

PROTEOMICS LÂM SÀNG

Hoàng Văn Sơn¹

TÓM TẮT

Proteomics là khoa học nghiên cứu hệ thống Protein của tế bào. Proteomics lâm sàng đóng vai trò quan trọng trong việc nghiên cứu bệnh sinh của bệnh tật ở mức độ phân tử, tìm ra các chỉ tố sinh học mới để tăng cường giá trị chẩn đoán, và nghiên cứu các đích nhắm của thuốc điều trị mới nhằm nâng cao hiệu quả điều trị. Proteomics lâm sàng đã thu được nhiều thành công nhất trong việc phát minh các chỉ tố ung thư mới, các chỉ tố sinh học chẩn đoán các bệnh tim mạch và nhiễm khuẩn.

SUMMARY

CLINICAL PROTEOMICS

Proteomics is a leading bioscience in the study of the protein system (Proteome) of cells. Clinical Proteomics plays an important role in the understanding of pathogenesis of diseases at molecular level, in the discovery of new biomarkers for better diagnosis and the study of targets for new drugs to improve their usefulness in the treatment. Clinical Proteomics has been gaining more success in the discovery of new tumor markers, different biomarkers in cardiology and infectious diseases.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Proteomics là khoa học nghiên cứu hệ thống protein của một tế bào, của một mô, một cơ quan.

Protein do các gen sản xuất, nhưng ngay lập tức có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng, làm thay đổi hoặc kích hoạt chức năng của protein. Đó là những biến đổi sau phiên mã (PTM, Post translational modification), những tác động qua lại giữa các protein, rồi đến sự phân bố các protein trong các tế bào và dưới tế bào. Proteomics nghiên cứu tất cả các khía cạnh đó.

II. PROTEOMICS LÂM SÀNG

Proteomics lâm sàng có 3 nhiệm vụ chính sau:

- Nghiên cứu cơ chế bệnh sinh của bệnh tật ở mức độ phân tử.
- Tìm ra các chỉ tố sinh học mới để góp phần sàng lọc, chẩn đoán sớm, chẩn đoán và theo dõi bệnh tật.
- Nghiên cứu các đích nhắm của thuốc điều trị, qua đó tìm ra các thuốc có tác dụng tối ưu, từ đó mở đường cho y học cá thể (Personalized Medicine) sử dụng biện pháp điều trị thích hợp cho từng người.

Nghiên cứu cơ chế bệnh sinh của một số bệnh, đặc biệt là bệnh ung thư, là một quá trình rất phức tạp, nếu chỉ dựa vào genom (và Genomics) thì không đủ. Ta thường cho rằng: 1 gen tương ứng với 1 protein. Thực tế phức tạp hơn nhiều. Ở người, một gen có thể mã hóa từ 3 tới trên 6 protein. Nếu bộ gen người có chừng 40.000 gen, thì cơ thể con người có thể chứa tới 200.000 protein. Trên thực tế, những biểu hiện của gen và của protein phức tạp hơn nhiều. Nhiều gen được điều hòa ở giai đoạn sau phiên mã. Có nghĩa là: sau khi phiên mã tới ARNm có thể 1 gen không được dịch mã tới protein tương ứng như đã dự đoán trước, do hiện tượng điều chỉnh sau phiên mã. Khi đó, thông tin thu

¹Hội Hóa sinh Y học Việt Nam

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Văn Sơn

Email: vsonhoang@gmail.com

Ngày nhận bài: 27.6.2024

Ngày phản biện khoa học: 27.7.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Nghiêm Luật

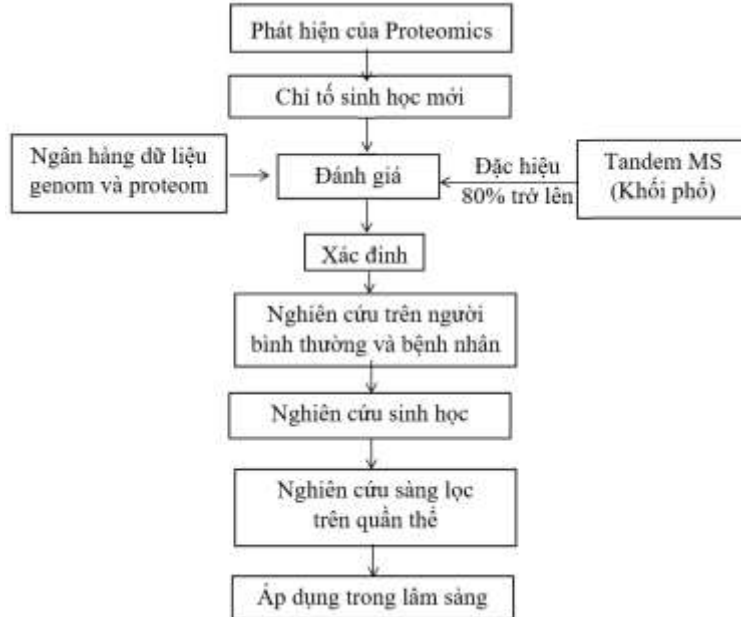
được do các ADN (chip gen) cung cấp sẽ không phản ánh đúng thực trạng xảy ra ở mức độ protein, vì đã có sự điều chỉnh rồi.

Nhiều protein có thể chịu sự biến đổi sau phiên mã (PTM). Như vậy, thông tin do trình tự gen cung cấp đã bị thay đổi. Một biến đổi quan trọng là sự biến đổi của quá trình phosphoryl - hóa protein. Chính sự phosphoryl - hóa sẽ "bật" hoặc "tắt" protein, chuyển từ dạng bất hoạt sang dạng hoạt động hoặc ngược lại. Tuy nhiên, một protein được phosphoryl - hóa ở đâu, với mức độ nào, hiện tượng này ảnh hưởng đến protein ra sao, thì

ta không thể biết trước được nếu chỉ dựa vào trình tự của gen tương ứng, vì đã có biến đổi xảy ra với protein. Proteomics nghiên cứu trực tiếp protein bằng chip protein, sẽ biết được thực tiễn của việc điều hòa sau phiên mã và những biến đổi sau phiên mã đã xảy ra với protein. Hơn nữa, người ta đã chứng minh: không nhất thiết có một gen đột biến gây bệnh là tất nhiên phải mắc bệnh đó. Ngoài gia tài gen, con người còn chịu rất nhiều ảnh hưởng của môi trường sống. Chính những yếu tố này góp phần rất lớn để tạo ra các protein bệnh lý.



Nghiên cứu Proteomics lâm sàng



Proteomics phát hiện chỉ tổ sinh học mới

Trong nghiên cứu các chỉ tố sinh học mới, Proteomics đóng vai trò rất quan trọng và có triển vọng rất lớn. Thời gian qua, đã có nhiều chỉ tố mới về ung thư, tim mạch v.v... được Proteomics đưa ra. Sau đây nêu lên một

số chỉ tố được tìm ra trong những năm gần đây (Bảng 1). Qua đó, ta thấy các chỉ tố rất đa dạng và phức tạp, cần được thử thách nhiều trong thực tế lâm sàng.

Bảng 1. Các chỉ tố sinh học mới

Tác giả	Tên chỉ tố	Biến đổi	Bệnh lý
I. UNG THƯ			
Zhang và CS	Chất ức chế Inter - α - trypsin	Tăng	Buồng trứng
	Apolipoprotein A - I, A - II	Tăng	
Tolson và CS	Chuỗi Haptoglobin α 1	Tăng	Thận
	Amyloid A	Tăng	
Woong - Schick và CS	Chuỗi Hemoglobin α và β	Tăng	Buồng trứng
Kozak và CS	Chuỗi Hemoglobin β	Tăng	Buồng trứng
	Transthyretin	Giảm	
	Transferrin	Giảm	
	Apolipoprotein A - I	Giảm	
Cheng và CS	Chuỗi fibrinogen α	Tăng	Miệng
Goncalves và CS	Apolipoprotein C - I	Giảm	Vú
	C3a	Giảm	
Orvisky và CS	Des - Ala - Fibrinopeptid A	Giảm	Gan
Sardana và CS	Mac - 2BP, Kallikrein 5, 6, 11	Tăng	Tuyến tiền liệt
		Tăng	
Petrik và CS	AHSG	Giảm	Glioblastom
Sarkissian và CS	Pro - MMP - 7	Tăng	Thận
Chan và CS	Methylated RASSF1A	Tăng	Gan
Kyselova và CS	Permethylated glycan	Tăng	Vú
II. CÁC BỆNH KHÁC			
Allard và CS	Anti thrombin III	Tăng	Đột quy thiếu máu
	Apolipoprotein C - III	Giảm	
Semmes và CS	Đoạn α 1 - antitrypsin	Tăng	Nhiễm retrovirus
	Đoạn Haptoglobin - 2	Tăng	
Pang và CS	Chuỗi C3C α	Tăng	SARS
	Chuỗi fibrinogen α - E	Giảm	
Dihazi và CS	Ubiquitin (UbA52)	Tăng	Biến chứng thận của tiểu đường
Lee và CS	VLP - 1	Tăng	Alzheimer

Một nhiệm vụ rất quan trọng của Proteomics lâm sàng là tìm ra các thuốc mới, có tác dụng hơn hẳn những thuốc hiện có, thích hợp với từng cá thể, dựa trên genom của họ. Muốn thế, một biện pháp rất tốt là tìm ra các protein hoạt động như những đích ngắm của thuốc. Trong số các protein-đích ngắm này thì: 52% là các thụ thể của màng tế bào, 22% là các enzym, 13% là hormon và các yếu tố phát triển của tế bào.

III. CÔNG NGHỆ PROTEOMICS

Proteomics sử dụng các kỹ thuật xét nghiệm protein của Hóa sinh và sinh học phân tử. Để tách protein ra khỏi một phức hợp và xác định protein đó là gì, có rất nhiều kỹ thuật, thông dụng nhất là điện di trên gel polyacrylamid 2 chiều (2D PAGE, Two dimensional polyacrylamid gel electrophoresis) hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC, High performance liquid chromatography) để tách protein, và khối phổ ký (MS, Mass Spectrometry) để xác định protein. MS là tiêu chuẩn vàng để xác định protein. Sau đó, sử dụng các toán - đồ computer để tìm các biến đổi khác nhau của protein ; hoặc đối chiếu với ngân hàng dữ liệu genom hoặc proteom để tìm các protein chưa biết. Khi đó, Proteomics cần phối hợp thiết yếu với tin - sinh học để xử lý các thông tin vô cùng phong phú, phức tạp với tốc độ cực kỳ nhanh chóng.

Trên cơ sở này, sử dụng các sắc ký lỏng đa chiều (MDLC, Multidimensional liquid chromatography), các máy Tandem Mass spectrometry MS/MS, hoặc sắc ký lỏng- khối phổ LC-MS/MS, các máy khối phổ - hình ảnh (Imaging MS), các vi - dãy protein hoặc vi - dãy mô (protein microarray, hoặc tissue microarray), theo mức độ phức tạp, hiện đại của quá trình nghiên cứu, và khả năng tải

chính. Sau khi điện di (2D PAGE) hoặc sắc ký (HPLC) để tách protein từ phức hợp cần nghiên cứu, cắt protein thành những peptid bằng enzym protease rồi phát hiện khối lượng các peptid đó bằng MS. MS đo được khối lượng cực kỳ thấp, ở mức femtomole.

Có nhiều phương pháp MS đo khối lượng peptid:

- MALDI-TOF MS (matrix assisted laser desorption/ ionization time - of - flight mass spectrometry)

- SELDI-TOF MS (surface - enhanced laser desorption/ionization time - of - flight mass spectrometry)

Mỗi một peptid có một PMF (peptid mass fingerprint) duy nhất, dựa trên chuỗi acid amin của nó. Qua đó, nhờ khối lượng peptid tìm thấy, ta sẽ xác định được protein được nghiên cứu, dựa trên ngân hàng dữ liệu.

- Tandem Mass spectrometry MS/MS có thể phân lập được tới 1 ion (hoặc peptid) và cắt đoạn tiếp thành các acid amin riêng lẻ. Bằng cách này sẽ xác định được chuỗi mới của peptid và sau đó cùng với PMS của peptid, sẽ dùng để xác định protein được nghiên cứu, thông qua toán đồ - computer để tìm các dữ liệu MS của protein đã biết hoặc chưa biết trong các ngân hàng dữ liệu.

- Mudpit (Multidimensional protein identification, xác định protein nhiều chiều), là phương pháp gắn MS với MDLC (Multidimensional liquid chromatography) trước khi tiến hành khối phổ ký. Nhờ phương pháp này, có thể phân tích các phức hợp lớn hơn. Người ta đã dùng nó để xác định được tới 1.484 protein trong nấm men, chỉ với một lần xét nghiệm.

- Imaging MS (khối phổ - hình ảnh) có thể trực tiếp đưa ra được hình ảnh của biểu

hiện protein trong các mô, bằng cách phân tích khối phổ ngay tại chỗ trong mô.

- SELDI - protein biochip. Kỹ thuật này rất giá trị để nghiên cứu các protein cơ bản, không có số lượng lớn, và không sử dụng được kỹ thuật 2D PAGE. Thí dụ rõ nhất là dùng SELDI - protein chip để định lượng kháng nguyên màng đặc hiệu của tuyến tiền liệt (PSMA) trong huyết thanh, và khi phối hợp cùng kháng nguyên PSA, sẽ phân biệt được phi đại tuyến tiền liệt lành tính với ung thư tiền liệt tuyến.

Proteomics bắt buộc sử dụng Tin-sinh học để xử lý các số liệu, dữ liệu khổng lồ, nhằm xác định các protein được nghiên cứu đã biết hoặc chưa biết. Có nhiều phần mềm như Progenesis, ExPASy, Melanie,... Các nhà hóa sinh và bệnh học của Bệnh viện Đại học Genève cộng tác với Viện Sinh-tin học Genève đã tạo ra một scanner phân tử lâm sàng để nghiên cứu proteom, phối hợp 2D-PAGE với MALDI - TOF, dùng phần mềm ExPASy và Melanie.

IV. PROTEOMICS TRONG UNG THƯ (ONCOPROTEOMICS)

Proteomics lâm sàng phát triển nhanh nhất, hiệu quả nhất trong ung thư học. Công nghệ proteomics đã tìm ra một số chỉ tố ung thư mới, khi phối hợp với một số chỉ tố đang sử dụng, thì độ chính xác và đặc hiệu tăng lên rõ rệt trong chẩn đoán, chẩn đoán phân biệt ung thư với u lành. Emanuel Petricoin và cộng sự đã dùng kỹ thuật SELDI nghiên cứu huyết thanh bệnh nhân ung thư buồng trứng, thì thấy bên cạnh CA 125, còn có 2 protein mới được phát hiện, góp phần chẩn đoán ung thư buồng trứng ngay từ giai đoạn sớm, độ đặc hiệu tới 96%. Trên cơ sở đó, đã sản xuất ra bộ thử nghiệm Ovachek để chẩn đoán ung thư buồng trứng.

- Qu, Sardana dựng MALDI-TOF, SELDI-TOF phát hiện ung thư tuyến tiền liệt, cho độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao, đến 97%.

- Melle và cộng sự dùng protein chip đã phát hiện ra 2 protein ở mô tụy adenocarcinom: DJ-1 và HSP27 (heat shock protein). Đặc biệt, HSP27 có trong máu bệnh nhân, có giá trị chẩn đoán rất cao: độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 84%.

- Hanash và cộng sự đã phát hiện ra 12 polypeptid trong lymphoblast của trẻ em bị bệnh bạch cầu lympho cấp (ALL), trong đó có 1 chỉ tố mới được xác định chung cho các typ ALL. Chỉ tố mới này là HSP27 (heat shock protein 27). Thử phosphoryl - hóa của HSP 27 dùng để chẩn đoán phân biệt ALL ở trẻ nhỏ với trẻ lớn. Và chỉ tố này còn có ý nghĩa tiên lượng trong điều trị bệnh bạch cầu lympho mạn tính dòng tế bào B, nó tăng lên tương ứng với thời gian sống giảm đi của bệnh nhân.

- Hiện nay, chưa có xét nghiệm đặc hiệu và nhạy để chẩn đoán ung thư miệng. Đó là loại ung thư phổ biến, nhất là ở Đông Nam Á. Cheng và cộng sự đã dùng kỹ thuật MALDI - TOF nghiên cứu huyết thanh của 57 người ung thư miệng (18 người ở giai đoạn I, II, 39 người ở giai đoạn III, IV) đã phát hiện được một protein có khối lượng phân tử 2664 Da, được xác định là đoạn fibrinogen chuỗi α . Chỉ tố này có độ nhạy rất cao (100%), đặc hiệu rất cao (97%) chẩn đoán ung thư miệng.

- Trong ung thư bàng quang (UTBQ), Diamandis nhận định: dùng kỹ thuật proteomics để phân tích nước tiểu theo phương pháp VUC (voided urine cytology) là kỹ thuật rất đặc hiệu (97%) và cũng nhạy để chẩn đoán. Đó là kỹ thuật không xâm nhập, thuận tiện hơn soi bàng quang. Dùng

proteomics tìm đột biến p53 để chẩn đoán UTBQ, đặc hiệu 100%. Với các xét nghiệm telomerase, HA-HAase, metalloproteinase, độ đặc hiệu lần lượt là: 89%, 86%, 86%.

- Kyselova và cộng sự dùng kỹ thuật MALDI khối phổ để định lượng permethylated glycan trong huyết thanh 82 bệnh nhân ung thư vú ở giai đoạn từ I đến IV, thấy khác nhau rõ rệt ($p < 0.001$) so với 27 huyết thanh bình thường. Các tác giả cho rằng chỉ tổ này có giá trị để chẩn đoán, tiên lượng và phân biệt các giai đoạn ung thư.

- Glioblastom khó điều trị, tử vong cao. Petrik và cộng sự đã dùng kỹ thuật SELDI - TOF để xác định $\alpha 2$ - HS glycoprotein trong huyết thanh bệnh nhân trước khi điều trị, nhằm tiên đoán thời gian sống của 36 bệnh nhân bị glioblastom. Công nghệ proteomics nghiên cứu chuỗi β của protein $\alpha 2$ - Heremans - Schmidt glycoprotein (AHSG) cho thấy: Nếu AHSG ở mức bình thường, thì bệnh nhân trung bình sống được 51 tuần, nếu giảm thì chỉ sống trung bình được 29 tuần ($p < 0.001$).

- Sarkissian và cộng sự đã đưa ra một chỉ tổ ung thư mới chẩn đoán carcinom tế bào thận: Pro - MMP - 7. Lượng chỉ tổ này trong máu bình thường là 2.13 $\mu\text{g/l}$ (0.17 - 3.5 $\mu\text{g/l}$), tăng lên rõ rệt trong ung thư thận: 7.56 $\mu\text{g/l}$ (3.12 - 30.5 $\mu\text{g/l}$), ($p < 0.0001$). Độ nhạy của chỉ tổ trong chẩn đoán ung thư: 93% độ đặc hiệu 75%.

- Allen Chan và cộng sự nghiên cứu 63 trường hợp ung thư tế bào gan, 63 người viêm gan do virus B và 50 người bình thường, định lượng ADN methyl - hoá lưu hành trong máu, nhận thấy chuỗi RASSF1A methyl lưu hành tăng lên rõ rệt ở người bị ung thư, khác hẳn người bệnh thường và viêm gan. Các tác giả cho rằng xét nghiệm

này có thể dùng sàng lọc, phát hiện và tiên lượng ung thư gan.

V. PROTEOMICS TRONG BỆNH TRUYỀN NHIỄM

Bahk và cộng sự đã sử dụng 2D-GE và MS để nghiên cứu kháng nguyên do Mycobacterium tuberculosis tiết ra, và đã tìm ra 2 loại kháng nguyên dùng để chế ra các bộ sinh phẩm (test kit) chẩn đoán lao.

Lasonder và cộng sự dùng MS để nghiên cứu proteom của plasmodium falciparum, qua đó tìm ra loại thuốc mới chữa sốt rét. Nilsson và cộng sự nghiên cứu chế vaccin phòng sốt rét bằng công nghệ proteomics.

SARS đã là đối tượng nghiên cứu sử dụng proteomics trong đầu thế kỷ 21.

Ren và cộng sự tìm ra: $\alpha 1$ - antitrypsin, tăng lên rõ rệt trong SARS, dùng để chẩn đoán hoặc là đối tượng - đích để nghiên cứu tác dụng của thuốc điều trị SARS.

Pang và cộng sự đã đưa ra xét nghiệm nghiên cứu fingerprint proteom huyết thanh dùng để chẩn đoán sớm và theo dõi điều trị SARS.

Yip và cộng sự dùng protein chip đã cho rằng serum amyloid trong máu là một chỉ tổ sinh học mới để theo dõi tình trạng viêm phổi trong SARS.

LM Marin và cộng sự đã kết luận: với bệnh phẩm là nước bọt, dùng MS để chẩn đoán xác định SARS-CoV-2, nhất là ở người có lượng virus thấp, vẫn cho kết quả dương tính tới 14 ngày sau khi nhiễm, tốt hơn dùng kỹ thuật rRT-PCR.

VI. PROTEOMICS TRONG BỆNH TIM MẠCH (CARDIOPROTEOMICS)

Proteomics đang được sử dụng rộng rãi nghiên cứu bệnh tim mạch, tìm ra các chỉ tổ sinh học để chẩn đoán đặc hiệu hơn, sớm

hơn, và tìm ra các protein đích nhắm của thuốc để điều trị hiệu quả hơn. Anderson đưa ra danh sách 177 chỉ tố để chẩn đoán các bệnh tim mạch. Có trên 100 protein của cơ tim có những biểu hiện khác với người bình thường, phần lớn là giảm đi đáng kể. Cần phải dùng proteomics để tìm ra một số chỉ tố trong số hàng trăm protein đó, để chẩn đoán và theo dõi điều trị.

