6,7	**133**	**16,2**
	≥11	114	20,6	33	17,3	0	0	**147**	**18**
	Tổng số BN	**552**	100	**191**	100	**75**	100	**818**	**100**

	Trung bình	6,2 ± 5,3	5,8 ± 5,3	2,4 ± 2,2	**6,2 ± 5,3**
	Min	0	0	0	**0**
	Max	31	23	10	**31**
	p	p1<0,05	p2<0,05	p3<0,05	
Tần suất chảy máu khớp	Trung vị	4	3	1	**3**
	MIn	0	0	0	**0**
	Max	31	20	10	**21**
	p	p1<0,01	p2<0,01	p3 <0,01	

p1: nhẹ - trung bình; p2: trung bình - nặng; p3: nhẹ - nặng

Nhận xét: Trong 6 tháng theo dõi, trung bình một bệnh nhân bị chảy máu 6,2 đợt (tương đương 12,4 đợt/năm), trung vị chảy máu khớp là 4 đợt (tương đương 8 đợt/năm), dao động từ 0 - 31 đợt, bệnh nhân càng nặng càng chảy máu nhiều, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Giữa các bệnh nhân cùng mức độ bệnh có sự khác nhau về tần suất chảy máu.

3.2.5. Vị trí chảy máu



Biểu đồ 3: Phân bố các vị trí chảy máu

Nhận xét: Trong 6 tháng theo dõi có tổng số 5,063 đợt chảy máu được ghi nhận, trong đó chảy máu khớp là vị trí hay gặp nhất chiếm tỉ lệ 76,3%, cơ là vị trí chảy máu hay gặp thứ hai (13%), có 0,4% bệnh nhân có xuất huyết não.

3.2.6. Tỉ lệ bệnh nhân có khớp đích:

Bảng 7: Tỉ lệ bệnh nhân có khớp đích

Số khớp đích		**Chung**				**Nặng**				**TB**				**Nhẹ**				**p**
		n		**%**		**n**		**%**		**n**		**%**		**n**		**%**		p1 <0,05
0		507		62		323		58.5		121		63.4		63		84		
≥ 1	1	311	227	38	27,8	229	164	41.5	29,7	70	52	36.6	27,2	12	11	16	14,7	p2 <0,05

	2	61	7,5	47	8,5	13	6,8	1	1,3	
	3	20	2,4	15	2,7	5	2,6	0	0	p3 <0,05
	4	1	0,1	1	0,2	0	0	0	0	
	5	2	0,2	2	0,4	0	0	0	0	
Tổng		**818**	**100**	**552**	**100**	**191**	**100**	**75**	**100**	

p1: nhẹ - nặng; p2: nhẹ - trung bình; p3: trung bình – nặng

Nhận xét: Có 38% bệnh nhân có ít nhất 1 khớp đích, bệnh nhân càng nặng tỉ lệ có khớp đích càng cao. Có 11,8% bệnh nhân mức độ nặng có từ 2 khớp đích trở lên.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm nhân khẩu học:

Trong số bệnh nhân được quản lí bằng chương trình đăng kí chỉ có 1 bệnh nhân nữ, còn lại là nam giới, phù hợp với cơ chế di truyền của bệnh. Bệnh nhân nữ này là con của một người bố bị hemophilia B và mẹ mang gen hemophilia B đã được mô tả trong bài báo đã đăng trước đây [2].

Về độ tuổi: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 20 tuổi, dao động từ 1 -79 tuổi. Độ tuổi này cũng tương tự với độ tuổi của các bệnh nhân trong nghiên cứu tại trung tâm Hemophilia viện Huyết học – Truyền máu TW năm 2005 (24,13 tuổi) [3] và trong chương trình đăng kí bệnh nhân rối loạn chảy máu toàn cầu năm 2019, số liệu của 56 trung tâm từ 29 nước [4]. Tỉ lệ bệnh nhân là trẻ em trong nghiên cứu của chúng tôi là 54,9%, đây là độ tuổi rất cần được ưu tiên nguồn lực điều trị để có thể hạn chế được các biến chứng do điều trị không đầy đủ gây ra.