Có một vài chỉ tố được quan tâm đặc biệt. Đó là: hs -CRP, các hormon của tim như BNP, NT - proBNP.

hs - CRP phát hiện những thay đổi rất nhỏ của CRP trong quá trình viêm thành mạch, dần dần dẫn tới xơ động mạch. Những thay đổi đó của CRP cộng với các chỉ số bất thường về HDL - cholesterol, LDL - cholesterol giúp tiên lượng nguy cơ xơ động mạch, nguy cơ bệnh mạch vành, thiếu máu cơ tim, ngay cả ở những người có vẻ là bình thường.

BNP (Brain natriuretic peptid) và NT - pro BNP (N terminal - pro BNP) được đánh giá cao chẩn đoán suy tim, nhất là suy tâm thất. Trong suy tim ứ đọng nặng, BNP tăng cao nhiều lần. Các xét nghiệm này có giá trị chẩn đoán suy tim ứ đọng ở người khó thở, phân biệt với khó thở do phổi hoặc do nguyên nhân khác. Chúng còn quan trọng để theo dõi hiệu quả điều trị suy tim, nếu các chỉ tố này giảm rõ tức là đáp ứng tốt với điều trị. Trước đây, hầu như không có xét nghiệm hoá sinh về suy tim.

Năm 2023, BF Estremara và cộng sự nghiên cứu 1171 bệnh nhân ở Khoa cấp cứu, thấy: chỉ xét nghiệm hs - CTnI có thể xác định nhanh người có nguy cơ thấp bị nhồi máu cơ tim, cả 30 ngày sau đó, cho phép có thể giải phóng sớm bệnh nhân. Ngưỡng tối ưu là <10ng/l (nguy cơ thấp), độ nhạy 99%,

NPV là 99,8% - 30 ngày sau, độ nhạy 96,8%, NPV là 97,9%.

Năm 2024, P Welsh và cộng sự nghiên cứu 18.383 cho thấy: phối hợp GDF -15 (Growth differentiation factor-15), NT-proBNP và CTnI sẽ phát hiện nguy cơ bệnh tim mạch tốt hơn khi dùng CTnI và CRP.

Các chỉ tố mới chẩn đoán đột quỵ do thiếu máu cũng được proteomics đóng góp, đó là: VLP - 1, antithrombin III, apolipoprotein C - III. Laterza và cộng sự dùng proteomics phát hiện VLP - 1 tăng lên trong máu người bị đột quỵ do thiếu máu.

Một lĩnh vực rất quan trọng của proteomics lâm sàng là nghiên cứu các protein có thể trở thành đích nhắm của thuốc điều trị, nhằm tạo ra các thuốc mới có hiệu quả tối đa. Đó là phương hướng lâu dài của lộ trình cho thuốc hợp với cá nhân từng người, dựa trên genom của người đó, tức là “Y học cá thể”.

Proteomics lâm sàng gặp một số trở ngại. Đầu tiên là kỹ thuật chưa được chuẩn hóa. Sáng kiến chuẩn Proteomics (PSI) của HUPO giải quyết vấn đề này. Mẫu nghiên cứu cũng có một số thách thức. Hiện nay, chủ yếu là các mẫu máu. Nhưng trong máu, có tới 50% thành phần protein là albumin, và có 90% là 10 loại protein có nồng độ cao nhất. Bên cạnh đó có những protein như: cytokin có nồng độ cực thấp, chỉ 2-3 pg/ml. Sự khác nhau lớn này gây khó khăn cho việc nghiên cứu protein trong máu. Do đó, có hiện tượng các tác giả khác nhau đưa ra những kết luận khác nhau.

Khi đưa các kết quả nghiên cứu proteomics vào lâm sàng, còn gặp những khó khăn khác. Các phương tiện, kỹ thuật của proteomics đều đắt tiền, tiến hành rất phức tạp, đòi hỏi kinh nghiệm. Do đó, không thể phổ biến rộng rãi ngay các kỹ thuật này ở

những nơi chưa đủ điều kiện kỹ thuật và tài chính, nhất là kỹ thuật khối phổ (MS). Đang có hướng giải quyết một phần vấn đề này bằng cách cải tiến, hoàn thiện kỹ thuật ELISA vốn đang phổ biến. Bên cạnh đó, thông qua các Công ty sinh học phân tử có tiếng, sản xuất và đưa ra thị trường các protein chip, các vi - dấy protein v.v..

VII. KẾT LUẬN

Proteomics lâm sàng rất quan trọng trong việc nghiên cứu bệnh sinh phân tử của bệnh tật, tìm các chỉ tổ sinh học mới, tìm ra các đích ngắm của thuốc điều trị mới nhất là trong “Y học cá thể”.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Carland C, Prig G, Malarstig A et al.** Proteomic analysis of 92 circulating proteins and their effects in cardiometabolic diseases. *Clin Proteomics* 2023 ; 20:31.
- 2. Estremera BF, Smith SW, Sandoval Y.** Rapid rule-out of MI using a single high-sensitivity cardiac troponin I measurement strategy at presentation to the Emergency department. The safety study. *Clin Chem* 2023; 69:627-636.
- 3. Hamza GM, Raghunathan R, Ashenden S et al.** Proteomics of prostate cancer serum and plasma using low and high throughput approaches. *Clin Proteomics* 2024; 21:21.
- 4. Joshi N, Garapati K, Ghose V et al.** Recent progress in mass spectrometry-based urinary proteomics. *Clin Proteomics* 2024 ; 21:24.
- 5. Marin LM, Katselis, GS, Chumala P et al.** Identification of SARS-COV-2 biomarkers in saliva by transcriptomics and proteomics analysis. *Clin Proteomics* 2023; 20: 30.
- 6. MacKlin A, Khan S, Kislinger T.** Recent advances in mass-spectrometry-based clinical proteomics: application to cancer research. *Clin Proteomics* 2020; 17:17.
- 7. Welsh P, Kimenai DM, Shah ASV et al.** Multiple cardiac biomarkers to improve prediction of cardiovascular events: Findings from the generation Scotland Scottish Family Health Study. *Clin Chem* 2024; 70:403-413.
- 8. Wenk D, Zuo C, Kislinger A et al.** Recent developments in mass- spectrometry-based targeted proteomics of clinical cancer biomarkers. *Clin Proteomics* 2024; 21:6.

BỆNH GAN DO RƯỢU: CƠ CHẾ PHÂN TỬ, CÁC DẤU ẤN SINH HỌC VÀ CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ

Nguyễn Nghiêm Luật¹

TÓM TẮT

1. Không có mức độ uống rượu nào là an toàn cho sức khỏe. Uống rượu điều độ là uống ít hơn 2 ly mỗi ngày đối với nam và ít hơn 1 ly mỗi ngày đối với nữ. Uống hàng ngày từ 30 đến 50 g rượu trên 5 năm có thể gây bệnh gan do rượu.

2. Sự chuyển hóa ethanol: có nhiều enzyme tham gia vào sự chuyển hóa ethanol thành acetaldehyd rồi thành axetat, gồm alcohol dehydrogenase (ADH), cytochrom P450 2E1 (CYP2E1), catalase (CAT), acetaldehyde dehydrogenase (ALDH), và các enzyme chuyển hóa không oxy hóa như sulfotransferase (SULT), glucuronosyltransferase (UGT) và FAEE synthase (FAEES).

3. Cơ chế phân tử của bệnh gan do rượu (ALD) gồm: (1) các biến đổi về di truyền và biểu sinh; (2) stress oxy hóa; (3) độc tính qua trung gian acetaldehyde và viêm do cytokine và chemokine gây ra; (4) lập trình lại quá trình trao đổi chất; (5) tổn thương miễn dịch; và (6) rối loạn sinh lý của hệ vi sinh đường ruột.

4. Các dấu ấn sinh học của viêm gan do rượu gồm AST >50 U/L, AST/ALT >1,5, AST và ALT <400 U/L, bilirubin toàn phần >3 mg/dL, giảm albumin và prealbumin huyết thanh, tăng

gamma-glutamyltransferase, tăng mức bình thường hóa quốc tế tăng bạch cầu với bạch cầu trung tính chiếm ưu thế, tăng hồng cầu to, thiếu thiamine, giảm tiểu cầu và thiếu vitamin B12 và/hoặc folate.

5. Các chiến lược điều trị bệnh gan do rượu: (1) Phương pháp điều trị chính cho viêm gan do rượu là ngừng uống rượu và kiểm soát hội chứng cai rượu; (2) bổ sung dinh dưỡng; (3) sử dụng các thuốc như corticosteroid và N-acetylcysteine, hoặc pentoxifylline; hoặc ghép gan.

SUMMARY

ALCOHOLIC LIVER DISEASE: MOLECULAR MECHANISM, BIOMARKERS, AND THERAPY STRATEGIES

1. No level of alcohol consumption is safe for our health. Moderate drinking is defined as up to 2 drinks per day for men and up to 1 drink per day for women. Daily consumption of 30 to 50 grams of alcohol for over five years can cause alcoholic liver disease.

2. The metabolism of ethanol to metabolites: there are many enzymes that are involved, including alcohol dehydrogenase (ADH), cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), catalase (CAT), acetaldehyde dehydrogenase (ALDH), and nonoxidative metabolizing enzymes such as sulfotransferase (SULT), (UDP)-glucuronosyltransferase (UGT), and FAEE synthase (FAEES).

3. The molecular mechanism of alcoholic liver disease (ALD) includes: (1) genetic and epigenetic alterations; (2) oxidative stress; (3)

¹Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Nghiêm Luật
SĐT: 0949300868

Email: luatnn@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 15.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

acetaldehyde-mediated toxicity and cytokine and chemokine-induced inflammation; (4) metabolic reprogramming; (5) immune damage; and (6) dysbiosis of the gut microbiota.

4. Biomarkers for alcohol hepatitis include AST >50 U/L, AST/ALT ratio >1.5, AST and ALT <400 U/L, total bilirubin >3 mg per dL, decreased serum albumin and prealbumin, elevated gamma-glutamyltransferase, elevated international normalized ratio (INR), elevated white blood cell count with neutrophil predominance, macrocytosis, thiamine deficiency, thrombocytopenia, and vitamin B12 and/or folate deficiency.

5. Therapeutic strategies for alcoholic liver disease: (1) The main treatment for alcoholic hepatitis is for a person to stop drinking alcohol and manage alcohol withdrawal syndrome; (2) nutritional supplementation; (3) medications such as corticosteroids and N-acetylcysteine, or pentoxifylline; or liver transplants.

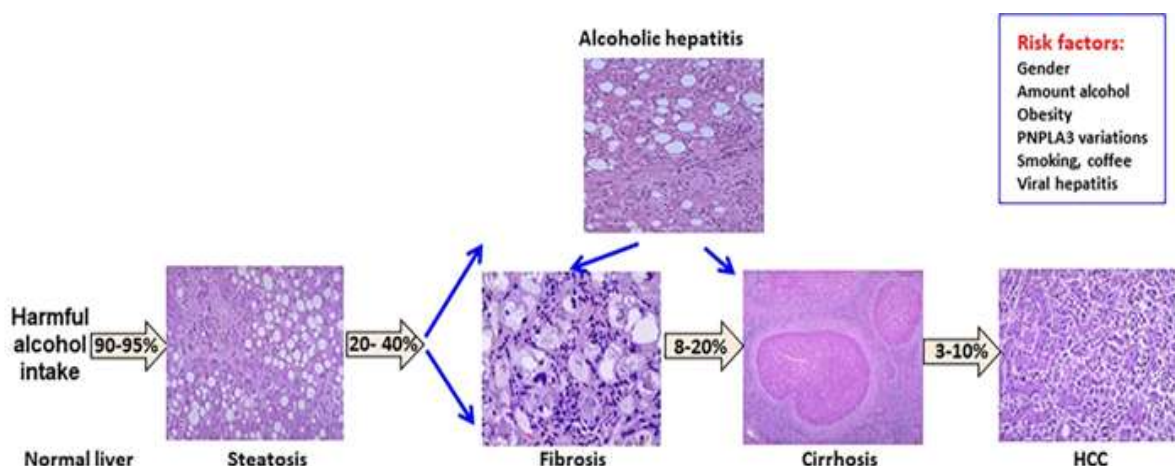
I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rượu là một loại đồ uống lên men, chứa ethanol, đã được con người sử dụng từ thời kỳ đồ đá mới (khoảng 10.000 năm trước Công nguyên), là một chất ức chế hệ thần

kinh trung ương và có thể gây nghiện. Năm 2019, trên thế giới có khoảng 400 triệu người (7% dân số thế giới) bị rối loạn sử dụng rượu (alcohol use disorders: AUD), 209 triệu người (3,7% dân số thế giới) nghiện rượu và khoảng 2,6 triệu người tử vong do uống rượu, trong số đó nam là 2 triệu và nữ là 600.000 người (WHO, 2024).

Bệnh gan do rượu (alcohol-associated liver disease: ALD) là bệnh phổ biến nhất liên quan đến rượu và là nguyên nhân gây ra một số lớn các ca tử vong liên quan đến gan. Tử vong do xơ gan liên quan đến rượu (alcohol-associated cirrhosis) và ung thư gan liên quan đến rượu (alcohol-related liver cancer) chiếm trên 1% số ca tử vong trên toàn thế giới [2].

Việc kiêng sử dụng rượu, yếu tố quyết định kết quả lâu dài, là một thách thức khó đạt được ở bệnh nhân rối loạn sử dụng rượu (AUD). Các bệnh nhân bị bệnh gan do rượu cần được điều trị càng sớm càng tốt. Ghép gan cũng nên được xem xét ở những bệnh nhân bị viêm gan do rượu không đáp ứng với điều trị nội khoa và có nguy cơ tái nghiện sau ghép gan [4].



Hình 1. Các giai đoạn của bệnh gan liên quan đến rượu (Jophlin LL, 2024 [4])

Trong bài viết này, chúng tôi tổng quan những hiểu biết mới nhất về nguyên nhân, các yếu tố nguy cơ, triệu chứng, chuyển hóa, cơ chế phân tử, các dấu ấn sinh học và chiến lược điều trị bệnh gan liên quan đến rượu.

II. UỐNG RƯỢU AN TOÀN VÀ UỐNG QUÁ NHIỀU RƯỢU



Hình 2. Một ly rượu "tiêu chuẩn" của các loại đồ uống [8]

Một ly rượu tiêu chuẩn (a "standard: drink) là 1/2 ounce (1 ounce = 28,41 mL) hoặc khoảng 14 g rượu nguyên chất, là lượng rượu có trong:

- 12 oz (360 mL) bia (chứa 5% rượu)
- 5 oz (150 mL) rượu vang (chứa 12% rượu)
- 1,5 oz (45 mL) "rượu mạnh" (chứa 40% rượu) [8]

2.2. Các mức độ uống rượu

- Uống rượu vừa phải (drinking in moderation) đối với nam là dưới 2 ly mỗi ngày và đối với nữ là dưới 1 ly mỗi ngày.

- Uống rượu say (binge drinking) đối với nam là trên 5 ly và đối với nữ là trên 4 ly trong 2 giờ, làm cho nồng độ rượu trong máu tăng $\geq 0,08$ g/dL (0,08%).

- Uống nhiều rượu (heavy drinking) đối với nam giới là từ 5 ly trở lên vào bất kỳ ngày nào hoặc uống 15 ly trở lên mỗi tuần và

2.1. Hàm lượng rượu của các loại đồ uống

Bia chứa 5% rượu, rượu mạch nha chứa 7% rượu, rượu nho chứa 12% rượu và rượu trắng (Rum, Vodka, Wiskey, ...) chứa khoảng 40% rượu.

đối với phụ nữ là 4 ly trở lên vào bất kỳ ngày nào hoặc 8 ly trở lên mỗi tuần.

- Lạm dụng rượu (alcohol misuse). Lạm dụng rượu là uống rượu say (binge drinking) cùng với uống nhiều rượu (heavy drinking) trong thời gian dài, làm tăng nguy cơ mắc chứng rối loạn sử dụng rượu (alcohol use disorder: AUD).

2.3. Nồng độ rượu trong máu

Nồng độ rượu trong máu (blood alcohol content: BAC) tính theo %, là lượng rượu nguyên chất có trong 100 mL máu (g/100 mL = g/dL).

- BAC 0,02%: làm thay đổi tâm trạng, thư giãn và khả năng phán đoán.

- BAC 0,05%: gây kém tỉnh táo, giảm khả năng phán đoán, phối hợp, tập trung và thời gian phản hồi chậm hơn khi lái xe.

- BAC 0,08%: ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng lái xe, khả năng phối hợp cơ

bấp và khả năng phán đoán tình huống nguy hiểm trên đường.

- BAC 0,10% - 0,15%: gây buồn nôn, mất khả năng kiểm soát cơ bắp.

- BAC 0,15% - 0,30%: gây lú lẫn, nôn và buồn ngủ.

- BAC 0,30% - 0,40%: gây mất ý thức và đe dọa tính mạng.

- BAC >0,40%: gây hôn mê và tử vong do ngừng thở.

2.4. Rượu gây bệnh gan do rượu

Rượu là một chất ức chế hệ thần kinh trung ương và ảnh hưởng đến nhiều cơ quan trong cơ thể. Việc uống hàng ngày từ 30 đến 50 g rượu trên 5 năm có thể gây ra bệnh gan do rượu (alcohol liver disease: ALD). Gan nhiễm mỡ (steatosis) có thể xảy ra ở 90% bệnh nhân uống trên 60 g/ngày và xơ gan (cirrhosis) có thể xảy ra ở 30% những người tiêu thụ lâu dài trên 40 g/ngày [8].

2.5. Rượu có thể gây tai nạn giao thông

BAC được quy định đối với lái xe: Garrisson H và cộng sự, 2022 [1] cho rằng có sự suy giảm đáng kể về khả năng lái xe ở nồng độ rượu trong máu (BAC) là 0,07%. BAC này cao hơn giới hạn pháp lý cho việc lái xe là 0,05%, được thực thi ở hầu hết các quốc gia trên thế giới (WHO, 2018), trong khi đó ở Anh và Hoa Kỳ, giới hạn pháp lý được thi hành là 0,08%.

2.6. Rượu nội sinh

Rượu nội sinh (endogenous ethanol), còn được gọi là hội chứng nhà máy bia tự động (auto-brewery syndrome) hoặc hội chứng lên men ruột (gut fermentation), sinh ra trong cơ thể do sự lên men của một số vi khuẩn ruột, chủ yếu là các Candida. Theo đó, glucose được thoái hóa thành pyruvate (CH_3COCOOH), pyruvate được khử carboxyl thành acetaldehyde (CH_3CHO) với sự xúc tác bởi pyruvate decarboxylase,

acetaldehyde được khử thành ethanol nhờ sự xúc tác bởi alcohol dehydrogenase (ADH). Phân tích bằng sắc ký khí, người ta thấy nồng độ ethanol nội sinh trong máu của người khỏe mạnh cũng như của người bị rối loạn chuyển hóa (đái tháo đường, viêm gan, xơ gan) được xác định là 0-0,08 mg/dL. Những nồng độ này quá thấp để có bất kỳ ý nghĩa pháp y hoặc y tế nào. Vì vậy, việc cho rằng tình trạng say xỉn của lái xe là do ethanol được sản xuất nội sinh là không có căn cứ [7].

III. SỰ CHUYỂN HÓA RƯỢU Ở GAN

Sau khi uống rượu, chỉ một lượng nhỏ ethanol (2%) được hấp thu ở miệng và thực quản, hầu hết ethanol được hấp thu ở dạ dày (22%), ruột (75%) và chỉ 1% ethanol được bài tiết qua nước tiểu, hơi thở hoặc qua phân. Trong tế bào gan, alcohol acetic ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) được chuyển hóa theo 3 con đường:

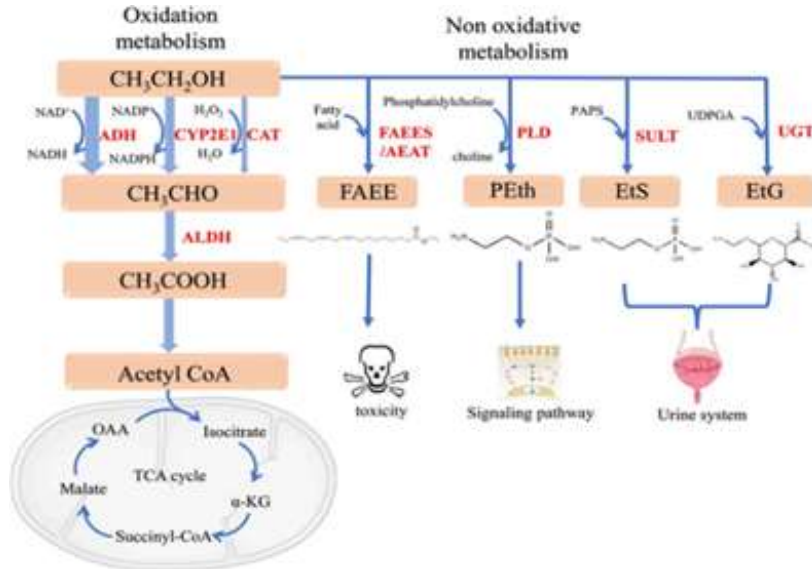
1) Ethanol được oxy hóa thành acetaldehyde (CH_3CHO) bởi alcohol dehydrogenase (ADH), cytochrom P450 2E1 (CYP2E1) và catalase.

2) Acetaldehyde tiếp tục được oxy hóa thành acid acetic bởi acetaldehyde dehydrogenase (ALDH). Acid acetic sau đó được chuyển thành acetyl-CoA bởi acetyl-CoA synthase, acetyl-CoA vào chu trình acid tricarboxylic để thoái hóa thành CO_2 , H_2O và năng lượng dưới dạng ATP.

3) Ethanol cũng có thể được chuyển hóa theo con đường không oxy hóa để tạo thành các chất như fatty acid ethyl esters (FAEE), phosphatidylethanol (Peth), ethyl sunfat (EtS) và ethyl glucuronide (EtG), nhờ sự xúc tác của các enzyme như fatty acid ethyl ester synthase (FAEES), acyl-CoA ethanol O-acyltransferase (AEAT), phospholipase D

(PLD), sulfotransferase (SULT) và uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase (UGT). Ethyl sunfat (EtS) và ethyl

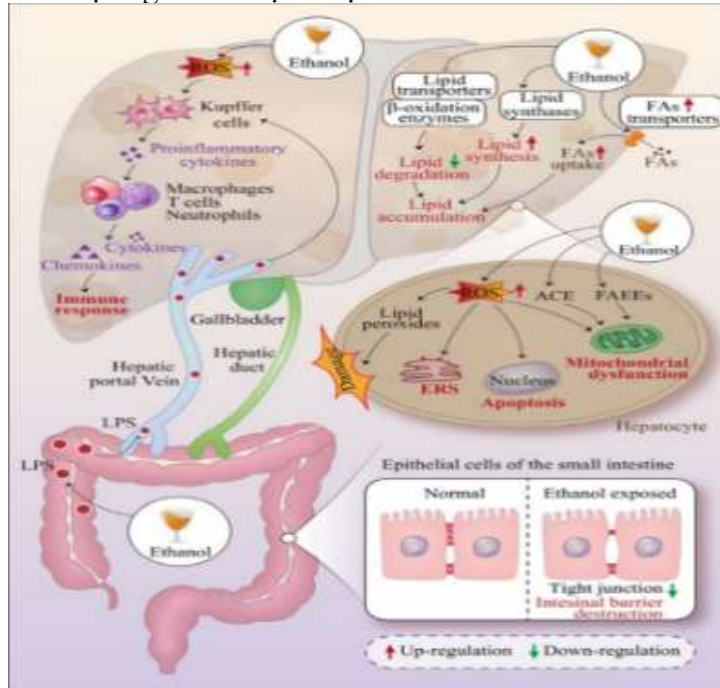
glucuronide (EtG) là các chất chuyển hóa tan trong nước, được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu [9] (Hình 3).



Hình 3. Các con đường chuyển hóa alcohol ethylic ở gan (Yan C, 2023 [9])

IV. CƠ CHẾ PHÂN TỬ CỦA BỆNH GAN DO RƯỢU

Cơ chế phân tử của bệnh gan do rượu được chỉ ra ở Hình 4.



Hình 4. Cơ chế phân tử bệnh gan do rượu (ALD) (Yan C, 2023 [9])

4.1. Đáp ứng stress miễn dịch

Các thể oxy hoạt động (reactive oxidative species: ROS) được tạo ra bởi quá trình oxy hóa ethanol, kích hoạt nhiều loại tế bào miễn dịch như các đại thực bào, các tế bào T và các bạch cầu đa nhân trung tính, giải phóng các chemokine và cytokine, dẫn đến đáp ứng stress miễn dịch.

4.2. Sự tích tụ lipid

Ethanol có thể làm tăng hoạt động của lipid synthase và acid béo (FA) để tăng tổng hợp lipid và làm giảm các chất vận chuyển lipid và β -oxidase, làm giảm tiêu thụ lipid, dẫn đến sự tích tụ lipid.

4.3. Tác hại của các thể oxy hoạt động, acetaldehyde và este etyl acid béo

Trong tế bào gan, các thể oxy hoạt động (ROS) có thể sinh ra các sản phẩm peroxid hóa lipid (lipid peroxides), gây nên các tổn thương gan, stress lưới nội bào (endoplasmic reticulum stress: ER stress), sự chết tế bào theo chương trình (apoptosis) và rối loạn chức năng ty thể. Acetaldehyde (ACE) và các este etyl của acid béo (FAEEs), là các chất chuyển hóa của ethanol, cũng có thể gây rối loạn chức năng ty thể [9].

4.4. Rượu cũng làm thay đổi hệ vi sinh vật đường ruột

Ở ruột, ethanol tác động vào các lipopolysaccharide của các tế bào biểu mô ruột, làm giảm sự liên kết chặt chẽ giữa các tế bào biểu mô, phá hủy cấu trúc hàng rào ruột, kích thích hơn nữa đáp ứng viêm ở gan [6, 9].

V. Các dấu ấn sinh học của viêm gan do rượu

Các dấu ấn sinh học chẩn đoán của viêm gan do rượu có thể gồm:

1) AST >50 U/L

2) Tỷ lệ AST/ALT >1,5 được xem như tổn thương gan gây nên bởi rượu.

3) AST và ALT <400 U/L

4) Bilirubin toàn phân tăng >3 mg/dL

5) Giảm albumin và prealbumin huyết thanh

6) Gamma-glutamyltransferase (GGT). Mức độ GGT tăng trong bệnh gan do rượu nặng, tăng trong xơ gan còn bù và giảm trong xơ gan mất bù.

7) Tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (international normalized ratio: INR) được tính từ thời gian prothrombin (prothrombin time: PT) của bệnh nhân chia cho PT đối chứng (control PT). Khi đo PT, máy PT/INR sẽ tự động tính ra INR. PT bình thường là 11-13,5 giây. INR bình thường là 0,8-1,2. Bệnh nhân đang điều trị thuốc chống đông máu warfarin có INR từ 2,0 đến 3,0. Mức độ INR trên 4,9 được xem là có nguy cơ chảy máu. INR có thể tăng trong bệnh gan do rượu.

8) Số lượng bạch cầu tăng với ưu thế bạch cầu trung tính

9) Bệnh đại hồng cầu (macrocytosis). Bệnh đại hồng cầu là tình trạng thể tích hồng cầu trung bình (mean corpuscular volume: MCV) lớn hơn 100 fL. Nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh đại hồng cầu là nghiện rượu, thiếu hụt vitamin B12 và folate hoặc do sử dụng một số loại thuốc.

10) Thiếu thiamine. Người nghiện rượu có thiamine thấp có thể do viêm dạ dày dẫn đến hấp thụ vitamin kém hoặc chế độ ăn thiếu vitamin.

11) Tiểu cầu (platelets) giảm. Uống nhiều rượu gây độc cho tủy xương, dẫn đến rối loạn sản sinh tiểu cầu mới, làm số lượng tiểu cầu giảm (<150.000/ μ L).

12) Thiếu vitamin B12 và/hoặc folate [5].

VI. CÁC CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ BỆNH GAN DO RƯỢU

Hiện chưa có liệu pháp nào được FDA chấp thuận để điều trị bệnh gan do rượu. Các liệu pháp sau đây hiện đang được sử dụng để quản lý ALD tối ưu.

6.1. Ngừng uống rượu

Người bị viêm gan do rượu, cần ngừng hẳn việc uống rượu. Việc cai rượu đột ngột có thể dẫn đến hội chứng cai rượu (withdrawal symptoms). Điều trị cai rượu đầu tiên là liệu pháp tâm lý, nếu không hiệu quả, cần dùng thuốc, lựa chọn đầu tiên là các benzodiazepine. Ở bệnh nhân chức năng gan còn tốt, có thể sử dụng diazepam (uống 5 mg×2 lần/ngày) hoặc clordiazepoxide (5 mg×2-4 lần/ngày), cũng có thể sử dụng Naltrexone (50 mg/ngày) kết hợp với gabapentin (300 mg×2-4 /ngày) trong 6 tuần, tiếp theo là 10 tuần chỉ dùng naltrexone. Ở bệnh gan tiến triển, có thể sử dụng lorazepam (1-2 mg×2-3 lần/ngày) hoặc oxazepam (10 mg×3-4 lần/ngày) để cai rượu [2].

6.2. Thay đổi chế độ ăn uống

Suy dinh dưỡng protein-năng lượng thường gặp ở bệnh gan do rượu, vì vậy cần phải có một chế độ ăn uống đảm bảo bệnh nhân nhận được tất cả các chất dinh dưỡng cần thiết. Bệnh nhân viêm gan nặng do rượu (số điểm MELD ≥ 21) cần được hỗ trợ dinh dưỡng bằng đường uống, với mức năng lượng cần thiết ở là 30 -35 kcal/kg/ngày và lượng protein là 1,2-1,5 g/kg/ngày [3].

6.3. Điều trị bằng thuốc

Điều trị tối ưu đối với bệnh nhân viêm gan nặng do rượu, có số điểm MELD ≥ 21 , đặc biệt là số điểm từ 25 đến 39, là sự kết hợp prednisolone (uống 40 mg×1 lần/ngày) và N-acetylcysteine (uống 200 mg×2-3 lần/ngày×28 ngày, có khả năng làm giảm tỷ lệ tử vong. Nếu bệnh nhân có chống chỉ định

corticosteroid, có thể sử dụng pentoxifylline (uống 400 mg×2-3 lần/ngày×28 ngày), nhưng hiệu quả rất kém. Một số thuốc điều trị viêm gan do rượu khác đang được tiếp tục nghiên cứu [3].

6.4. Ghép gan

Ghép gan có thể được xem xét đối với những bệnh nhân xơ gan do rượu không đáp ứng với steroid. Tỷ lệ sống sót sau ghép gan 6 tháng, 1 năm và 5 năm tương ứng là 93%, 93% và 87% [3].

VII. KẾT LUẬN

1. Không có mức độ uống rượu nào là an toàn cho sức khỏe. Uống rượu vừa phải là uống tối đa 1 ly mỗi ngày đối với nữ và 2 ly mỗi ngày đối với nam. Việc uống hàng ngày từ 30 đến 50 g rượu trên 5 năm có thể gây bệnh gan do rượu.

2. Sự chuyển hóa ethanol: có nhiều enzyme tham gia, gồm ADH, CYP2E1, catalase, ALDH, và các enzyme không oxy hóa như SULT, UGT và FAEES.

3. Cơ chế phân tử bệnh gan do rượu: (1) các biến đổi về di truyền và biểu sinh; (2) stress oxy hóa; (3) độc tính qua trung gian acetaldehyde và viêm do cytokine và chemokine gây ra; (4) lập trình lại quá trình trao đổi chất; (5) tổn thương miễn dịch; và (6) rối loạn hệ vi sinh đường ruột.

4. Các dấu ấn sinh học viêm gan do rượu gồm AST >50 U/L, AST/ALT >1,5, AST và ALT <400 U/L, bilirubin toàn phần >3 mg/dL, giảm albumin và prealbumin, tăng GGT, tăng INR, tăng bạch cầu với bạch cầu trung tính, tăng đại hồng cầu, thiếu thiamine, giảm tiểu cầu và thiếu vitamin B12 và/hoặc folate.

5. Các chiến lược điều trị bệnh gan do rượu: (1) cai rượu; (2) bổ sung chất dinh

duỡng; (3) điều trị bằng thuốc (corticosteroid và N-acetylcysteine, hoặc pentoxifylline); hoặc (4) ghép gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Garrison H, Scholey A, Verster JC, et al.** Effects of alcohol intoxication on driving performance, confidence in driving ability, and psychomotor function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology* 2022; 239(12): 3893-3902.
2. **Haque LY, Zuluaga P, Muga R, and Fuster D.** Treatment of alcohol use disorder in patients with alcohol-associated liver disease: Innovative approaches and a call to action. *Addict Sci Clin Pract* 2024; 19: 19.
3. **Idalsoaga F, Ayares G, Díaz LA, et al.** Current and emerging therapies for alcohol-associated hepatitis. *Liver Res* 2023 Mar; 7(1): 35-46.
4. **Jophlin LL, Singal AK, Bataller R, et al.** ACG Clinical Guideline: Alcohol-Associated Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2024 Jan 1; 119(1): 30-54.
5. **Keating M, Lardo O, and Hansell M.** Alcoholic Hepatitis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2022; 105(4): 412-420.
6. **Liu SY, Tsai IT, and Hsu YC.** Alcohol-Related Liver Disease: Basic Mechanisms and Clinical Perspectives. *Int J Mol Sci* 2021 May; 22(10): 5170.
7. **Logan BK and Jones AW.** Endogenous ethanol 'auto-brewery syndrome' as a drunk-driving defence challenge. *Med Sci Law* 2000 Jul; 40(3): 206-215.
8. **Osna NA, Donohue TM, and Kharbanda KK.** Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res* 2017; 38(2): 147-161.
9. **Yan C, Hu W, Tu J, et al.** Pathogenic mechanisms and regulatory factors involved in alcoholic liver disease. *J Transl Med* 2023; 21: 300.

BẢNG KIỂM LEAP ĐỂ ĐÁNH GIÁ VÀ BÁO CÁO CÁC ĐẶC TÍNH HIỆU NĂNG PHÂN TÍCH CỦA CÁC QUY TRÌNH ĐO LƯỜNG TRONG PHÒNG XÉT NGHIỆM

**Tze Ping Loh¹, Brian R Cooke², Thi Chi Mai Tran^{3,4},
Corey Markus⁵, Rosita Zakaria^{6,7}, Chung Shun Ho⁸,
Elvar Theodorsson⁹, Ronda F Greaves^{10,11}**

TÓM TẮT

¹*Khoa xét nghiệm y học, Bệnh viện Đại học quốc gia Singapore*

²*Khoa Hóa sinh lâm sàng, Xét nghiệm Y học PathWest, Bệnh viện Fiona Stanley, Murdoch, Úc*

³*Khoa Kỹ Thuật Y học, Trường Đại học Y Hà Nội*

⁴*Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương, Hà Nội, Việt Nam*

⁵*Trung tâm quốc tế POCT của Đại học, Viện nghiên cứu sức khỏe và y học Flinders, Adelaide, Úc*

⁶*Đại học RMIT, Trường Sức khỏe và Y sinh học, Victoria, Úc*

⁷*Viện nghiên cứu Murdoch, Melbourne, Úc*

⁸*Khoa Hóa lâm sàng, Trường đại học Trung quốc của Hồng Kong, Bệnh viện Prince of Wales Hospital, Shatin, Hong Kong*

⁹*Khoa khoa học lâm sàng và y sinh học, Bộ môn Hóa sinh lâm sàng và Dược lý học, Trường đại học Linköping, SE-58183 Linköping, Thụy Điển*

¹⁰*Khoa Nhi, Đại học Melbourne, Úc*

¹¹*Trung tâm nghiên cứu gen, Viện nghiên cứu Murdoch, Parkville, Úc*

Chịu trách nhiệm chính: Tze Ping Loh, Ronda F Greaves

SĐT:

Email: tploh@hotmail.com;

ronda.greaves@mcri.edu.au

Ngày nhận bài: 10.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 15.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

Báo cáo một quy trình đo lường và hiệu năng phân tích của nó sau khi đánh giá phương pháp trên một tạp chí được bình duyệt là một phương tiện quan trọng để nhân viên phòng xét nghiệm lâm sàng chia sẻ dữ liệu. Đây cũng là một nguồn bằng chứng quan trọng để giúp các phòng xét nghiệm khác đưa ra quyết định đúng đắn trong thực hành xét nghiệm. Hiện tại, có sự khác biệt đáng kể về thông tin được báo cáo trong các bài báo của các tạp chí liên quan đến lĩnh vực xét nghiệm y học khi mô tả hiệu năng phân tích của các quy trình đo lường. Những sự khác biệt này cũng thách thức tác giả, độc giả, phản biện và biên tập viên trong việc quyết định chất lượng của bản thảo gửi đăng trên tạp chí. Nhóm công tác về Quy trình Đánh giá Phương pháp của Liên đoàn Quốc tế về Hóa sinh Lâm sàng và Y học Phòng xét nghiệm (IFCC WG-MEP) đã phát triển một bảng kiểm và khuyến nghị áp dụng bảng kiểm này để tạo ra một cách tiếp cận nhất quán trong việc báo cáo đánh giá phương pháp và các đặc tính hiệu năng phân tích của quy trình đo lường trên các tạp chí xét nghiệm y học. Bảng kiểm Đặc tính Hiệu năng Phân tích và Đánh giá Phòng xét nghiệm (LEAP- the Laboratory Evaluation and Analytical Performance Characteristics) sẽ cải thiện việc tiêu chuẩn hóa các bài báo mô tả đánh giá phương pháp và các đặc tính hiệu năng phân tích, cải thiện chất lượng của bằng chứng mà các nhà thực hành phòng xét nghiệm dựa vào.

Từ khóa: công nghệ mới nổi; xác nhận phương pháp; thẩm định phương pháp

Bài báo này được xuất bản đồng thời trên nhiều tạp chí thuộc lĩnh vực xét nghiệm y khoa để thúc đẩy việc áp dụng rộng rãi Bảng kiểm LEAP

SUMMARY

THE LEAP CHECKLIST FOR LABORATORY EVALUATION AND ANALYTICAL PERFORMANCE CHARACTERISTICS REPORTING OF CLINICAL MEASUREMENT PROCEDURES

Reporting a measurement procedure and its analytical performance following method evaluation in a peer-reviewed journal is an important means for clinical laboratory practitioners to share their findings. It also represents an important source of evidence base to help others make informed decisions about their practice. At present, there are significant variations in the information reported in laboratory medicine journal publications describing the analytical performance of measurement procedures. These variations also challenge authors, readers, reviewers, and editors in deciding the quality of a submitted manuscript. The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group on Method Evaluation Protocols (IFCC WG-MEP) developed a checklist and recommends its adoption to enable a consistent approach to reporting method evaluation and analytical performance characteristics of measurement procedures in laboratory medicine journals. It is envisioned that the Laboratory Evaluation and Analytical Performance Characteristics (LEAP) checklist will improve the standardisation of journal publications describing method evaluation and analytical performance characteristics, improving the

quality of the evidence base that is relied upon by practitioners.

Keywords: Emerging technology, Method Validation, Method Verification

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc báo cáo quy trình đo lường và hiệu năng phân tích của quy trình đó sau khi đánh giá phương pháp trên tạp chí được bình duyệt là một phương tiện quan trọng để nhân viên phòng xét nghiệm lâm sàng chia sẻ những dữ liệu của họ. Đó là nguồn bằng chứng quan trọng để giúp các phòng xét nghiệm khác đưa ra quyết định sáng suốt trong thực hành của họ. Các bài báo này phải báo cáo các thành phần cốt lõi của việc đánh giá phương pháp và các đặc tính hiệu năng phân tích của chúng theo cách tiêu chuẩn hóa, nhất quán để có thể nhân rộng và cải thiện tính khái quát của các dữ liệu phát hiện [1]. Điều này cũng sẽ hỗ trợ cho việc tổng hợp các số liệu từ các nghiên cứu riêng lẻ, ví dụ: cho phân tích tổng hợp (meta-analysis). Hiện nay, có những biến đổi đáng kể trong thông tin được báo cáo trong các bài báo của tạp chí xét nghiệm y học mô tả hiệu năng phân tích của các quy trình đo lường [2]. Những khác biệt này cũng thách thức tác giả, độc giả, người đánh giá và biên tập viên trong việc quyết định chất lượng của bản thảo được gửi. Nhóm công tác về Quy trình Đánh giá Phương pháp của Liên đoàn Quốc tế về Hóa sinh Lâm sàng và Y học Phòng xét nghiệm (IFCC WG-MEP) có mục đích phát triển một bảng kiểm và khuyến nghị việc áp dụng bảng kiểm này để tạo ra một cách tiếp cận nhất quán trong việc báo cáo đánh giá phương pháp và các đặc tính hiệu năng phân tích của quy trình đo lường trên các tạp chí xét nghiệm y học.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phát triển bảng kiểm

Một bảng kiểm dự thảo đã được IFCC WGMEP phát triển theo các khuyến nghị và bộ công cụ của Mạng lưới Tăng cường Chất lượng và Minh bạch trong Nghiên cứu Y tế (EQUATOR) [3]. Dự thảo này đã được trình bày trước toàn bộ WG-MEP, bao gồm các thành viên thông tấn, tại cuộc họp thường niên được tổ chức trong hội nghị IFCC WorldLab ở Rome vào ngày 21 tháng 5 năm 2023 và các đề xuất cải tiến đã được đưa vào phiên bản được gửi đi. Sau khi thảo luận rộng rãi và nhất trí đồng thuận của các thành viên nhóm công tác, bảng kiểm đã được hoàn thiện để xuất bản trên nhiều tạp chí dưới dạng tài liệu mở cho phép truy cập để phổ biến và sử dụng miễn phí bởi các phòng xét nghiệm lâm sàng, nhà sản xuất, các tạp chí, biên tập viên, nhà phê bình, độc giả và tác giả có liên quan khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng kiểm Đặc điểm Hiệu năng Phân tích và Đánh giá Phòng xét nghiệm (LEAP) được trình bày trong Bảng 1. Bảng này bao

gồm những yếu tố chính và yêu cầu đánh giá phương pháp cho xét nghiệm cần được đưa vào một bài báo xuất bản. Các tác giả nên thực hiện đầy đủ và cung cấp bằng chứng cho từng mục trong bảng kiểm để đảm bảo rằng tất cả các vấn đề cần thiết của việc đánh giá phương pháp đều được đề cập. Tác giả cần xác định xem nghiên cứu có liên quan đến việc thẩm định phương pháp hay không (ví dụ: khi mô tả một công nghệ mới nổi, quy trình đo lường mới hoặc thử nghiệm do phòng xét nghiệm phát triển) hoặc xác nhận phương pháp (ví dụ: khi đánh giá quy trình đo lường thương mại đã được thiết lập và phê duyệt theo quy định) và báo cáo các thành phần tương ứng. Ngoài ra, các thông số kỹ thuật về hiệu năng phân tích phải được xác định trước theo mục đích lâm sàng của quy trình đo lường. Các thử nghiệm thống kê thích hợp và các kết quả định lượng phải được báo cáo và đánh giá dựa trên các tiêu chí về hiệu năng phân tích đã được xác định trước để xác định xem quy trình đo có phù hợp với mục đích sử dụng lâm sàng hay không.