Về nơi cư trú: Bệnh nhân của chúng tôi phần lớn đến từ Hà Nội và các tỉnh đồng bằng sông Hồng, đối với các địa phương này việc di chuyển đến cơ sở điều trị tương đối thuận lợi. Tuy nhiên đối với các địa phương thuộc các tỉnh phía bắc còn lại thì việc bệnh nhân phải di chuyển đoạn đường dài mới đến được bệnh viện ảnh hưởng rất lớn đến việc điều trị sớm và tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Do vậy cần phát triển mạng lưới điều trị hemophilia ở tuyến tỉnh cũng như triển khai việc điều trị sớm tại y tế cơ sở giúp cho bệnh nhân được điều trị kịp thời hơn.

Về nghề nghiệp: Nguyễn Văn Khánh năm 2016 khi nghiên cứu trên 228 bệnh nhân hemophilia từ 15 tuổi trở lên cho thấy có 34,2% thất nghiệp và 8,3% mất khả năng lao động [5] do phải đi viện nhiều và trình độ học vấn thấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 22,1% bệnh nhân khó khăn trong việc làm do ảnh hưởng bởi hemophilia. Để cải thiện tình trạng này ngoài việc nâng cao chất lượng điều trị chúng tôi khuyến khích bệnh nhân, đặc biệt là người trẻ tiếp tục theo học lên trình độ cao nhất có thể. Tỉ lệ đang theo học trong nghiên cứu của chúng tôi là 39,5%.

4.2 Đặc điểm lâm sàng

Về thể bệnh và mức độ bệnh: Tỉ lệ bệnh nhân hemophilia A và hemophilia B trong nghiên cứu này tương ứng với tỉ lệ mắc bệnh trong quần thể [1] và với số bệnh nhân đang được quản lí tại trung tâm [6], tuy nhiên tỉ lệ bệnh nhân mức độ nặng cao hơn trong các nghiên cứu khác [1],[6], lí do là bởi bệnh

nhân mức độ nặng thường hay bị chảy máu hơn, đến viện điều trị thường xuyên hơn nên sớm tham gia chương trình đăng kí hơn.

Về đặc điểm chảy máu: Tất cả các bệnh nhân tính đến thời điểm nghiên cứu đều đã từng bị chảy máu trong đời, trong đó thời điểm xuất huyết lần đầu đa số xuất hiện trước khi bệnh nhân được 36 tháng tuổi (3 tuổi) và có 1/2 trước 12 tháng tuổi. Trung vị tuổi được chẩn đoán là 20 tháng đối với tất cả các bệnh nhân và 14 tháng đối với bệnh nhân mức độ nặng, sớm hơn so với nghiên cứu trước (7,64 tuổi) [7] và số liệu năm 2019 của WBDR vùng Đông Nam Á (50 tháng) [4] nhưng muộn hơn so với một nghiên cứu tại Mỹ (70% trong vòng 1 tháng sau sinh) [8]. Trung bình/trung vị tần suất chảy máu và chảy máu khớp trong vòng 6 tháng lần lượt là 6,2 lần và 4 lần, tương đương 12,4lần/năm và 8 lần/năm. Tần suất chảy máu/năm cao hơn so với các nước cùng mức thu nhập (8lần) và thấp hơn các nước có thu nhập thấp (24 lần) [4]. Bảng 6 cũng cho thấy bệnh càng nặng thì càng chảy máu nhiều và cùng một mức độ bệnh nhưng tần suất chảy máu của các bệnh nhân không giống nhau. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng ngoài nồng độ yếu tố đông máu VIII/IX còn rất nhiều yếu tố khác ảnh hưởng đến tình trạng chảy máu của bệnh nhân như nồng độ các yếu tố chống đông, hoạt động thể lực, tình trạng cơ khớp, hoạt động thể lực của người bệnh…[9]. Khớp và cơ là hai vị trí chảy máu hay gặp nhất, tỉ lệ chảy máu này giống như trong nhiều nghiên cứu khác [1],[3],[4],[6]. Do không được điều trị đầy đủ nên có đến 38% bệnh nhân có khớp đích (41,5% đối với mức độ nặng) trong đó có nhiều bệnh nhân có từ 2 khớp đích trở lên. Tỉ lệ này cao hơn so với tỉ lệ chung năm 2019 của WBDR là 28% nhưng thấp hơn so với bệnh nhân khu vực Tây Thái Bình Dương và Đông Nam Á (52% và 54%) [4]. Việc xuất hiện khớp đích làm cho bệnh nhân càng dễ tái phát chảy máu tại chính khớp đó, dẫn tới bệnh khớp hemophilia, là nguyên nhân chính gây ra tàn tật. Do đó để hạn chế biến chứng khớp cần phải ưu tiên điều trị dự phòng sớm cho bệnh nhân mức độ nặng (tốt nhất là trước 3 tuổi) và cần cá thể hoá liệu trình dự phòng phù hợp với từng người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Qua đánh giá 818 bệnh nhân hemophilia tham gia chương trình đăng kí rối loạn chảy máu toàn cầu WBDR trong năm 2019 và 2020 tại viện Huyết học – Truyền máu TW chúng tôi nhận thấy:

- Về đặc điểm nhân khẩu học: Hầu hết bệnh nhân là nam giới, trẻ tuổi, đến từ Hà Nội và các tỉnh phía Bắc. Có 22,1% có khó khăn trong việc làm do ảnh hưởng của bệnh.

- Về đặc điểm lâm sàng: Phần lớn là bệnh nhân hemophilia A mức độ nặng, hemophilia B chiếm 17%. Các bệnh nhân được chẩn đoán lần đầu khá sớm (trung vị 20 tháng tuổi). Tần suất chảy máu trung bình/năm là 12,4 đợt, trung vị tần suất chảy máu khớp/năm là 8 đợt, bệnh nhân càng nặng càng chảy máu nhiều. Có 38% bệnh nhân có ít nhất 1 khớp đích.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Srivastava, A, Santagostino, E, Dougall, A, et al**. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020:

26(Suppl 6): 1- 158. https://doi.org/10.1111/hae.14046

2. **Nguyễn Thị Mai, Nguyễn Anh Trí, Lưu Thị Hà, Nguyễn Thị Nữ và cộng sự (2011).** Phát hiện và quản lí bệnh nhân hemophilia B nữ đầu tiên tại Việt Nam". Tạp chí Y học Việt Nam, 2, p. 31-34.
3. **Nguyễn Anh Trí, Nguyễn Thị Mai, Nguyễn Thị Nữ, Phan Quang Hòa, Hoàng Thị Thanh, (2006),** "Đặc điểm lâm sàng và dịch tễ bệnh nhân Hemophilia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương năm 2005", Tạp chí Y học thực hành số (545). tr.57 - 61.
4. **World Federation of Hemophilia, 2020,** World Bleeding disorder registry 2019 data report, https://elearning.wfh.org/resource/wbdr-2019-data-report/truy cập ngày 13/10/2020
5. **Nguyễn Văn Khánh, Nguyễn Thị Mai, Nguyễn Anh Trí, Nguyễn Triệu Vân, 2016**, Nghiên cứu một số đặc điểm xã hội học và chất lượng sống ở bệnh nhân hemophilia tại Việt Nam, Tạp chí Y học Việt Nam , tập 446, trang 473 – 482.
6. **Mai Nguyen Thị, Nguyen Anh Tri, Bach Quoc Khanh, 2016,** Hemophilia care in National Institute of Hematology and Blood transfusion, Hanoi, Vietnam, Haemophilia (2016),22(Suppl. 4), 54.
7. **Vũ Thị Minh Châu, 2001**, Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân hemophilia A gặp ở viện Huyết học – Truyền máu, Luận văn tốt nghiệp chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội
8. **Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, Shapiro AD, Gill JC, Manco-Johnson M, Koerper MA, Abshire TC, DiMichele D, Hoots WK,** Mathew P, Nugent DJ, Geraghty S, Evatt BL, Soucie JM. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. Haemophilia. 2017 Mar;23(2):207-214. doi: 10.1111/hae.13081. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27813214; PMCID: PMC5354941.
9. **A. Miguel Escobar and S.Key Nigel, 2016,** Hemophilia A and Hemophilia B, Williams Hematology, Vol. Chaper 123, McGrow - Hill Medical, USA, 2113 - 2132