Bảng 1. Bảng kiểm LEAP. Trang số là nơi thông tin được cung cấp phải được hiển thị (theo quyết định của tạp chí)

Mục	Thứ tự	Khuyến cáo	Trang số
Tên bài báo	1	Cần chỉ ra liệu nghiên cứu có bao gồm: a.Xác nhận phương pháp cho các quy trình đo lường thương mại hóa đã được đánh giá, hoặc b.Thẩm định phương pháp cho các quy trình đo lường mới/ thay đổi hay phương pháp do phòng xét nghiệm phát triển	
Tóm tắt	2	a. Chỉ ra các đặc tính phân tích chính được đánh giá. b. Cung cấp các kết quả về đặc tính kỹ thuật dưới dạng con số tuyệt đối hoặc tương đối thay vì các tuyên bố mang tính định tính như độ chụm, độ chính xác, khoảng tuyến tính.	

Giới thiệu	3	<p>a. Với công nghệ hoặc quy trình đo lường mới, chỉ ra nhu cầu lâm sàng và ứng dụng lâm sàng [4, 5].</p> <p>b. Với các công nghệ và quy trình hiện có/ thương mại, chỉ ra bối cảnh lâm sàng của việc áp dụng công nghệ/ quy trình này (tình trạng bệnh lý, quần thể...)</p>	
Phần phương pháp			
Đạo đức	4	a. Nếu mẫu bệnh nhân hoặc số liệu bệnh nhân được sử dụng, chỉ ra phê duyệt đạo đức đã có hoặc nếu được miễn trừ thì lý do là gì. Tuân thủ tuyên bố WMA của Helsinki cần được chỉ ra nếu liên quan [6].	
Công nghệ/ Quy trình đo lường	5	<p>a. Mô tả công nghệ và hoặc quy trình đo lường được dùng để thực hiện và tạo ra kết quả xét nghiệm với đầy đủ thông tin chi tiết (bao gồm phần cứng, chất chuẩn/ thuốc thử, quy trình, vật tư tiêu hao, và phần mềm) để cho phép thực hiện lặp lại thử nghiệm độc lập.</p> <p>b. Mô tả nền mẫu của vật liệu được dùng là gì và mô tả độ tinh khiết của vật liệu nếu liên quan (ví dụ dung môi và chất chuẩn).</p> <p>c. Mô tả chi tiết truy nguyên đến các vật liệu tham chiếu ở mức cao hơn và độ không đảm bảo đo của chúng nếu thông tin sẵn có.</p> <p>d. Chỉ ra công nghệ và quy trình đo lường sử dụng đã nhận được sự phê duyệt theo quy định cho việc sử dụng trong lâm sàng hay chỉ áp dụng trong nghiên cứu.</p>	
Vật liệu sử dụng	6	<p>a. Mô tả vật liệu sử dụng cho từng thành phần của hiệu năng phân tích trong nghiên cứu (ví dụ mẫu bệnh nhân, vật liệu kiểm tra chất lượng, vật liệu ngoại kiểm, vật liệu thương mại), nền mẫu và thông tin về tính có thể trao đổi và truy nguyên của vật liệu nếu biết.</p> <p>b. Mô tả nồng độ của vật liệu sử dụng và đưa ra các lý do liên quan lâm sàng cho việc lựa chọn này.</p> <p>c. Mô tả việc làm thay đổi mẫu sử dụng nếu có (ví dụ pha loãng, trộn mẫu).</p> <p>d. Mô tả độ ổn định và điều kiện bảo quản của vật liệu nếu liên quan.</p>	
Thiết kế thực nghiệm	7	<p>a. Các thành phần của đánh giá hiệu năng kỹ thuật bao gồm độ lặp lại, độ tái lập, độ lệch, tuyến tính, khoảng đo lường, khoảng báo cáo kết quả lâm sàng, hệ số pha loãng, giới hạn định lượng, đánh giá yếu tố nhiễu, so sánh phương pháp, nhiễu chéo và độ ổn định. Lưu ý các thành phần của đánh giá phương pháp khác nhau giữa việc cần phải thẩm định hay chỉ là xác nhận.</p> <p>b. Mô tả số lần lặp lại, số lần chạy, số ngày mà thực nghiệm đánh giá được tiến hành (đặc biệt cho độ chụm).</p> <p>c. Mô tả quy trình thực nghiệm, bao gồm điều kiện bảo quản và chuẩn bị mẫu được sử dụng để đánh giá mỗi thành phần.</p>	
Tiêu chuẩn hiệu năng	8	a. Xác định tiêu chuẩn chất lượng trước cho mỗi một thành phần đánh giá với các lý do theo đồng thuận Milan [7]	

phân tích			
Phân tích thống kê	9	<p>a. Mô tả phân tích thống kê được thực hiện để đánh giá từng thành phần của đặc tính hiệu năng phân tích.</p> <p>b. Đối với phân tích thống kê liên quan đến hồi quy tuyến tính, các mô hình thống kê mạnh về tính không đồng nhất được ưu tiên.</p> <p>c. Cần lưu ý, các đặc tính hồi quy, bao gồm độ dốc, điểm chặn, hệ số r, và mối tương quan của phép xác định, R^2, không phải là đặc tính tuyến tính và không được báo cáo trong tình huống này.</p>	
Phần kết quả			
Các đặc tính hiệu năng phân tích	10	<p>a. Tóm tắt các kết quả cho từng thành phần đánh giá như phần phương pháp đã nêu.</p> <p>b. Cung cấp một bản tóm tắt bằng số thích hợp cho các đặc tính hiệu năng.</p> <p>c. Cung cấp khoảng tin cậy và/hoặc giá trị p nếu thử nghiệm thống kê chính thức được thực hiện.</p> <p>d. Sử dụng các số liệu có số con số có ý nghĩa thích hợp khi báo cáo dữ liệu.</p> <p>e. Cung cấp dữ liệu về kết quả nghiệm thành thạo, đặc biệt là dữ liệu định lượng về độ lệch.</p>	
Số lạc	11	<p>a. Mô tả các phương pháp được sử dụng để phát hiện các số lạc, số lượng chi tiết các số lạc được phát hiện trong nghiên cứu và liệu chúng có bị loại trừ có hoặc không có thay thế.</p> <p>b. Cung cấp các lý do có thể dẫn đến kết quả lạc mà không phải do sai sót nghiêm trọng để nâng cao hiểu biết về quy trình đo lường.</p>	
Bàn luận			
Diễn giải	12	<p>a. Giải thích các kết quả của nghiên cứu đánh giá một cách thận trọng trong bối cảnh lâm sàng mà công nghệ hoặc quy trình đo lường sẽ được áp dụng.</p> <p>b. So sánh các kết quả của nghiên cứu đánh giá với đặc điểm kỹ thuật hiệu năng phân tích được xác định trước và thảo luận xem liệu nó có phù hợp với mục đích hay không.</p>	
Hạn chế	13	<p>a. Báo cáo và thảo luận về bất kỳ hạn chế liên quan nào trong thiết kế nghiên cứu có thể ảnh hưởng/hạn chế/sai lệch các phát hiện.</p> <p>b. Bàn luận về bất kỳ hạn chế kỹ thuật nào được phát hiện trong quá trình nghiên cứu đánh giá</p>	
Khái quát	14	<p>a. Bàn luận những phát hiện của nghiên cứu trong bối cảnh tài liệu hiện có (ví dụ: các nghiên cứu khác hoặc quy trình đo lường/công nghệ hiện tại)</p>	

IV. BÀN LUẬN

IFCC WG-MEP đã phát triển và đề xuất một bảng kiểm để sử dụng cho các tạp chí được bình duyệt khi báo cáo các nghiên cứu liên quan đến đánh giá phương pháp và hiệu năng phân tích. Bảng kiểm bao gồm các mục thiết yếu mà các nghiên cứu trong tương lai nên dựa vào khi công bố kết quả đánh giá phương pháp. Bảng kiểm LEAP này nên được sử dụng làm hướng dẫn cho các tác giả, biên tập viên tạp chí và phản biện của các nghiên cứu đánh giá phương pháp để đảm bảo rằng một nghiên cứu được báo cáo một cách toàn diện, minh bạch và có thể nhân rộng.

Bảng kiểm Tiêu chuẩn báo cáo nghiên cứu độ chính xác chẩn đoán (STARD) được xuất bản lần đầu tiên vào năm 2003 (sửa đổi năm 2015) đã được các tạp chí bình duyệt báo cáo hiệu quả chẩn đoán áp dụng rộng rãi [4]. Bảng kiểm này đã góp phần cải thiện việc tiêu chuẩn hóa khi báo cáo những kết quả như vậy và tạo điều kiện thuận lợi cho khả năng tổng hợp dữ liệu để phân tích tổng hợp. Bảng kiểm LEAP đã được phát triển với mục đích tương tự, tập trung vào đánh giá phương pháp theo các nguyên tắc của sáng kiến EQUATOR [3].

Bảng kiểm LEAP dành riêng cho việc đánh giá phương pháp. Lưu ý là việc thiết lập và xác nhận các khoảng tham chiếu nằm ngoài phạm vi đánh giá phương pháp của bảng kiểm này. Tương tự, hiệu năng lâm sàng (tức là độ nhạy lâm sàng, độ đặc hiệu lâm sàng, độ chính xác, v.v.) cũng không được xem xét trong bảng kiểm này và các tác giả cần tham khảo các bảng kiểm có liên quan khác, chẳng hạn như bảng kiểm STARD 2015 [4]. Tuy nhiên, liên quan đến việc đánh giá phương pháp, chúng tôi xem bảng kiểm này là toàn diện.

V. KẾT LUẬN

bảng kiểm LEAP sẽ cải thiện việc tiêu chuẩn hóa các ấn phẩm tạp chí mô tả đánh giá phương pháp và đặc điểm hiệu năng phân tích, từ đó sẽ cải thiện chất lượng của bằng chứng mà dựa vào đó nhân viên phòng xét nghiệm có áp dụng trong thực hành chuyên môn.

Lời cảm ơn

Chúng tôi trân trọng cảm ơn những ý kiến hữu ích của các thành viên thông tấn của IFCC WG-MEP. Các ý kiến đóng góp đã được xem xét và đưa vào bài báo này.

Bài báo này ban đầu được xuất bản trên tạp chí tiếng Anh Clinical Chemistry and Laboratory Medicine với tên gọi “The LEAP checklist for laboratory evaluation and analytical performance characteristics reporting of clinical measurement procedures” và sau đó xuất bản đồng thời trên nhiều tạp chí tiếng Anh khác. Chúng tôi xin cảm ơn TS. Trần Thị Chi Mai, Trường Đại học Y Hà Nội, đã dịch bản thảo này sang tiếng Việt và ông Phạm Trọng Tiến, công ty Roche Việt Nam, đã rà soát bản dịch.

Đạo đức nghiên cứu: Không áp dụng

Đóng góp của các tác giả: Bảng kiểm này được phát triển chung bởi nhóm công tác của IFCC về đánh giá phương pháp. Tất cả các tác giả đã xem xét và phê duyệt bản thảo cuối cùng.

Xung đột lợi ích: Không có.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rifai N, Annesley TM, Berg JP, Bruignara C, Delvin E, Lamb EJ, et al. An Appeal to Medical Journal Editors: The Need for a Full Description of Laboratory Methods and Specimen Handling in Clinical Study

- Reports. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72:89-91.
2. **Hand M, Crampton A, Thomas A, Kilpatrick ES.** A survey of clinical laboratory instrument verification in the UK and New Zealand. *Ann Clin Biochem* 2019;56:275-82.
 3. **UK EQUATOR Centre.** How to Develop a Reporting Guideline. Available at: <https://www.equator-network.org/toolkits/developing-a-reportingguideline/>. Accessed: 18th July 2023.
 4. **Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al.** STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ* 2015;351:h5527.
 5. **Greaves R, Kricka L, Gruson D, Ferrari M, Martin H, Loh TP, et al.** Toolkit for emerging technologies in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2023.
 6. **Monaghan PJ, Robinson S, Rajdl D, Bossuyt PMM, Sandberg S, St John A, et al.** Practical guide for identifying unmet clinical needs for biomarkers. *EJIFCC* 2018;29:129-37.
 7. **WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.** Available at: <https://www.wma.net/policiespost/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. Accessed: 2022.
 8. **Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, et al.** Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53:833-5

XÁC ĐỊNH CFRNA TIỀM NĂNG TRONG HUYẾT TƯƠNG BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Phạm Thị Ánh Tuyết¹, Nguyễn Ánh Như², Nguyễn Văn Thiện Chí²,
Nguyễn Hoàng Thiên Phúc², Nguyễn Tiến Anh², Trần Thị Trang²,
Trần Lê Sơn², Đặng Thị Ngọc Dung²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Xác định một số cfRNA (cell free RNA) lưu hành trong huyết tương và có tiềm năng là chỉ dấu sinh học mới cho ung thư Đại trực tràng (UTĐTT).

Đối tượng và phương pháp: 144 mẫu huyết tương bao gồm 72 bệnh nhân UTĐTT đã được lựa chọn từ tháng 10/2023 đến tháng 4/2024 tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Tuyên Quang, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Trung ương quân đội 108 và 72 mẫu huyết tương người khỏe mạnh tại viện Di Truyền Y Học. Nghiên cứu sử dụng công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới để khảo sát mức độ biểu hiện của các RNA tự do lưu hành trong máu (cfRNA). Dữ liệu chuẩn hóa được phân tích bằng test Mann-Whitney U để xác định sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức biểu hiện của cfRNA tiềm năng giữa các mẫu từ bệnh nhân UTĐTT và đối tượng khỏe mạnh.

Kết quả: Nồng độ cfRNA tổng số của 144 đối tượng nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p = 0,165$). Sau khi giải trình tự gen mẫu cfRNA, phát hiện 569

cfRNA biểu hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p < 0.05$). Trong đó các cfRNA đến từ gen (MMP9, IL1R2, PGLYRP1, S100A8, H2AC21) có biểu hiện tăng hơn 2 lần và các cfRNA đến từ gen (CENPQ, HIP1R, ALB, LIMCH, CENPF) có biểu hiện giảm hơn 2 lần ở nhóm UTĐTT so với người bình thường.

Kết luận: Nghiên cứu đã bước đầu xác định được 10 cfRNA tiềm năng đến từ gen (MMP9, IL1R2, PGLYRP1, S100A8, H2AC21, CENPQ, HIP1R, ALB, LIMCH1, CENPF) lưu hành trong huyết tương và có tiềm năng là các chỉ dấu phân tử mới cho tầm soát UTĐTT.

Từ khóa: cfRNA huyết tương; sàng lọc không xâm lấn; ung thư đại trực tràng;

SUMMARY

IDENTIFICATION OF POTENTIAL cfRNA IN PLASMA OF COLORECTAL CANCER PATIENT

Objective: Identify some cfRNAs (cell free RNA) circulating in plasma and have potential as new biomarkers for colorectal cancer.

Subjects and methods: 144 plasma samples including 72 colorectal cancer patients were selected from October 2023 to April 2024 at Tuyen Quang Provincial General Hospital, Hanoi Medical University Hospital and Central Hospital. 108 military personnel and 72 healthy human plasma samples at the Institute of Medical Genetics. The study uses new generation gene sequencing technology to investigate the expression level of circulating free RNA

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Di truyền Y Học

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Ánh Tuyết
SĐT: 0982032389

Email: phamtuyettq@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 19.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Phạm Thiện Ngọc

(cfRNA). Normalized data were analyzed using the Mann–Whitney U test to determine statistically significant differences in expression levels of potential cfRNAs between samples from colorectal cancer patients and healthy subjects.

Results: Total cfRNA concentrations of 144 study subjects had no statistically significant difference between the two groups ($p = 0.165$). After gene sequencing of cfRNA samples, 569 cfRNAs were detected showing statistically significant differences between the two groups ($p < 0.05$). In which cfRNAs coming from genes (MMP9, IL1R2, PGLYRP1, S100A8, H2AC21) have increased expression more than 2 times and cfRNAs coming from genes (CENPQ, HIP1R, ALB, LIMCH, CENPF) have expression decreased more than 2 times in colorectal cancer group compared to normal people.

Conclusion: The study has initially identified 10 potential cfRNAs coming from genes (MMP9, IL1R2, PGLYRP1, S100A8, H2AC21, CENPQ, HIP1R, ALB, LIMCH1, CENPF) circulating in plasma and have potential as New molecular markers for colorectal cancer screening.

Keywords: plasma cfRNA; non-invasive screening; colorectal cancer;

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư Đại trực tràng (UTĐTT) là một trong những ung thư hay gặp nhất ở đường tiêu hóa, chiếm 8,5% tất cả các nguyên nhân tử vong do ung thư⁷. Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc đứng hàng thứ 6 và tỉ lệ chết đứng hàng thứ 5 ở cả hai giới⁵. Hiện nay, kỹ thuật sàng lọc nội soi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán UTĐTT, nhưng do khả năng xâm lấn cao nên không khả thi. Kháng nguyên CEA được sử dụng rộng rãi như một dấu ấn sinh học cho

bệnh UTĐTT nhưng thiếu độ nhạy và độ đặc hiệu². Do đó, tồn tại một nhu cầu chưa được đáp ứng đối với các phương pháp phát hiện không xâm lấn thay thế được phát triển để chẩn đoán UTĐTT. Ngoài các DNA ngoại bào có nguồn gốc từ khối u (ctDNA), có nhiều báo cáo cho rằng các tế bào ung thư cũng giải phóng RNA ngoại bào (cfRNA) vào máu ngoại vi³. CfRNA mang đến cơ hội phát hiện ung thư ở những bệnh nhân có tỷ lệ phát tán khối u thấp, bởi sự biểu hiện quá mức của các gen đặc hiệu của khối u có thể dẫn đến sự khuếch đại tín hiệu RNA có nguồn gốc từ khối u trong máu. Ngoài ra, cfRNA có thể được giải phóng vào máu thông qua các cơ chế khác ngoài quá trình chết tế bào, như tín hiệu qua trung gian exosome bởi các tế bào sống⁶. Nhiều nghiên cứu gần đây về cfRNA đã tập trung khảo sát microRNA (miRNA) và messenger RNA (mRNA) đã chứng minh sự hiện diện của các phân tử RNA này có liên quan đến ung thư¹. Với mong muốn đóng góp một phần nhỏ vào sự hiểu biết về mức độ biểu hiện cfRNA lưu hành trong máu ngoại vi ở bệnh nhân UTĐTT. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Xác định một số cfRNA lưu hành trong huyết tương có tiềm năng là các chỉ dấu phân tử mới cho tầm soát UTĐTT.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả quan sát được thực hiện trên 144 mẫu huyết tương bao gồm 72 bệnh nhân UTĐTT được xác nhận qua nội soi và mô bệnh học với giai đoạn từ I đến IIIA (theo tiêu chuẩn của AJCC VII) đã được lựa chọn từ tháng 10/2023 đến tháng 04/2024

tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Tuyên Quang, bệnh viện Đại học Y Hà Nội và bệnh viện Trung ương quân đội 108 và 72 mẫu huyết tương người khỏe mạnh được xác nhận qua nội soi và âm tính với xét nghiệm chẩn đoán sớm ung thư, không có tiền sử mắc các bệnh ung thư tại viện Di Truyền Y Học. Các bệnh nhân đã qua điều trị hoặc/và có loại ung thư khác trong cơ thể, có truyền máu trong vòng 3 tháng trước khi lấy mẫu không nằm trong đối tượng nghiên cứu.

2.2. Phương pháp phân tích cfRNA

Mẫu máu (10ml) ngoại vi từ hai nhóm sẽ được thu nhận trong ống Streck Cell-Free DNA BCT. Huyết tương được tách bằng ly tâm 2 đợt: 2.500 x g trong 10 phút và 16.000 x g trong 10 phút và được sử dụng để tách chiết cfRNA. Sau khi tách chiết, sử dụng bộ kit “SMARTer® Stranded Total RNA-Seq Kit v3 - Pico Input Mammalian” để tạo thư viện, cfRNA được chuyển đổi thành cDNA nhờ enzyme Reverse Transcriptase. Trình tự UMI và adapter được gắn vào các phân tử dsDNA nhờ vào phân tử 5' PCR primer và 3' PCR primer. Thư viện dsDNA được tạo ra với trình tự adapter ở hai đầu được tạo thành. Trình tự adapter bao gồm trình tự tương thích với giá thể giải trình tự P5 và P7; trình tự index i5 và i7, vùng trình tự tương thích với read primer 1 và vùng trình tự tương thích với read primer 2. Để đánh giá mối tương quan giữa nồng độ cfRNA đầu vào và chất lượng thư viện, chúng tôi so sánh tỉ lệ thay đổi lượng nucleic acid trước và sau khi chuẩn bị thư viện dựa vào thông số $\log_2([\text{cf-RNA}]/[\text{nồng độ sản phẩm sau PCR}])$ với các

lượng cfRNA đầu vào khác nhau. Một chu kỳ PCR gồm 3 bước cơ bản như sau: biến tính; bắt cặp giữa môi và DNA khuôn mẫu; tổng hợp tiếp tục phần còn lại của DNA khuôn mẫu. Trong nghiên cứu này xác định số chu kỳ PCR tối ưu cho quy trình chuẩn bị thư viện. Mẫu được chạy giải trình tự trên hệ thống giải trình tự thế hệ mới MGI (DNBSEQ-G400)”. Thư viện sau khi được giải trình tự, trình tự adapter được loại bỏ bằng phần mềm Trimomatic. Sau đó các lần đọc giải được kiểm tra chất lượng bằng phần mềm FASTQC và Picard.

2.3. Phân tích số liệu

Dữ liệu chuẩn hóa được phân tích bằng test Mann–Whitney U để xác định sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các mẫu từ bệnh nhân UTĐTT và đối tượng khỏe mạnh.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua của Hội đồng đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội, với số chứng nhận: 1016/GCN-HĐĐĐNCSYH-ĐHYHN.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 144 đối tượng nghiên cứu, trong đó 72 đối tượng là người khỏe mạnh có 55,6% là nam, tuổi trung bình là $58,35 \pm 5,52$ và 72 đối tượng là bệnh nhân UTĐTT trong đó bệnh nhân nam 59,7%, tuổi trung bình là $63,82 \pm 13,89$. Trong số 72 bệnh nhân UTĐTT có 43 trường hợp u ở đại tràng 59,7% và 29 trường hợp u ở trực tràng 40,3%. Phần lớn có giai đoạn trước điều trị thuộc giai đoạn III với tỷ lệ 88,9%, giai đoạn II là 8,3% và giai đoạn I là 2,8% (bảng 1).

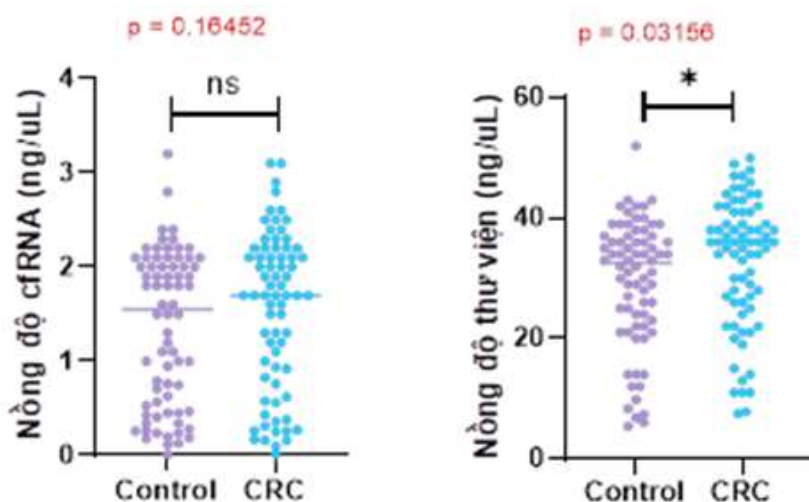
Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	UTĐTT	Khỏe mạnh
	n (%)	n (%)
Cỡ mẫu	72	72
Tuổi (TB±SD)	63,82±13,89	58,35±5,52
Giới tính		
Nam	43 (59,7)	40 (55,6)
Nữ	29 (40,3)	32 (44,4)
Giai đoạn		
Giai đoạn I	2 (2,8)	
Giai đoạn II	6 (8,3)	
Giai đoạn IIIA	64 (88,9)	
Vị trí khối u		
Đại tràng	43 (59,7)	
Trực tràng	29 (40,3)	

Ghi chú: n: Số lượng mẫu; TB; Trung bình; SD: Độ lệch chuẩn; %: Tỷ lệ phần trăm

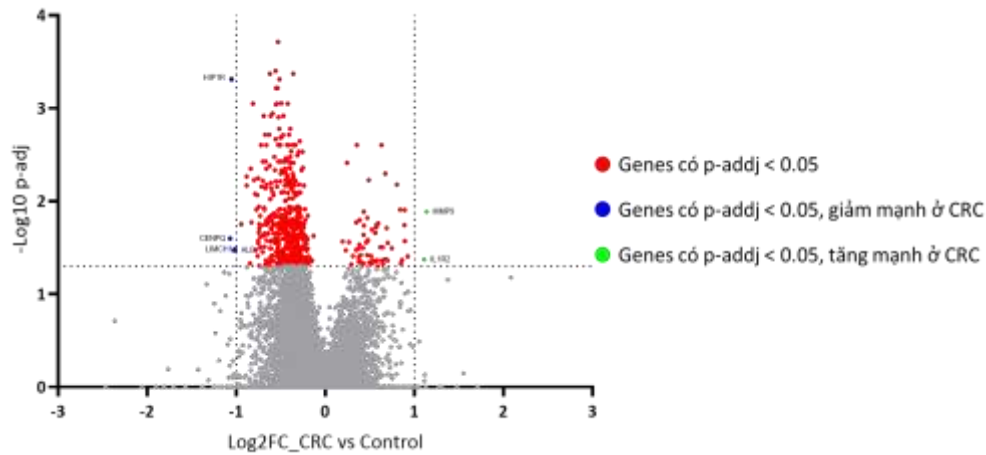
So sánh nồng độ cfRNA tổng số, nồng độ thư viện DNA giữa nhóm bệnh nhân UTĐTT và nhóm khỏe mạnh. Chúng tôi thấy, nồng

độ cfRNA tổng số không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p = 0,165$), tuy nhiên nồng độ sau khi tạo thư viện DNA có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$) (hình 1).

**Hình 1: So sánh nồng độ cfRNA và nồng độ sau tạo thư viện DNA giữa hai nhóm**

Để mô tả đặc điểm biểu hiện các cfRNA, toàn bộ số lượng cfRNA thu được từ hai nhóm đã được tiến hành giải trình tự. Chúng tôi thu được 20066 cfRNA trong đó có 569 cfRNA có sự khác biệt về mức độ biểu hiện với ($p < 0,05$); 62 cfRNA có biểu hiện tăng và

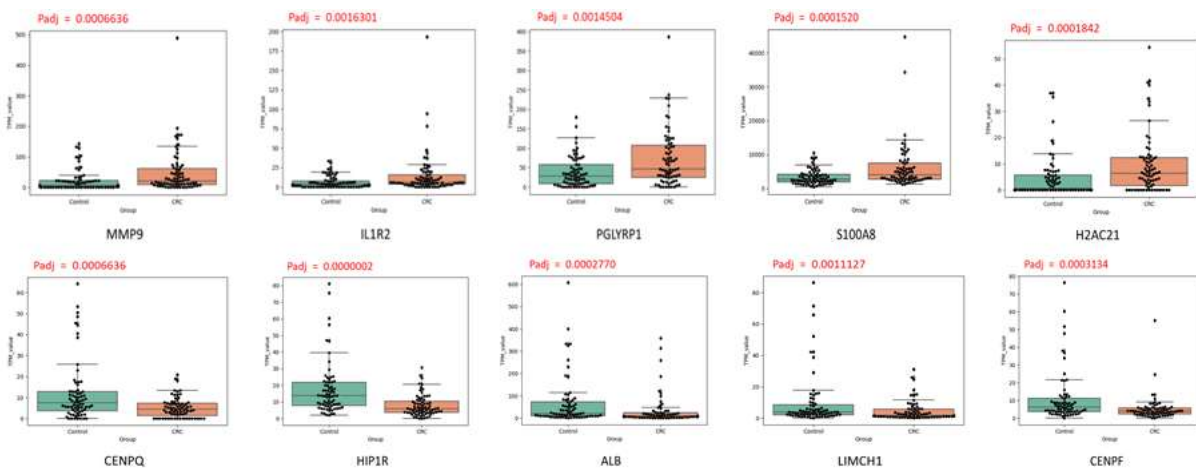
507 cfRNA có biểu hiện giảm ở nhóm UTĐTT. Những cfRNA có biểu hiện tăng khác biệt với $\log_2FC > 1$ được biểu diễn bằng chấm màu xanh lá, những cfRNA có biểu hiện giảm khác biệt có $\log_2FC < -1$ được biểu diễn bằng chấm màu xanh dương (hình 2).



Hình 2: Mức độ biểu hiện gen giữa nhóm khỏe mạnh và UTΔTT

Để tìm hiểu những cfRNA tiềm năng, chúng tôi lựa chọn 10 cfRNA có log2FC lớn nhất và p-value nhỏ nhất trong số 569 gen có ($p < 0,05$), so sánh mức độ biểu hiện của 10 cfRNA này trên hai nhóm thấy có 5 cfRNA có

biểu hiện tăng (MMP9, IL1R2, PGLYRP1, S100A8, H2AC21) ở nhóm bệnh nhân UTΔTT và 5 gen có biểu hiện giảm (CENPQ, HIP1R, ALB, LIMCH1 và CENPF) ở nhóm bệnh nhân UTΔTT (hình 3).



Hình 3: Mức độ biểu hiện của 10 gen có Log2FC cao nhất và p-value nhỏ nhất

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thực hiện phân tích về cfRNA huyết tương lưu hành của 144 đối tượng nghiên cứu, trong đó 72 đối tượng là người khỏe mạnh và 72 đối tượng là bệnh nhân UTΔTT. Về độ tuổi, so sánh với tác giả Nana Jin và cộng sự, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung

bình thấp hơn, nhóm bệnh nhân UTΔTT có tuổi trung bình $63,82 \pm 13,89$, nhóm khỏe mạnh có tuổi trung bình $58,35 \pm 5,52$. Phân bố về giới tính tương đối đồng đều ở cả hai nhóm người khỏe mạnh có 55,6% là nam, nhóm bệnh nhân UTΔTT trong đó bệnh nhân nam 59,7%, và khá tương đồng với nghiên cứu Nana Jin⁴. Trong số 72 bệnh nhân

UTĐTT có 43 trường hợp u ở đại tràng 59,7% và 29 trường hợp u ở trực tràng 40,3%. Một trong những hạn chế trong nghiên cứu này là nhóm đối tượng của chúng tôi đa phần bệnh ở giai đoạn tiến triển giai đoạn IIIA chiếm 88,9%, giai đoạn II, giai đoạn I lần lượt là 8,3% và 2,8% (bảng 1).

So sánh nồng độ cfRNA tổng số, nồng độ sau khi tạo thư viện DNA giữa nhóm bệnh nhân UTĐTT và nhóm khỏe mạnh. Chúng tôi thấy, nồng độ cfRNA tổng số không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p = 0,165$), nồng độ sau khi tạo thư viện DNA có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$) (hình 1). Kết quả này gợi ý rằng, mặc dù nồng độ cfRNA tổng số giữa hai nhóm có thể không khác biệt nhiều, nhưng thành phần và hàm lượng của các loại cfRNA đặc biệt lại có thể cung cấp thông tin chẩn đoán hoặc tiên lượng quan trọng liên quan đến UTĐTT. Để mô tả đặc điểm biểu hiện các cfRNA, chúng tôi đã tiến hành giải trình tự toàn bộ số lượng cfRNA thu được từ hai nhóm đối tượng, thu được 20066 gen trong đó có 569 gen có sự khác biệt về mức độ biểu hiện với ($p < 0,05$). Trong đó có 62 gen có biểu hiện tăng và 507 gen có biểu hiện giảm ở nhóm UTĐTT so với người bình thường. Sự thay đổi trong biểu hiện của các gen này có thể phản ánh những thay đổi sâu sắc ở cấp độ phân tử trong tế bào ung thư. Với việc có sự tăng và giảm biểu hiện của các gen khác nhau cho thấy sự phức tạp của quá trình bệnh. Các gen có $\log_2FC > 1$ hoặc < -1 cho thấy sự thay đổi về mức độ biểu hiện rất đáng kể, có thể đóng vai trò quan trọng trong quá trình bệnh. Để tìm hiểu những gen cfRNA tiềm năng, chúng tôi lựa chọn 10 gen có \log_2FC lớn nhất và p-value nhỏ nhất trong số 569 gen có ($p < 0,05$), so sánh mức độ biểu hiện của 10 gen này trên

hai nhóm thấy có 5 gen có biểu hiện tăng (MMP9, IL1R2, PGLYRP1, S100A8, và H2AC21) ở nhóm bệnh nhân UTĐTT và 5 gen có biểu hiện giảm (CENPQ, HIP1R, ALB, LIMCH1, và CENPF) ở nhóm bệnh nhân UTĐTT (hình 3). Sự biểu hiện tăng của các gen này cho thấy sự tham gia tiềm tàng của chúng vào các quá trình liên quan đến sự phát triển của UTĐTT. CfRNA (MMP9) có liên quan đến sự gia tăng xâm lấn tế bào và di căn, đây là dấu hiệu đặc trưng của sự tiến triển của ung thư. Tương tự như vậy, sự điều hòa tăng (IL1R2) cho thấy phản ứng viêm tăng cường, có khả năng góp phần vào quá trình sinh bệnh của UTĐTT. Việc điều hòa giảm các gen này có thể chỉ ra các quá trình tế bào bị suy yếu có thể liên quan đến UTĐTT. Như (CENPQ và CENPF) là các protein liên quan đến tâm động, đóng vai trò quan trọng trong quá trình phân chia tế bào, sự giảm biểu hiện của các gen này có thể dẫn đến bất ổn định bộ gen, thúc đẩy sự phát triển của tế bào ung thư. Tương tự như vậy (HIP1R) liên quan đến quá trình phát triển và hoạt hóa của tế bào B, sự giảm biểu hiện có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch của cơ thể. (ALB) Albumin, một protein huyết tương chính, sự giảm biểu hiện có thể liên quan đến rối loạn chức năng gan hoặc mất cân bằng protein. (LIMCH1) liên quan đến quá trình biệt hóa tế bào và duy trì tính toàn vẹn của bộ gen, sự giảm biểu hiện có thể góp phần vào quá trình biệt hóa bất thường của tế bào ung thư.

Tìm hiểu chức năng sinh học của các gen này từ bản đồ protein của con người⁸, chúng tôi nhận thấy vai trò tiềm tàng của các gen này trong quá trình phát triển và tiến triển của bệnh ung thư. Nhóm ba gen (S100A8, IL1R2, ALB) có biểu hiện tăng cường ung thư, những gen này thường liên quan đến các con đường viêm hoặc phản ứng miễn dịch.

Sự biểu hiện quá mức trong ung thư có thể gợi ý một vi môi trường viêm mãn tính thúc đẩy sự phát triển và tiến triển của khối u. Ngoài ra, một số gen này được biểu hiện nhiều trong đại thực bào liên quan đến khối u, có thể đóng vai trò hỗ trợ sự phát triển và di căn của khối u. Nhóm các gen (HIP1R, MMP9, LIMCH1, PGLYRP1) có sự làm giàu tế bào miễn dịch, sự biểu hiện quá mức của các gen này có thể gợi ý rằng các tế bào ung thư đang trốn tránh hệ thống miễn dịch bằng cách điều chỉnh phản ứng của tế bào miễn dịch, những gen này cũng có thể tham gia vào việc định hình vi môi trường khối u, tạo ra môi trường thuận lợi cho sự phát triển của khối u. Nhóm các gen (H2AC21, CENPF, CENPQ) có độ đặc hiệu ung thư thấp, những gen này thường tham gia vào quá trình điều hòa và tăng sinh chu kỳ tế bào. Mặc dù biểu hiện của chúng có thể không tăng lên cụ thể trong ung thư, nhưng sự mất điều hòa của chúng có thể góp phần vào sự tăng trưởng tế bào không kiểm soát. Những thay đổi trong biểu hiện của các gen này có thể phản ánh phản ứng căng thẳng của tế bào do ung thư gây ra, chẳng hạn như tổn thương DNA hoặc stress oxy hóa. Việc kết hợp thông tin về mức độ biểu hiện gen và chức năng protein đã giúp chúng ta hiểu rõ hơn về vai trò của các gen được chọn trong bệnh lý UTĐTT. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều câu hỏi cần được giải đáp. Cần có các nghiên cứu tiếp theo giúp chúng ta hiểu rõ hơn về cơ chế bệnh sinh của UTĐTT và mở ra những hướng đi mới cho việc phát triển các phương pháp tầm soát và điều trị hiệu quả.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã bước đầu xác định được 10 cfRNA đến từ gen (MMP9, IL1R2, PGLYRP1, S100A8, H2AC21, CENPQ, HIP1R, ALB, LIMCH1, CENPF) lưu hành trong huyết và có tiềm năng là các chỉ dấu phân tử mới cho tầm soát UTĐTT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cheung Kwe et al.**, “The Potential of Circulating Cell Free RNA as a Biomarker in Cancer,” PubMed, accessed August 4, 2024, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31215265/>.
2. **Duffy Mj**, “Carcinoembryonic Antigen as a Marker for Colorectal Cancer: Is It Clinically Useful?,” PubMed, accessed August 14, 2024, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11274010/>.
3. **E Castellanos-Rizaldos et al.**, “Exosome-based detection of activating and resistance EGFR mutations from plasma of non-small cell lung cancer patients,” PubMed, 2019, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31080561/>.
4. **Nana Jin et al.**, “Frontiers | Cell-Free Circulating Tumor RNAs in Plasma as the Potential Prognostic Biomarkers in Colorectal Cancer,” accessed July 31, 2024, <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1134445>.
5. **Sirohi: Indian Council of Medical Research Consensus... - Google Scholar**, accessed July 3, 2023, https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&publication_year=2014&author=ICMR&title=Consensus+Document+for+Management+of+Colorectal+Cancer.
6. **Skog J et al.**, “Glioblastoma Microvesicles Transport RNA and Proteins That Promote Tumour Growth and Provide Diagnostic Biomarkers,” PubMed, accessed August 4, 2024, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19011622/>.
7. **Sung H et al.**, “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,” PubMed, accessed August 4, 2024, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>.
8. **The Human Protein Atlas**, accessed August 4, 2024, <https://www.proteinatlas.org/>

NGHIÊN CỨU TỶ LỆ ĐỘT BIẾN GEN EGFR Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ BẰNG KỸ THUẬT SINH THIẾT LỎNG TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HCM

Đỗ Khánh Vy¹, Lâm Quốc Trung^{1,2}, Nguyễn Hữu Huy¹,
Mai Thị Bích Chi¹, Dương Hoài Nam¹, Dương Thị Thanh Hương¹,
Hoàng Ngọc Bảo Mi¹, Nguyễn Thị Băng Sương^{1,2}, Nguyễn Hoàng Bắc^{1,2}

TÓM TẮT

Bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là loại bệnh ung thư có tỷ lệ mắc và tử vong ngày càng cao tại Việt Nam. Xét nghiệm đột biến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factor receptor - EGFR) huyết tương trong ung thư phổi không tế bào nhỏ gần đây được sử dụng rộng rãi nhằm đánh giá khả năng thích hợp sử dụng thuốc ức chế EGFR tyrosine kinase (TKIs) và theo dõi đáp ứng điều trị. Mục tiêu: Mô tả tỷ lệ đột biến gen EGFR ở mẫu sinh thiết lỏng và đánh giá khả năng phát hiện đột biến EGFR trong mẫu huyết tương so với phương pháp sử dụng mẫu mô. Đối tượng và phương pháp: DNA được tách chiết từ 96 mẫu huyết tương bằng kit Cobas® cfDNA Sample Preparation Kit và 20 mẫu mô bằng kit Cobas® DNA Sample Preparation Kit. Xác định đột biến gen EGFR trên mẫu mô và mẫu huyết tương bằng phương pháp realtime PCR với kit Cobas® EGFR Mutation Test v2 (Roche). Kết quả: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $65,4 \pm 9,8$ tuổi (33 – 87), với tỉ lệ nữ giới

nhiều hơn nam giới. Đa số các trường hợp được chẩn đoán carcinôm tuyến. 42/96 mẫu (43,8%) có đột biến EGFR; đột biến T790M chiếm 10,3%. Về mức độ tương đồng của xét nghiệm EGFR trên mẫu mô và huyết tương thì kết quả hệ số Cohen's Kappa bằng 0,9 và hệ số tương đồng cao (95%). Kết luận: Tỷ lệ đột biến EGFR trong mẫu huyết tương là 43,8% và xét nghiệm EGFR trên mẫu mô và huyết tương có mức độ tương đồng kết quả cao.

Từ khóa: ctDNA, đột biến gen EGFR, ung thư phổi không tế bào nhỏ.

SUMMARY

ANALYSIS OF EGFR MUTATION PREVALENCE IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS USING LIQUID BIOPSY TECHNIQUE AT UNIVERSITY MEDICAL CENTER HCMC

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a cancer with increasing morbidity and mortality in Vietnam. EGFR mutation plasma analysis on NSCLC has recently been widely used to assess the suitability of targeted therapy by TKIs and follow treatment responses. Objective: To describe the prevalence of EGFR gene mutations in liquid biopsy specimens and evaluate the detection rate of EGFR mutations in plasma samples compared to tissue samples. Subjects and methods: Genomic DNA was isolated from 96 plasma samples using the Cobas® cfDNA Sample Preparation Kit and from 20 tissue

¹Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Băng Sương
SĐT: 0913281386

Email: suong.ntb@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 29.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 9.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Phạm Thiện Ngọc

samples using the Cobas® DNA Sample Preparation Kit. EGFR gene mutations were identified in both tissue and plasma specimens via real-time PCR using the Cobas® EGFR Mutation Test v2 (Roche) assay. Results: The mean age of patients in the study was $65,4 \pm 9,8$ years (33 – 87), with a higher proportion of females than males. The majority of cases were diagnosed with adenocarcinoma. EGFR mutations were detected in 42/96 samples (43,8%); the T790M mutation accounted for 10.3%. The concordance between EGFR testing results on tissue and plasma samples was high, with a Cohen's Kappa of 0.9 indicating substantial agreement (95%). Conclusions: The prevalence of EGFR mutations in plasma samples was 43.8%, and the detection of EGFR mutations in both plasma and tissue samples showed a high degree of concordance.

Keywords: ctDNA, EGFR mutations, non-small cell lung cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo số liệu từ Tổ chức Ung thư toàn cầu (GLOBOCAN), ung thư phổi là bệnh ung thư phổ biến đứng thứ 2 trên thế giới (chiếm 11,4%) với khoảng 2,2 triệu ca mắc mới năm 2020. Cũng theo GLOBOCAN, Việt Nam ghi nhận hơn 26.000 ca mắc ung thư phổi, gần 24.000 ca tử vong vào năm 2020. Ung thư phổi không tế bào nhỏ (non-small-cell carcinoma: NSCLC-UTPKTBN) chiếm khoảng 80-85% các trường hợp ung thư phổi. Nhờ sự phát triển của khoa học kỹ thuật, chúng ta có thể xác định các đột biến gen nhất định để sử dụng thuốc điều trị trúng đích đặc hiệu. Gen EGFR, nằm trên cánh ngắn nhiễm sắc thể số 7, tại locus 7p12, được xếp vào nhóm gen tiền sinh khối u (proto-oncogen), dài 110 kb và được chia thành 28 exon. Đột biến gen EGFR xảy ra ở giai đoạn

rất sớm và có tỷ lệ cao trong UTPKTBN. Tất cả các đột biến gây hoạt hóa EGFR đều thuộc vùng bám adenosine triphosphate (ATP) của thụ thể tyrosine kinase, cũng đồng thời là vị trí tương tác của các loại thuốc ức chế tyrosine kinase của EGFR (EGFR TKIs) 2. Hiện nay, kỹ thuật giải trình tự chuỗi DNA dựa trên mẫu mô ung thư được xem là tiêu chuẩn vàng trong phát hiện đột biến gen EGFR. Tuy nhiên, phương pháp này không khả thi trong một số trường hợp không đủ điều kiện cho phép sinh thiết, hoặc mẫu sinh thiết quá nhỏ, không đủ để giải trình tự gen, hoặc cần kiểm tra lại bằng mẫu huyết tương khi tín hiệu đột biến thấp. Phương pháp phát hiện đột biến gen EGFR bằng cách sử dụng cfDNA (circulating free DNA) có trong huyết tương BN NSCLC (mẫu “sinh thiết lỏng” - Liquid Biopsy) có nhiều ưu điểm vượt trội. Điều này cho phép BN có thêm cơ hội để làm xét nghiệm chẩn đoán, đồng thời có thể làm xét nghiệm lặp lại nhiều lần để theo dõi điều trị mà không cần can thiệp sâu như sinh thiết. Bên cạnh đó, phương pháp này khá đơn giản, dễ thực hiện, giảm được chi phí và thời gian cho BN, và không gây ra biến chứng 3. Xuất phát từ thực tế đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Nghiên cứu tỷ lệ đột biến gen EGFR ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng kỹ thuật sinh thiết lỏng tại bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM” nhằm mục tiêu :1) mô tả tỷ lệ đột biến gen EGFR ở mẫu sinh thiết lỏng; 2) đánh giá khả năng phát hiện đột biến EGFR trong mẫu huyết tương so với phương pháp sử dụng mẫu mô.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu cắt ngang mô tả

Ước tính cỡ mẫu

Cỡ mẫu cho mục tiêu 1:

Áp dụng công thức ước tính cỡ mẫu cho 1 tỷ lệ $n =$

Theo nghiên cứu của Phan Thanh Thăng và cs (2017) ghi nhận tỉ lệ đột biến EGFR trong mẫu huyết tương là 40,5%7. Cỡ mẫu ước tính là cần có ít nhất là 93 ca bệnh.

Cỡ mẫu cho mục tiêu 2:

Theo hướng dẫn Quyết định 2429 được Bộ Y tế ban hành năm 2017: Thực hiện xét nghiệm EGFR mẫu huyết tương cho 20 bệnh nhân EGFR có kết quả trên mẫu mô sinh thiết (10 mẫu dương tính và 10 mẫu âm tính) sau đó đánh giá sự tương đồng bằng tỷ lệ tương đồng và hệ số Cohen's Kappa

Đối tượng nghiên cứu

96 bệnh nhân được chẩn đoán mắc UTPKTBN tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM từ tháng 01/2019 – 07/2024. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTPKTBN bằng kết quả giải phẫu bệnh.

Tiêu chuẩn chọn vào

Bệnh nhân trên 18 tuổi.

Được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ dựa trên kết quả mô bệnh học từ Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

Theo dõi điều trị tại khoa Hóa trị ung thư hoặc Khoa hô hấp Bệnh viện Đại học Y

Dược TP. Hồ Chí Minh từ 1/2019-07/2024.

Hồ sơ bệnh án đầy đủ các thông tin thu thập.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đủ hồ sơ bệnh án (thiếu 1 trong các thông tin: tuổi, giới tính, thể trạng, tiền sử bệnh, thuốc điều trị, tình trạng đột biến EGFR, kết quả mô bệnh học)

- Bệnh nhân có chất lượng mẫu không đạt làm xét nghiệm

Thiết kế và phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu hồi cứu cắt ngang mô tả.

Xác định đột biến gen EGFR mẫu huyết tương bằng phương pháp realtime PCR với kit Cobas® EGFR Mutation Test v2 (Roche).

Xử lý và phân tích số liệu

Dữ liệu từ nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian tháng 01/2019 – 07/2024, chúng tôi thu thập số liệu của 96 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và không có tiêu chuẩn loại trừ điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân UTPKTBN tham gia nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung bệnh nhân

Đặc điểm	N=96 (%)
Tuổi	
Trung bình	65,4 ± 9,8
Giới tính	
Nam	46 (48,0%)
Nữ	50 (52,0%)
Đặc điểm giải phẫu bệnh	
Carcinôm tế bào tuyến	94 (98,0%)
Carcinôm tế bào gai	2 (2,0%)

Giai đoạn bệnh	
IIIB	10 (10,4%)
IV	86 (89,6%)
Điều trị	
Erlotinib	4 (4,0%)
Gefitinib	10 (10,0%)
Afatinib	1 (1,0%)
Osimertinib	16 (17,0%)
Hóa trị	13 (14,0%)
Chăm sóc giảm nhẹ	52 (54,0%)

Nhận xét: Chúng tôi ghi nhận nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình là $65,4 \pm 9,8$ tuổi; nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn. Đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là ung thư biểu mô tuyến ở giai đoạn tiến xa.

Kết quả phân tích đột biến EGFR bằng sinh thiết lỏng

Bảng 2. Kết quả phân tích đột biến EGFR bằng sinh thiết lỏng (n=96)

Kết quả phân tích đột biến EGFR trên mẫu huyết tương		n	%
Âm tính		54	56,3
Đột biến nguyên phát	LREA (exon 19)	20	20,8
	LREA (exon 19), S768I	1	1,0
	L858R (exon 21)	9	9,4
	G719X (exon 18)	1	1,0
	Insertions (exon 20)	1	1,0
Đột biến thứ phát	T790M (exon 20)	1	1,0
	LREA (exon 19), T790M (exon 20)	8	8,3
	L858R (exon 21), T790M (exon 20)	1	1,0

Nhận xét: Trong 96 bệnh nhân nghiên cứu, 42/96 bệnh nhân mang đột biến gen EGFR mẫu huyết tương (43,8%). Đột biến LREA (exon 19) chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó là L858R (exon 21). Trong nhóm nghiên cứu

ghi nhận 10 bệnh nhân mang đột biến thứ phát T790M (10,3%).

So sánh kết quả xét nghiệm EGFR trên mẫu mô và huyết tương

Bảng 3. So sánh kết quả xét nghiệm EGFR trên mẫu mô và huyết tương

Mẫu huyết tương \ Mẫu mô	Dương tính	Âm tính	Tổng số
Dương tính	9	0	9
Âm tính	1	10	11
Tổng cộng	10	10	20
Tỷ lệ tương đồng	95%		
Cohen's Kappa	0,9		

Hệ số Cohen's Kappa bằng 0,9 và hệ số tương đồng cao (95%) cho thấy mức độ đồng thuận của 2 phương pháp rất tốt.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân UTPKTBN tham gia nghiên cứu

Nghiên cứu trên 92 bệnh nhân UTPKTBN, chúng tôi ghi nhận nhóm nghiên cứu có độ tuổi dao động từ 33 - 87 tuổi, trung bình là $65,4 \pm 9,8$ tuổi; nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn. Đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là ung thư biểu mô tuyến. Kết quả này tương đương với nghiên cứu Lê Hoàn và cs (2023) ghi nhận độ tuổi dao động từ 32 - 81 tuổi, trung bình là $61,6 \pm 10,8$ tuổi; nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn, 100% bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh ung thư biểu mô tuyến⁵. Nghiên cứu của Xu Q và cs (2019) tại Trung Quốc trên 206 bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ kháng EGFR-TKIs ghi nhận tuổi trung bình mắc bệnh là 58 tuổi, dao động từ 28 đến 83 tuổi⁶.

Kết quả phân tích đột biến EGFR bằng sinh thiết lỏng

Tỉ lệ đột biến EGFR trong mẫu huyết tương trong nghiên cứu là 43,8%. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Phan Thanh Thăng và cs (2017) ghi nhận tỉ lệ đột biến EGFR trong mẫu huyết tương là 40,5%⁷. Theo nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương và cs (2019) phân tích đột biến gen EGFR huyết tương cho thấy 56/136 (41,2%) bệnh nhân có đột biến⁸. Tỷ lệ đột biến xóa đoạn trên exon 19 và đột biến L858R trên exon 21 chiếm đa số tương tự như các nghiên cứu khác. Tỷ lệ đột biến thứ phát T790M chúng tôi ghi nhận tương đối thấp (10,3%) so với nghiên cứu của nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương và cs

(2019) ghi nhận tỷ lệ đột biến T790M chiếm 24,0%⁸. Sự xuất hiện tỷ lệ thấp của đột biến kháng thuốc T790M có thể được lý giải bằng việc trong đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có ít bệnh nhân đã được điều trị bằng TKIs trước đó, dẫn đến tỷ lệ kháng thuốc thứ phát không cao.

So sánh kết quả xét nghiệm EGFR trên mẫu mô và huyết tương

Về kết quả đánh giá mức độ tương đồng của xét nghiệm EGFR trên mẫu mô và huyết tương thì trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận kết quả hệ số Cohen's Kappa bằng 0,9 và hệ số tương đồng cao (95%). Theo nghiên cứu của tác giả Adam Szpechcinski và cs (2021) đã ghi nhận kết quả mức độ tương đồng của xét nghiệm EGFR trên mẫu mô và huyết tương bằng kit cobas EGFR Mutation Test trên mẫu mô và huyết tương có kết quả hệ số Cohen's Kappa bằng 0,8 và hệ số tương đồng cao (90%)³. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt về mức độ tương đồng so với nghiên cứu trước đó do số lượng mẫu của chúng tôi nhỏ hơn (20 mẫu so với 30 mẫu). Tuy nhiên cả 2 nghiên cứu đều cho thấy xét nghiệm EGFR trên mẫu mô và huyết tương có mức độ tương đồng kết quả cao.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 96 bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm đột biến EGFR trên mẫu huyết tương, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ đột biến EGFR trong mẫu huyết tương là 43,8% và xét nghiệm EGFR trên mẫu mô và huyết tương có mức độ tương đồng kết quả cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN

- estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-249.
2. **McIntire MG, Santagata S, Ligon K, Chirieac LR.** Epidermal growth factor receptor gene amplification in atypical adenomatous hyperplasia of the lung. *American Journal of Translational Research*. 2010;2(3):309.
 3. **Szpechcinski, Adam, Maciej Bryl, Piotr Wojcik, Grzegorz Czyzewicz, Emil Wojda, Piotr Rudzinski, Katarzyna Duk et al.** "Detection of EGFR mutations in liquid biopsy samples using allele-specific quantitative PCR: A comparative real-world evaluation of two popular diagnostic systems." *Advances in Medical Sciences* 66, no. 2 (2021): 336-342.
 4. **Hà HHK, Lê H, Trần KC.** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và xác định tình trạng đột biến EGFR-T790M gây kháng EGFR-TKIs thế hệ thứ nhất ở người bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng kỹ thuật sinh thiết lỏng. 2023; *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 522 số 2, 108-111.
 5. **Lê H, Trần VK, Trần KC.** Vai trò của sinh thiết lỏng xác định đột biến EGFR-T790M thứ phát gây kháng thuốc ức chế tyrosine kinase ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. 2023; *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 529 số chuyên đề, 12-16.
 6. **Xu Q, Liu H, Meng S, et al.** First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease. *Journal of Cancer*. 2019;10(2):522.
 7. **Phan Thanh Thăng, Nguyễn Thị Lan Hương và cs (2017).** Phát hiện đột biến gen egfr trong mẫu huyết tương bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện Chợ Rẫy. *Thời sự Y học*, 82-88.
 8. **Phạm CP, Nguyễn TL, Nguyễn HT, Lê TL.** Đặc điểm đột biến EGFR phát hiện trong huyết tương ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2017-2018. *Bản B của Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*. 2019;61(7)

TỐI ƯU HÓA QUY TRÌNH KỸ THUẬT PCR PHÂN TÍCH MỘT SỐ EXON TRÊN GEN CPT2 VÀ SLC25A20

Nguyễn Thị Phương Thúy¹, Tạ Văn Thọ¹, Trần Đức Minh¹,
Nguyễn Thị Loan², Trần Thị Thúy Lành³

TÓM TẮT

Bệnh thiếu hụt Carnitine palmitoyl-transferase 1 (CPT2) và bệnh thiếu hụt Carnitine acylcarnitine translocase (CACT) là những bệnh lý di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Nguyên nhân chính thường do đột biến các gen mã hóa cho các enzyme tham gia trình β oxi hóa acid béo, dẫn tới thiếu hụt những enzyme này. Kỹ thuật sinh học phân tử giải trình tự gen Sanger (Sanger sequencing) hiện đã được ứng dụng để chẩn đoán xác định đột biến gen CPT2/SLC25A20 do tính chính xác và đặc hiệu cao hơn các phương pháp xét nghiệm hóa sinh truyền thống. Trong giải trình tự gen Sanger, giai đoạn khuếch đại đoạn gen đặc hiệu bằng PCR có yêu cầu khắt khe về nhiệt độ gắn môi, nồng độ môi hay số chu kỳ nhiệt để đảm bảo chất lượng các đoạn gen thu được sau phản ứng. Nghiên cứu này tập trung vào tối ưu hóa bộ môi đặc hiệu trong xác định đột biến gen CPT2 và SLC25A20. Kết quả cho thấy nhiệt độ gắn môi từ 53°C – 57°C và nồng độ môi trong khoảng 0,5 $\mu\text{mol/L}$ – 1,0 $\mu\text{mol/L}$ là tối ưu cho đa số các exon trong

phân tích hai gen trên. Số chu kỳ nhiệt tối ưu là 40 chu kỳ với DNA khuôn được tách từ máu toàn phần có nồng độ 78,3 ng/ μL .

Từ khóa: đột biến gen SLC25A20, thiếu hụt CPT2, thiếu hụt CACT

SUMMARY

OPTIMIZATION OF THE PCR TECHNICAL PROCESS FOR ANALYZING OF SOME EXONS ON THE CPT2 AND SLC25A20 GENES

Carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2) deficiency and Carnitine acylcarnitine translocase (CACT) deficiency are autosomal recessive genetic disorders. The primary cause is typically mutations in genes encoding enzymes involved in the β -oxidation pathway of fatty acids, leading to deficiencies in these enzymes. Molecular biology techniques such as PCR or sequencing have been employed for accurate diagnosis of mutations in the CPT2/SLC25A20 genes, offering higher specificity compared to traditional biochemical tests. In Sanger sequencing, the stage of amplifying specific gene segments by PCR has strict requirements on primer annealing temperature, primer concentration, or number of thermal cycles to ensure the quality of gene segments obtained after the reaction. This study focuses on optimizing specific primer sets for the detection of mutations in the CPT2 and SLC25A20 genes. The results indicated that a primer annealing temperature ranging from 53°C to 57°C and a primer concentration between 0,5 $\mu\text{mol/L}$ to 1,0

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đa khoa Bãi Cháy

³Bệnh viện Nhi Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Phương
Thúy. SĐT: 0983406880

Email: nguyenvuongthuy.1508@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Nghiêm Luật

$\mu\text{mol/L}$ are optimal for analyzing most exons of the two genes. The optimal thermal cycling conditions consisted of 40 cycles using genomic DNA extracted from whole blood with a concentration of 78,3 $\text{ng}/\mu\text{L}$.

Keywords: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, Mutation analysis SLA25A20/CPT2

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn chuyển hóa acid béo là nhóm bệnh thiếu hụt các enzym của quá trình β oxi hóa acid béo dẫn tới không sản xuất được năng lượng từ nguồn dự trữ chất béo của cơ thể [1]. Nguyên nhân là do đột biến các gen mã hóa cho các enzym hoặc protein tham gia vào quá trình vận chuyển acid béo chuỗi dài vào ti thể dẫn tới rối loạn quá trình β oxi hóa acid béo. Bệnh thiếu hụt CPT2 là bệnh lý di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường do đột biến gen CPT2 nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 1 (1p32) mã hóa enzyme CPT2. Đến nay, ba thể lâm sàng của bệnh đã được mô tả bao gồm: dạng sơ sinh gây tử vong, dạng cơ tim nặng ở trẻ sơ sinh và dạng cơ (thường nhẹ và có thể biểu hiện từ giai đoạn sơ sinh đến trưởng thành) [2]. Bệnh thiếu hụt CACT là bệnh lý di truyền lặn nhiễm sắc thể thường do đột biến gen SLC25A20 nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 3, với hai thể lâm sàng: thể nặng khởi phát ở trẻ sơ sinh và thể nhẹ hơn. Cả hai dạng được đặc trưng bởi tình trạng co giật, nôn, hôn mê, hạ huyết áp, bệnh cơ tim, yếu cơ, rối loạn chức năng gan và suy hô hấp trong đó bệnh nhân ở dạng nhẹ đáp ứng tốt với điều trị [3],[4].

Phương pháp xác định thiếu hụt CPT2/CACT phổ biến trước đây là dựa trên xét nghiệm hóa sinh kết hợp với các dấu hiệu

lâm sàng. Trong những năm gần đây, với xu hướng nghiên cứu chuyên sâu về cơ chế bệnh sinh ở mức độ phân tử, bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng cách xác định đột biến gen CPT2/SLC25A20 thông qua các kỹ thuật giải trình tự gen (Sequencing). Giải trình tự gen giúp xác định chính xác, đặc hiệu các đột biến gen gây thiếu hụt CPT2/CACT trên các bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh. Trong giải trình tự gen Sanger, giai đoạn khuếch đại đoạn gen đặc hiệu bằng PCR cần phải đảm bảo sự ổn định vì PCR bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố có thể làm giảm hiệu quả của phản ứng. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài: “Tối ưu hóa quy trình kỹ thuật PCR phân tích một số exon trên gen CPT2 và SLC25A20” nhằm hai mục tiêu:

1. Tối ưu hóa nhiệt độ gắn mồi (T_a) và nồng độ mồi trong PCR phân tích gen CPT2 và SLC25A20.

2. Tối ưu hóa số chu kỳ nhiệt trong PCR phân tích gen CPT2 và SLC25A20.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Xét nghiệm Chemedic - từ tháng 01 năm 2024 đến tháng 5 năm 2024.

- Đối tượng nghiên cứu: mẫu DNA được tách từ máu toàn phần của người bình thường; Sử dụng Kit Master mix của hãng Quiagen khi PCR.

- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm trong phòng xét nghiệm, dựa trên nghiên cứu mô tả cắt ngang

- Khảo sát các điều kiện: nhiệt độ gắn mồi, số chu kỳ nhiệt, thời gian kéo dài và nồng độ mồi trong PCR với các cặp mồi được thiết kế đặc hiệu cho 2 đoạn exon 4 và 5 trên gen CPT2 và 2 đoạn exon 5 và 7 trên gen SLC25A20.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả tối ưu hóa nhiệt độ gắn môi (T_a) trong PCR phân tích gen CPT2 và SLC25A20

Sử dụng Kit Master mix với cùng 1 mẫu DNA khuôn, cùng nồng độ môi cho mỗi đoạn gen (0,5 $\mu\text{mol/L}$), cài đặt 40 chu kỳ

nhiệt cho mỗi lần chạy và chỉ khác nhiệt độ gắn môi (53°C; 55°C; 57°C; 60°C) trong mỗi lần chạy để đảm bảo khi PCR mỗi exon có sự đồng nhất về điều kiện, chỉ duy nhất khác nhau về nhiệt độ gắn môi. Kết quả thu được như sau:



Hình 1. Điện di sản phẩm PCR khảo sát nhiệt độ gắn môi cho gen CPT2 và SLC25A20

+ M: Marker

+ Giếng 1 – 8: sản phẩm PCR với nhiệt độ gắn môi 53°C; 55°C; 57°C; 60°C khuếch đại lần lượt exon 4 và 5 của gen CPT2 ở mỗi nhiệt độ gắn môi tương ứng.

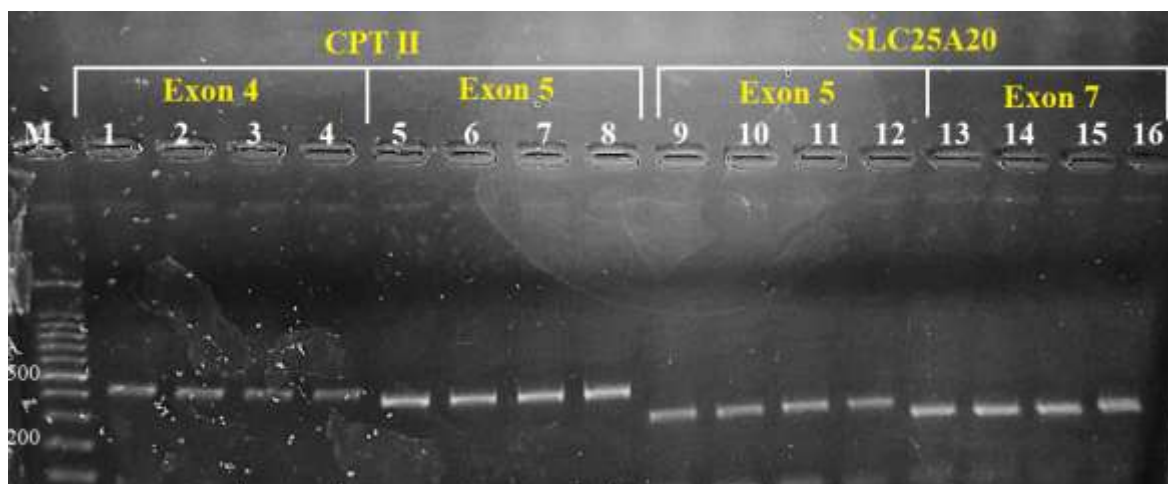
+ Giếng 9 – 16: sản phẩm PCR với nhiệt độ gắn môi 53°C; 55°C; 57°C; 60°C khuếch đại lần lượt exon 5 và 7 của gen SLC25A20 ở mỗi nhiệt độ gắn môi tương ứng.

Exon 4 của gen CPT2 không thấy băng sáng ở nhiệt độ gắn môi 60°C, còn ở 3 mức nhiệt độ còn lại đều cho sản phẩm là các băng sáng có kích thước đúng với thiết kế. Exon 5 của gen CPT2 hay Exon 5 và 7 của

gen SLC25A20 đều cho sản phẩm PCR là các băng sáng có kích thước đúng với thiết kế ở cả 4 mức nhiệt độ.

3.2. Kết quả tối ưu hóa nồng độ của môi trong PCR phân tích gen CPT2 và SLC25A20

Sử dụng Kit Master mix trên cùng 1 mẫu DNA khuôn, cùng nhiệt độ gắn môi đã được xác định ở thực nghiệm trước (53°C), cài đặt cùng số chu kỳ nhân lên để đảm bảo đồng nhất về các điều kiện trong tất cả các phản ứng chỉ khác nhau về nồng độ môi (từ 0,25 $\mu\text{mol/L}$ – 1 $\mu\text{mol/L}$) cho mỗi exon. Kết quả thu được như sau:



Hình 2. Điện di sản phẩm PCR khảo sát nồng độ môi cho gen CPT2 và SLC25A20

+ M: Marker

+ Giếng 1 – 8: Exon 4 và 5 của gen CPT2 với các nồng độ tương ứng: 1 $\mu\text{mol/L}$; 0,75 $\mu\text{mol/L}$; 0,5 $\mu\text{mol/L}$; 0,25 $\mu\text{mol/L}$.

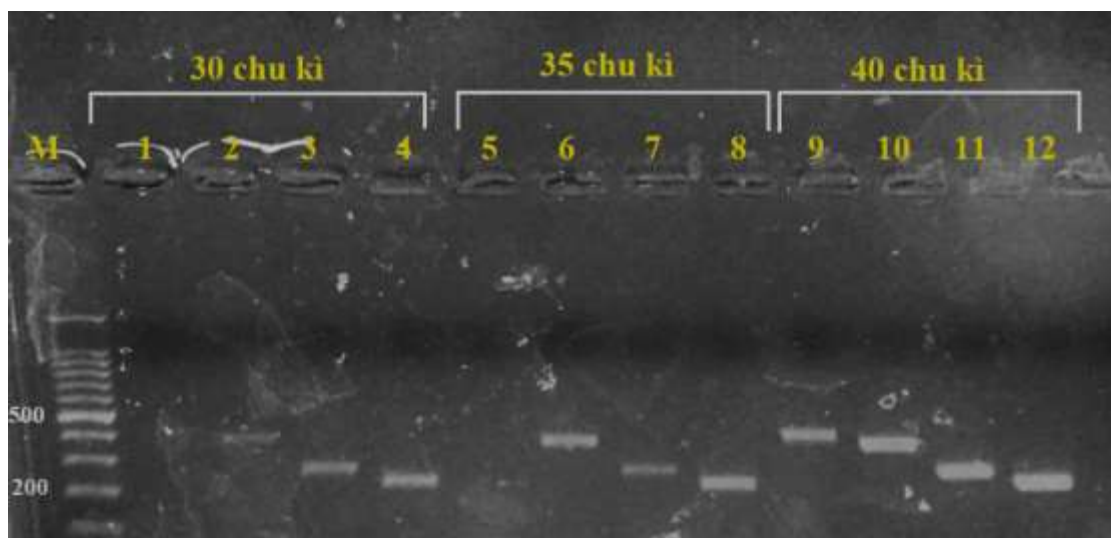
+ Giếng 9 – 16: Exon 5 và 7 của gen SLC25A20 với các nồng độ tương ứng: 1 $\mu\text{mol/L}$; 0,75 $\mu\text{mol/L}$; 0,5 $\mu\text{mol/L}$; 0,25 $\mu\text{mol/L}$.

Tất cả các nồng độ môi đều cho sản phẩm PCR là các băng sáng gọn, sắc nét và có kích thước đúng với thiết kế. Điều này chứng tỏ đã khuếch đại thành công exon 4,

exon 5 của gen CPT2 và exon 5, exon 7 của gen SLC25A20.

3.3. Kết quả tối ưu hóa số chu kỳ nhiệt trong PCR phân tích gen CPT2 và SLC25A20

Sử dụng Kit Master mix với cùng 1 mẫu DNA khuôn, cùng nhiệt độ gắn môi (53°C) và nồng độ môi đã xác định ở thực nghiệm trước (0,5 $\mu\text{mol/L}$) đảm bảo đồng nhất về các điều kiện trong tất cả các phản ứng chỉ khác nhau về số chu kỳ nhiệt trong mỗi lần chạy. Tiến hành PCR với lần lượt 30; 35 và 40 chu kỳ nhân lên và thu được kết quả như sau:



Hình 3. Điện di sản phẩm PCR khảo sát chu kỳ nhân lên của gen CPT2 và SLC25A20

+ M: Marker

+ Giếng 1 – 4: nhân lên trong 30 chu kỳ của lần lượt Exon 4_CPT2; Exon 5_CPT2; Exon 5_SLC25A20 và Exon 5_SLC25A20.

+ Giếng 5 – 8: nhân lên trong 35 chu kỳ của lần lượt Exon 4_CPT2; Exon 5_CPT2; Exon 5_SLC25A20 và Exon 5_SLC25A20.

+ Giếng 9 – 12: nhân lên trong 40 chu kỳ của lần lượt Exon 4_CPT2; Exon 5_CPT2; Exon 5_SLC25A20 và Exon 5_SLC25A20.

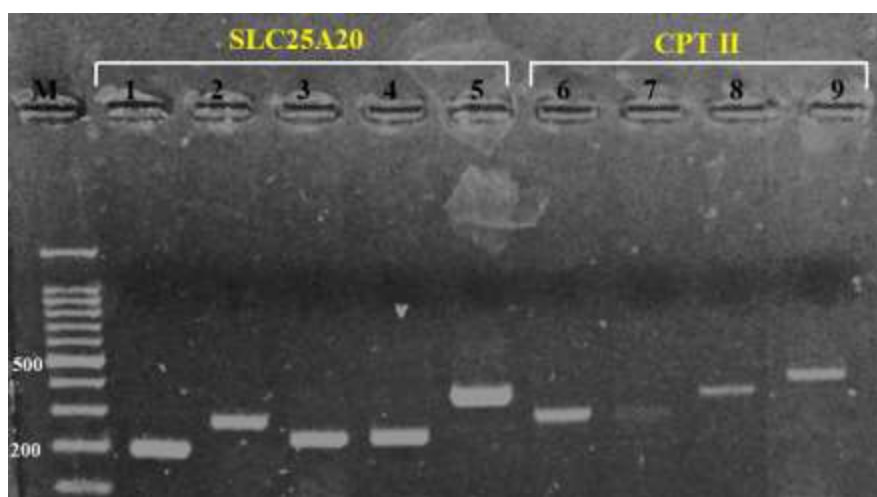
PCR với 30 và 35 chu kỳ nhân lên đều có Exon 5_CPT2; Exon 5_SLC25A20 và Exon 7_SLC25A20 có sản phẩm PCR là các băng sáng có kích thước đúng với thiết kế, trong khi không thấy băng sáng Exon 4_CPT2. Với PCR có 40 chu kỳ nhân lên, cả Exon

4_CPT2; Exon 5_CPT2; Exon 5_SLC25A20 và Exon 7_SLC25A20 đều có sản phẩm PCR là các băng sáng gọn, sắc nét và có kích thước đúng với thiết kế.

3.4. Kết quả PCR phân tích gen CPT2 và SLC25A20 trên một số exon khác của hai gen sử dụng các điều kiện tối ưu đã xác định

Sau khi khảo sát các điều kiện trong PCR, em đề xuất quy trình kỹ thuật PCR với các điều kiện tối ưu như sau: Nhiệt độ gắn mồi: 53°C; Nồng độ mồi: 0,5 $\mu\text{mol/L}$; Số chu kỳ nhiệt: 40 chu kỳ.

Áp dụng quy trình trên cho các exon còn lại của 2 gen CPT2 và SLC25A20 thu được kết quả như sau:



Hình 4. Kết quả PCR khuếch đại 5 exon của gen SLC25A20 và 4 exon của gen CPT2 sử dụng quy trình PCR đã tối ưu hóa

+ M: Marker

+ Giếng 1: Exon 2_SLC25A20;

+ Giếng 2: Exon 5_SLC25A20;

+ Giếng 3: Exon 6_SLC25A20;

+ Giếng 4: Exon 7_SLC25A20;

+ Giếng 5: Exon 8_SLC25A20;

+ Giếng 6: Exon 1_CPT2

+ Giếng 7: Exon 2_CPT2

+ Giếng 8: Exon 3_CPT2

+ Giếng 9: Exon 5_CPT2

Tại các giếng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 có các băng sản phẩm PCR sáng gọn gàng, sắc nét và có kích thước phù hợp với mồi đã thiết kế. Tại giếng 7, băng rất mờ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tối ưu hóa nhiệt độ gắn mồi (T_a) và nồng độ mồi trong PCR phân tích gen CPT2 và SLC25A20

Hình 1 cho thấy nhiệt độ gắn môi trong khoảng 53°C – 57°C đã khuếch đại được tất cả các Exon 4_CPT2 (430 bp); Exon 5_CPT2 (390 bp); Exon 5_SLC25A20 (279 bp) và Exon 5_SLC25A20 (237 bp) cho sản phẩm PCR là các băng sáng tương đối rõ nét, kích thước phù hợp với thiết kế, không có các băng không đặc hiệu, không có hiện tượng primer dimer. Điều này có nghĩa là khoảng nhiệt độ gắn môi từ 53°C – 57°C hoàn toàn tối ưu cho cả 4 cặp môi này của gen CPT2 và SLC25A20 trong việc bắt cặp đặc hiệu với DNA khuôn và cho hiệu quả khuếch đại cao. Kết quả này khá tương đồng với tác giả Bernadette. V & CS (2003) đã sử dụng nhiệt độ 55°C để gắn môi khi phân tích đột biến gen CPT2 bằng PCR [5].

Trong nghiên cứu này, với gen CPT2 sử dụng các cặp môi để phân tích các exon 1,2,3,5; với gen SLC25A20 sử dụng các cặp môi để phân tích các exon 2, 5, 6, 7, 8. Với các cặp môi như trên, khoảng nhiệt độ nóng chảy của môi (Tm) từ 50,2°C – 67,4°C tương đương khoảng nhiệt độ gắn môi (Ta) từ 47,2°C – 64,4°C, do đó sử dụng mức 53°C là nhiệt độ gắn môi khi phân tích các exon này. Hình 4 cho thấy 8/9 cặp môi phù hợp với nhiệt độ gắn môi này vì đều cho các băng sáng gọn, sắc nét và có đậm độ sáng cao. Chỉ có cặp môi của Exon 2_CPT2 cho sản phẩm PCR là băng rất mờ. Theo công thức, nhiệt độ nóng chảy của cặp môi Exon 2_CPT2 là 50,2°C cho môi xuôi và 60,5°C cho môi ngược tương ứng với nhiệt độ gắn môi là 47,2°C cho môi xuôi và 57,5 °C cho môi ngược. Do đó nhiệt độ gắn môi 53°C trong thực nghiệm này có thể chưa phù hợp với Exon 2_CPT2.

Với nồng độ môi, nghiên cứu này tiến hành khảo sát các mức nồng độ: 1 µmol/L; 0,75 µmol/L; 0,5 µmol/L và 0,25 µmol/L.

Hình 2 cho thấy tất cả các nồng độ môi đều cho sản phẩm PCR là các băng sáng gọn, sắc nét và có kích thước đúng với thiết kế. Điều này chứng tỏ sử dụng nồng độ môi nào trong khoảng 0,25 µmol/L – 1,0 µmol/L đều khuếch đại thành công exon 4, exon 5 của gen CPT2 và exon 5, exon 7 của gen SLC25A20. Tác giả R. Thomas Taggart & CS (1999) cũng đề xuất sử dụng nồng độ môi 0,25 µmol/L cho PCR và cũng khuếch đại thành công chuỗi gen cần phân tích [6].

Tuy nhiên, khi so sánh độ sáng của các băng trên hình 2 nhận thấy nồng độ môi ở mức 0,5 µmol/L cho các băng có độ sáng cao nhất nên chúng tôi đề xuất nồng độ này là tối ưu cho PCR phân tích gen CPT2 và SLC25A20. Sử dụng nồng độ môi 0,5 µmol/L cho PCR phân tích một số exon khác trên gen CPT2 (exon 1, 2, 3, 5) và gen SLC25A20 (exon 2, 5, 6, 7, 8) thu được 8/9 exon cho sản phẩm PCR là các băng sáng gọn, sắc nét, độ sáng cao (hình 4). Chỉ có cặp môi của Exon 2_CPT2 cho sản phẩm PCR là băng rất mờ do nhiệt độ gắn môi của Exon 2_CPT2 chưa phù hợp như đã phân tích ở trên.

Như vậy khi phân tích gen CPT2 và SLC25A20, nhiệt độ gắn môi trong khoảng 53°C – 57°C và nồng độ môi trong khoảng 0,5 µmol/L – 1,0 µmol/L là các điều kiện tối ưu để khuếch đại thành công đa số các exon của 2 gen này bằng kỹ thuật PCR.

4.2. Tối ưu hóa số chu kỳ nhiệt trong PCR phân tích gen CPT2 và SLC25A20

Số chu kỳ nhiệt của PCR phụ thuộc vào lượng DNA khuôn ban đầu và lượng DNA cần thu được sau phản ứng. Thực nghiệm này tiến hành tối ưu số chu kỳ nhiệt cho PCR ở các mức 30 chu kỳ; 35 chu kỳ và 40 chu kỳ sử dụng DNA khuôn có nồng độ 78,3 ng/µL. Kết quả thu được ở hình 3 cho thấy: PCR với

số chu kỳ nhân lên trong khoảng 30 – 35 chu kỳ chưa khuếch đại được tất cả các exon tham gia khảo sát (không thấy băng DNA của exon 4_CPT2), đồng thời băng DNA của các exon khác (exon 5_CPT2; exon 5_SLC25A20; exon 7_SLC25A20) còn mờ, chưa được rõ nét.

PCR với 40 chu kỳ nhiệt nhân lên đã khuếch đại được tất cả các exon tham gia khảo sát của hai gen với các băng DNA sáng gọn, rõ nét và có độ sáng cao. Kết quả này khá phù hợp với kết quả của tác giả R. Thomas Taggart & CS (1999) khi tác giả đã khuếch đại thành công ở 35 chu kỳ với nồng độ DNA khuôn 200 ng/μL và tác giả Jian-Qiang TAN & CS (2016) đã khảo sát thành công ở 38 chu kỳ với nồng độ DNA khuôn 100 ng/μL[4],[5].

PCR với 40 chu kỳ nhân lên cho các exon khác của gen CPT2 (exon 1, 2, 3, 5) và gen SLC25A20 (exon 2, 5, 6, 7, 8) thu được 8/9 exon cho sản phẩm PCR là các băng sáng gọn, sắc nét, độ sáng cao (hình 4). Chỉ có cặp mồi của Exon 2_CPT2 cho sản phẩm PCR là băng rất mờ do nhiệt độ gắn mồi của Exon 2_CPT2 chưa phù hợp như đã phân tích ở trên. Như vậy, 40 chu kỳ là con số tối ưu trong PCR nghiên cứu gen CPT2 và SLC25A20 với DNA khuôn được tách từ máu toàn phần có nồng độ 78,3 ng/μL.

V. KẾT LUẬN

Nhiệt độ gắn mồi (T_a) và nồng độ mồi tối ưu cho đa số các exon trong PCR phân tích gen CPT2 và SLC25A20 là: nhiệt độ gắn mồi trong khoảng 53°C – 57°C và nồng độ mồi trong khoảng 0,5 μmol/L – 1,0 μmol/L.

Số chu kỳ nhiệt tối ưu trong PCR phân tích gen CPT2 và SLC25A20 là 40 chu kỳ

với DNA khuôn được tách từ máu toàn phần có nồng độ 78,3 ng/μL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Almannai Mea.** Carnitine Inborn Errors of Metabolism. *Molecules*. Sep 6 2019;24(18).
2. **E. Sigauke, D. Rakheja, K. Kitson, and M. J. Bennett,** “Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review,” *Lab Invest*, vol. 83, no. 11, pp. 1543–1554, Nov. 2003.
3. **H.-M. Yan et al.,** “Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with c.199-10 T>G and novel c.1A>G mutation: Two case reports and brief literature review,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 96, no. 45, p. e8549, Nov. 2017.
4. **M. Chen et al.,** “Late-Onset Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency With SLC25A20 c.199-10T>G Variation: Case Report and Pathologic Analysis of Liver Biopsy,” *Front Pediatr*, vol. 8, p. 585646, 2020.
5. **B. C. Vekemans et al.,** “Prenatal diagnosis of carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency in chorionic villi: a novel approach,” *Prenat Diagn*, vol. 23, no. 11, pp. 884–887, Nov. 2003.
6. **R. T. Taggart, D. Smail, C. Apolito, and G. D. Vladutiu,** “Novel mutations associated with carnitine palmitoyltransferase II deficiency,” *Hum Mutat*, vol. 13, no. 3, pp. 210–220, 1999.
7. **J.-Q. Tan et al.,** “[CPT2 gene mutation analysis and prenatal diagnosis in a family with carnitine palmitoyltransferase II deficiency],” *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, vol. 18, no. 12, pp. 1282–1285, Dec. 2016.

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ CA125 VÀ HE4 HUYẾT THANH Ở THAI PHỤ CÓ KHỐI U BUỒNG TRỨNG LÀNH TÍNH

Phạm Thị Thanh Thủy¹, Nguyễn Khánh Dương¹, Nguyễn Phương Tú², Nguyễn Hải Phương¹, Trần Thị Hải Yến¹, Đặng Văn Tốt²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá nồng độ CA125 và HE4 huyết thanh trong 3 quý ở thai phụ có khối u buồng trứng lành tính. **Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang hồi cứu trên 111 phụ nữ mang thai có khối u buồng trứng lành tính tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ương từ tháng 1 năm 2021 đến tháng 3 năm 2024. **Kết quả:** Nồng độ CA 125 có giá trị trung vị ở quý đầu, quý hai và quý ba của thai kỳ là: 55,78; 22,79; 19,65 U/mL. Nồng độ HE4 có giá trị trung vị ở quý đầu, quý hai và quý ba của thai kỳ lần lượt là 38,03; 33,30; 48,20 pmol/L. **Kết luận:** Nồng độ CA 125 cao nhất ở quý đầu thai kỳ. Nồng độ HE4 cao nhất ở thai kỳ cuối.

Từ khóa: HE4, CA125, u buồng trứng, các quý trong thai kỳ.

SUMMARY

SERUM CA 125 AND HE4 LEVELS IN PREGNANT WOMEN WITH BENIGN OVARIAN TUMORS

Objective: To evaluate serum CA125 and HE4 levels over 3 trimesters in pregnant women with benign ovarian tumors. **Methods:** A retrospective cross-sectional study on 111

pregnant women with benign ovarian tumors at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology from January 2021 to March 2024. **Results:** The median CA 125 concentration in the first, second and third trimesters of pregnancy was: 55,78; 22,79; 19,65 U/mL. The median HE4 concentration in the first, second and third trimesters of pregnancy was 38,03; 33,30; 48,20 pmol/L, respectively. **Conclusion:** CA 125 level was highest in the first trimester of pregnancy. HE4 level was highest in third trimester.

Keywords: HE4, CA125, ovarian tumors, trimester.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ chung mắc khối u buồng trứng ở phụ nữ mang thai là 1 trên 505 (0,2%) ca sinh. Trong những phụ nữ mang thai có u buồng trứng thì tỷ lệ u ác tính là 5,30%, tỷ lệ lành tính là 94,70% [2]. Thách thức trong chẩn đoán ung thư buồng trứng ở phụ nữ có thai là các triệu chứng lâm sàng của u buồng trứng có thể nhầm lẫn với các triệu chứng do thai kỳ gây nên. Phần lớn khối u buồng trứng được tìm thấy trong thai kỳ bao gồm các u nang đơn giản và chúng có xu hướng biến mất một cách tự nhiên trong thai kỳ. Vẫn còn một tỷ lệ khối u tồn tại trong thai kỳ thứ hai và thứ ba cần được theo dõi và đôi khi phải phẫu thuật cắt bỏ. Đồng thời các phương pháp hỗ trợ chẩn đoán như chụp x-quang và cắt lớp vi tính thường bị hạn chế sử dụng trên nhóm bệnh nhân này. Do vậy định lượng các chất chỉ thị khối u là một trong những xét nghiệm dễ thực hiện hơn và ít xâm lấn hơn.

¹Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Thanh Thủy
SĐT: 0972080888

Email: thanhthuybs2007@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

Trong bệnh lý ung thư biểu mô buồng trứng, CA 125 (Carbohydrate antigen 125) và HE4 (Human epididymis protein 4) là hai dấu ấn ung thư được sử dụng rộng rãi nhất. Tuy nhiên với dấu ấn CA 125, các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh màng đệm thai nhi, nước ối và màng rụng của mẹ có chứa một lượng đáng kể CA 125 và có thể là nguồn tiềm ẩn làm tăng CA 125 huyết thanh [3]. Còn với HE4, gần đây đã được các nhà khoa học đề xuất như một dấu ấn sinh học mới cho bệnh ung thư buồng trứng ở phụ nữ có thai, với độ đặc hiệu và độ nhạy cao hơn. Các dấu ấn sinh học khác như AFP (Alpha-fetoprotein) và β -hCG (beta-Human chorionic gonadotropin) thường được sử dụng để đánh giá ung thư buồng trứng tế bào mầm lại chỉ có giá trị hạn chế vì bản thân thai kỳ đã ảnh hưởng đến nồng độ của 2 chất này [4].

Cho đến nay đã có rất nhiều nghiên cứu về chỉ số CA 125 và HE4 trên phụ nữ không có thai nhưng chưa có nghiên cứu nào về chỉ số CA 125 và HE4 trong đánh giá khối u buồng trứng đối với phụ nữ mang thai tại Việt Nam. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành khảo sát một vài đặc điểm và nồng

độ CA 125, HE4 trên các thai phụ có khối u buồng trứng lành tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 111 thai phụ có khối u buồng trứng lành tính được chỉ định làm xét nghiệm CA 125, HE4 trước phẫu thuật và có kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Sinh hóa, bệnh viện Phụ Sản Trung Ương từ tháng 01 năm 2021 đến tháng 03 năm 2024.

2.3. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu.

Các giá trị HE4, CA 125 huyết thanh được thực hiện trên hệ thống miễn dịch Cobas E801.

Khoảng tham chiếu của chỉ số CA 125 huyết thanh là $< 35,00$ U/mL.

Khoảng tham chiếu của chỉ số HE4 là:

< 40 tuổi: $< 60,50$ pmol/L

40 – 49 tuổi: $< 76,20$ pmol/L

50 – 59 tuổi: $< 74,30$ pmol/L

60 – 69 tuổi: $< 82,90$ pmol/L

≥ 70 tuổi: $< 104,00$ pmol/L

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm về tuổi của thai phụ tham gia nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi của nhóm thai phụ tham gia nghiên cứu

Nội dung	Kết quả n = 111
Tuổi trung bình	$27,23 \pm 4,61$
Min	18
Max	40
Nhóm tuổi	
≤ 19 tuổi	3 (2,70%)
20 - 24 tuổi	29 (26,10%)
25 - 29 tuổi	46 (41,40%)
30 - 34 tuổi	25 (22,50%)
35 - 39 tuổi	7 (6,30%)
≥ 40 tuổi	1 (0,90%)

Trong nhóm thai phụ có u buồng trứng tham gia nghiên cứu. Độ tuổi trung bình là 27,23. Tuổi mẹ khi mang thai nhỏ nhất trong nhóm nghiên cứu là 18, lớn nhất là 40. Nhóm tuổi chiếm tỉ lệ lớn nhất là nhóm 25 – 29 tuổi

chiếm 41,40%. Nhóm tuổi chiếm tỉ lệ nhỏ nhất là nhóm hơn 40 tuổi chiếm 0,90%.

3.2. Đặc điểm về tuần thai của thai phụ tham gia nghiên cứu

Bảng 3.2. Đặc điểm về tuần thai của nhóm thai phụ tham gia nghiên cứu

Nội dung	n	Tỉ lệ
≤ 12 tuần	60	54,10%
13 – 22 tuần	35	31,50%
≥ 23 tuần	16	14,40%
P	< 0.001	

Trong nhóm tuần thai của nhóm thai phụ tham gia nghiên cứu được phát hiện có u buồng trứng, nhóm tuần thai chiếm tỉ lệ cao nhất là nhóm dưới 12 tuần chiếm tỉ lệ 54,10%, nhóm chiếm tỉ lệ ít nhất là ≥ 23 tuần chiếm 14,40%.

3.3. Đặc điểm của nồng độ CA 125 và HE4 theo tuổi mẹ

Bảng 3.3. Đặc điểm của nồng độ CA 125 và HE4 theo tuổi mẹ

Nội dung	CA 125		HE4	
	Dưới giá trị cut-off	Trên giá trị cut-off	Dưới giá trị cut-off	Trên giá trị cut-off
Median	39,60		38,06	
Mean	64,08 ± 75,57		39,27 ± 11,10	
Min	6,76		20,56	
Max	501,38		88,90	
Nhóm tuổi				
≤ 19 tuổi	1 (2,10%)	2 (3,10%)	3 (2,90%)	0 (0,00%)
20 – 24 tuổi	12 (25,50%)	17 (26,60%)	26 (24,80%)	3 (50,00%)
25 – 29 tuổi	19 (40,40%)	27 (42,20%)	45 (42,90%)	1 (16,70%)
30 – 34 tuổi	10 (21,30%)	15 (23,40%)	24 (22,90%)	1 (16,70%)
35 – 39 tuổi	4 (8,50%)	3 (4,70%)	6 (5,70%)	1 (16,70%)
≥ 40 tuổi	1 (2,10%)	0 (0,00%)	1 (1,00%)	0 (0,00%)
Tổng	47 (100,00%)	64 (100,00%)	105 (100,00%)	6 (100,00%)

Nồng độ CA 125 trung vị của nhóm phụ nữ có thai có u buồng trứng là 39,60 U/mL. Nồng độ HE4 trung vị của nhóm phụ nữ có thai có u buồng trứng là 38,06 pmol/L. Nhóm tuổi có giá trị CA 125 vượt ngưỡng nhiều nhất là nhóm 25 đến 29 tuổi chiếm 42,20%. Nhóm tuổi có giá trị HE4 vượt ngưỡng nhiều nhất là nhóm 20-24 tuổi chiếm 50,00%.

3.4. Đặc điểm của nồng độ CA 125 và HE4 theo tuần thai**Bảng 3.4. Đặc điểm của nồng độ CA 125 và HE4 theo tuần thai**

Nội dung	CA 125		HE4	
	Dưới giá trị cut-off	Trên giá trị cut-off	Dưới giá trị cut-off	Trên giá trị cut-off
Mean ± SD				
≤ 12 tuần	84,22 ± 78,60		37,86 ± 8,69	
13 – 22 tuần	38,48 ± 64,68		35,87 ± 9,74	
≥ 23 tuần	44,52 ± 67,39		51,98 ± 13,54	
Median				
≤ 12 tuần	54,78		38,03	
13 – 22 tuần	22,79		33,30	
≥ 23 tuần	19,65		48,24	
P	< 0,001		< 0,001	
Tỉ lệ				
≤ 12 tuần	9 (19,10%)	51 (79,70%)	59 (56,20%)	1 (16,70%)
13 – 22 tuần	26 (55,30%)	9 (14,10%)	34 (32,40%)	1 (16,70%)
≥ 23 tuần	12 (25,50%)	4 (6,30%)	12 (11,40%)	4 (66,70%)
Tổng	47 (100,00%)	64 (100,00 %)	105 (100,00%)	6 (100,00%)

Tỉ lệ CA125 vượt ngưỡng nhiều nhất là ở thai kỳ thứ I. Trong tổng số thai phụ nghiên cứu, tỉ lệ CA 125 có giá trị vượt ngưỡng chiếm 79,70%. Tỉ lệ HE4 vượt ngưỡng nhiều nhất ở thai kỳ thứ 3 chiếm 66,70%.

IV. BÀN LUẬN**4.1. Đặc điểm về tuổi của thai phụ có u buồng trứng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm 111 thai phụ có u buồng trứng lành tính có độ tuổi trung bình là 27,23. Tuổi mẹ khi mang thai nhỏ nhất trong nhóm nghiên cứu là 18, lớn nhất là 40. Nhóm tuổi chiếm tỉ lệ nhỏ nhất lại là nhóm hơn 40 tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỉ lệ lớn nhất là nhóm 25 – 29 tuổi do đây là giai đoạn về mặt xã hội và sức khỏe sinh sản là phù hợp và tối ưu cho việc lập gia đình và mang thai tại Việt Nam.

4.2. Đặc điểm về tuần thai của thai phụ có u buồng trứng

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho

thấy có đến 54,10% thai phụ được phát hiện có u buồng trứng ở thai kỳ đầu, 31,50% được phát hiện ở thai kỳ giữa và chỉ 14,40% thai phụ được chẩn đoán u buồng trứng ở thai kỳ cuối. Kết quả này tương đồng với kết quả của nhóm tác giả Turki Gasim [2]. Trong 92 trường hợp thai phụ có u buồng trứng, 69,2% các trường hợp thai phụ được phát hiện chủ yếu ở thai kỳ đầu và thai kỳ giữa. Các thai phụ được chẩn đoán u buồng trứng ở những thai kỳ đầu là do được thăm khám và siêu âm buồng trứng trong những lần thăm khám và siêu âm thai định kì.

4.3. Đặc điểm về nồng độ CA 125 và HE4 theo tuổi mẹ

Đặc điểm nồng độ CA 125 trung vị của tất cả nhóm phụ nữ có thai có u buồng trứng là 39,60 U/mL, nồng độ HE4 trung vị là 38,06 pmol/L. Cao hơn nồng độ ghi nhận của nhóm tác giả Azim Samira. Nồng độ CA 125 và HE4 trung vị theo nghiên cứu của nhóm tác giả Azim lần lượt là 22 U/mL và 36

pmol/L [1]. Nhóm tuổi có nồng độ Ca125 vượt ngưỡng nhiều nhất là 25-29 tuổi. Nhóm tuổi có nồng độ HE4 vượt ngưỡng nhiều nhất là nhóm 20-24 tuổi. Điều này có thể do số lượng các thai phụ trong nhóm 20-24 và 25-29 tuổi chiếm tỉ lệ nhiều hơn các nhóm tuổi khác.

4.4. Đặc điểm của nồng độ CA 125 và HE4 theo tuần thai

Nồng độ CA 125 cao nhất ở quý I thai kỳ có trung vị là 56,50 U/mL. Thai kỳ thứ II và thứ III có nồng độ trung vị thấp hơn lần lượt là 22,15 và 20,90 U/mL. Kết quả này giống với nghiên cứu của tác giả Bilge Ulsu với giá trị trung vị lớn nhất của CA 125 gặp ở thai kỳ đầu là 30,45 U/mL. Các thai kỳ sau có trung vị thấp hơn lần lượt là 19,89 và 29,84. [5].

Nồng độ HE4 ở thai kỳ thứ I và thứ II có nồng độ trung vị thấp hơn thai kỳ thứ III. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Azim [1] Tương tự với nghiên cứu của Bilge với nồng độ HE4 trung vị tại 3 thai kỳ lần lượt là 38,24; 40,16 và 45,29 pmol/L [5].

Ngoài ra, nghiên cứu còn ghi nhận các dữ liệu: trong tổng số 3 thai kỳ, tỉ lệ CA 125 có giá trị vượt ngưỡng chiếm 57,66% so với kết quả nghiên cứu của tác giả Azim chỉ là 16,4%. Tỉ lệ HE4 có giá trị vượt ngưỡng chỉ chiếm 5,41%. Có tới 94,59% các kết quả HE4 vẫn thấp hơn ngưỡng cut-off. Con số này ở kết quả nghiên cứu của tác giả Azim là 97,50% [1].

V. KẾT LUẬN

Nồng độ CA 125 cao nhất ở thai kỳ đầu, thấp hơn ở thai kỳ giữa và thai kỳ cuối. Nồng độ HE4 cao nhất ở thai kỳ cuối. Như vậy, việc theo dõi động học các chỉ dấu ung thư

này có tiềm năng trở thành công cụ hỗ trợ chẩn đoán ung thư buồng trứng ở các thai phụ. Cần tiến hành thêm các nghiên cứu về động học chỉ dấu khối u CA 125 và HE4 ở những thai phụ mắc ung thư biểu mô buồng trứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Azim SA, Mutz-Dehbalai I, Wieser V, Berger A, Böttcher B, Fiegl H, Marth C, Widschwendter A.** Influence of Pregnancy-Related Conditions on Human Epididymis Protein 4 Serum Levels in Comparison to CA 125 - a Prospective Cohort Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021 Sep;81(9): 1047-1054.
2. **Gasim, T., Al Dakheel, S.A., Al Ghamdi, A.A. et al.** Ovarian tumors associated with pregnancy: a 20-year experience in a teaching hospital. *Arch Gynecol Obstet* 282, 529–533 (2010).
3. **Karaman E, Karaman Y, Alkuş İ, Han A, Yıldırım G, Ark HC.** Maternal serum CA-125 level is elevated in severe preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2014 Jan;4(1):29-33. doi: 10.1016/j.preghy.2013.08.003. Epub 2013 Sep 7.
4. **Michalczyk K, Cymbaluk-Płoska A.** Approaches to the Diagnosis and Management of Ovarian Cancer in Pregnancy. *Cancer Manag Res.* 2021 Mar 11;13: 2329-2339. doi: 10.2147/CMAR.S290592. PMID: 33732025; PMCID: PMC7959196..
5. **Uslu, B., Dogan, S., Özdem, S., & Şimşek, T.** (2019). Serum concentrations of HE4 and Ca125 in uncomplicated pregnancies: a longitudinal study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1–7.

SỰ BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ HS-TNT HUYẾT TƯƠNG TRƯỚC VÀ SAU PHẪU THUẬT Ở NGƯỜI BỆNH THỰC HIỆN PHẪU THUẬT NGOÀI TIM TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN NĂM 2024

Nguyễn Văn Cẩn¹, Nguyễn Minh Hiền², Nguyễn Thị Lệ Mỹ²,
Nguyễn Thị Thu Lê², Trần Khánh Chi³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tổn thương cơ tim, nhồi máu cơ tim là biến chứng tim mạch thường gặp sau phẫu thuật ngoài tim có thể được phát hiện nhờ xét nghiệm định lượng hs-TnT trước và sau phẫu thuật. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá sự biến đổi nồng độ hs-TnT huyết tương trước và sau phẫu thuật ngoài tim và mối liên quan giữa nồng độ hs-TnT huyết tương sau phẫu thuật ngoài tim với một số yếu tố nguy cơ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang theo dõi trên 42 người bệnh phẫu thuật ngoài tim (tiêu hóa, tiết niệu, chấn thương chỉnh hình) theo kế hoạch. Nồng độ hs-TnT huyết tương được đo trước phẫu thuật và 2 giờ sau phẫu thuật. **Kết quả:** Sau phẫu thuật ngoài tim có sự tăng nồng độ hs-TnT (tăng >14 ng/L), chiếm 28,6%. Nồng độ hs-TnT tăng sau phẫu thuật ở cả 3 nhóm nghiên cứu (tiêu hóa, tiết niệu, chấn thương). Có mối liên quan giữa nồng độ hs-TnT sau phẫu thuật với một số yếu tố nguy cơ như: tiền sử hút thuốc lá, với $p < 0.05$. **Kết luận:** Nồng độ hs-TnT

tăng lên sau phẫu thuật ngoài tim; có mối liên quan giữa nồng độ hs-TnT sau phẫu thuật với yếu tố nguy cơ tim mạch là tiền sử hút thuốc lá.

Từ khóa: hs Troponin T (hsTnT), phẫu thuật ngoài tim

SUMMARY

CHANGES IN PLASMA HS-TNT CONCENTRATION BEFORE AND AFTER SURGERY IN PATIENTS UNDERGOING NON-CARDIAL SURGERY AT THANH NHAN HOSPITAL IN 2024

Background: Cardiovascular complications: myocardial injury and myocardial infarction are common complications after noncardiac surgery what was detected by Quantifying hs-TnT before and after surgery. **Objectives:** Evaluate the change in plasma hs-TnT concentration before and after non-cardiac surgery and the relationship between the plasma hs-TnT concentration after non-cardiac surgery and some risk factors. **Materials and Method:** Cross-sectional study of 42 patients undergoing elective non-cardiac surgery (gastrointestinal, urinary, trauma). The plasma Hs-TnT levels were measured preoperatively and 2 hours postoperatively. **Results:** After non-cardiac surgery, there was an increase in hs-TnT concentration (>14 ng/L), accounting for 28,6%. The hs-TnT concentration increased after surgery in all 3 study groups (digestive, urinary, and trauma). There is a correlation between postoperative hs-TnT levels

¹Trường Đại Học Y tế Công Cộng

²Bệnh viện Thanh Nhàn

³Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Khánh Chi

SĐT: 0904686682

Email: tranhanhchi@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 10.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Phạm Văn Trân

and risk factors such as smoking, with $p < 0.05$.

Conclusions: Increased hs-TnT levels after noncardiac surgery: There is a correlation between postoperative hs-TnT levels and cardiovascular risk factors such as smoking history.

Keywords: hs Troponin T (hsTnT), non-cardiac surgery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hàng năm, có khoảng 5% dân số thế giới tương đương 300 triệu người trải qua các phẫu thuật lớn, trong đó khoảng 85% các ca phẫu thuật chính không liên quan đến tim (1), tỷ lệ biến chứng tim mạch chu phẫu là 3,6 đến 7% (2). Người bệnh trải qua phẫu thuật ngoài tim (NCS) có nguy cơ bị các biến cố về tim mạch nặng sau phẫu thuật, như: tử vong do tim, nhồi máu cơ tim, chấn thương cơ tim, ngừng tim hoặc sung huyết tim (3). Đặc biệt là tổn thương cơ tim chu phẫu ngày càng được công nhận là nguyên nhân chính gây ảnh hưởng tử vong chu phẫu và tăng gánh nặng y tế do thời gian nằm viện kéo dài, nhưng thường khó có thể phát hiện vì không có triệu chứng lâm sàng điển hình như: đau ngực, đau thắt ngực hoặc khó thở, các triệu chứng có thể bị che lấp hoặc bị ức chế bởi các thuốc an thần hoặc giảm đau sau phẫu thuật. Xét nghiệm định lượng hs-TnT được xem như một dấu ấn sinh học có vai trò quan trọng trong phát hiện tổn thương tim và nhồi máu cơ tim (1), phát hiện kịp thời tổn thương cơ tim chu phẫu, đặc biệt ở những người bệnh có nguy cơ tim mạch cao, giúp các bác sỹ lâm sàng theo dõi các biến chứng tim mạch sau các loại phẫu thuật ngoài tim. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, sự biến đổi nồng độ hs-TnT trước và sau phẫu thuật có liên quan đáng kể đến nhồi máu cơ tim sau phẫu thuật và tỷ lệ tử vong lâu dài sau NCS

(4,5). Chính vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá sự biến đổi nồng độ hs-TnT trước và sau phẫu thuật ngoài tim và mối liên quan giữa nồng độ hs-TnT sau phẫu thuật ngoài tim với một số yếu tố nguy cơ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Người bệnh đã phẫu thuật tiêu hóa, tiết niệu, chấn thương xương theo kế hoạch đang được điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Thanh Nhàn

- Người bệnh được chỉ định xét nghiệm hs-TnT tại thời điểm trước phẫu thuật và trong vòng 2 giờ đầu sau phẫu thuật. Các bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm đánh giá tim mạch trước mổ: XQ tim phổi, điện tim...

- Người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh phẫu thuật cấp cứu, người không đầy đủ thông tin lâm sàng

- Người có tiền sử mắc bệnh tim hoặc đang điều trị thiếu máu cơ tim

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu thực hiện tại khoa Hóa Sinh - Bệnh viện Thanh Nhàn

- Thời gian thực hiện từ tháng 3 năm 2024 đến tháng 9 năm 2024.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

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

- Phương pháp chọn mẫu thuận tiện, cỡ mẫu 42 người bệnh.

- Phương pháp tiến hành: Người bệnh thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn đưa vào nghiên cứu, tiến hành thu thập các thông tin lâm sàng từ hồ sơ bệnh án bằng phiếu điều tra được thiết kế sẵn. Xác định nồng độ hs-

TnT trong huyết tương người bệnh chống đông bằng heparin tại thời điểm trước và sau phẫu thuật, thực hiện trên máy hóa sinh tự động Cobas 8000 (Roche-Hitachi, Đức) tại khoa Hóa sinh, Bệnh viện Thanh Nhàn.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu:

Số liệu được xử lý và phân tích bởi phần mềm SPSS Statistics 22.0. Căn cứ trên sự

phân bố của số liệu trong nghiên cứu để lựa chọn các phép kiểm định (test) phù hợp, mức ý nghĩa thống kê được chọn là $p < 0,05$.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu:

Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc đạo đức của nghiên cứu y học. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được bảo mật

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu (n=42)

Đặc điểm	n	%	
Tuổi trung bình ($\bar{X} \pm SD$): 63,21 \pm 13,77 tuổi (từ 31 - 85 tuổi)			
Giới tính	Nam	27	64,3
	Nữ	15	35,7
Loại phẫu thuật	Tiêu hóa	14	33,3%
	Tiết niệu	17	40,5%
	Chấn thương	11	26,2%
Các yếu nguy cơ tim mạch	Tăng huyết áp	14	33,3%
	Đái tháo đường	14	33,3%
	Hút thuốc lá	7	16,7%
	Rối loạn lipid máu	6	14,3%
	Béo phì ≥ 25	7	16,7%

Nhận xét: Tuổi trung bình của người bệnh nghiên cứu là 63,21 \pm 13,77, tuổi nhỏ nhất 31, tuổi lớn nhất là 85. Nam giới chiếm đa số với 64.3%, nữ chiếm 35.7%. Phẫu thuật tiêu hóa chiếm 33.3%, phẫu thuật tiết niệu 40.5% và phẫu thuật chấn thương

26.2%. Đặc điểm các yếu nguy cơ tim mạch của người bệnh nghiên cứu với THA và ĐTD chiếm đa số với tỷ lệ 33.3%. Rối loạn lipid máu chiếm 14.3%, Hút thuốc lá và béo phì chiếm 16.7%.

Bảng 2: Phân bố người bệnh theo nồng độ hs-TnT tăng > 14 ng/L sau phẫu thuật (n=42)

Loại phẫu thuật	Hs-TnT (>14 ng/L)	Tỷ lệ %
Tiêu hóa	1	2.4%
Tiết niệu	4	9.5%
Chấn thương	7	16.7%
Tổng	12	28,6%

Sau phẫu thuật nồng độ hs-TnT tăng (>14 ng/L) chiếm 28.6%. Trong đó, nhóm tiêu hóa tăng chiếm 2.4%, nhóm tiết niệu tăng chiếm 9.5%, nhóm chấn thương tăng chiếm 16.7%.

3.2. Đánh giá sự biến đổi nồng độ hs-TnT trước và sau phẫu thuật ngoài tim và mối liên quan giữa nồng độ hs-TnT sau phẫu thuật ngoài tim với một số yếu tố nguy cơ.

Bảng 3: Mối liên quan giữa nồng độ hs-TnT trước (T1) và sau phẫu thuật (T2) theo phân loại phẫu thuật (n=42)

	Loại phẫu thuật	hs-TnT (ng/L)-T1	hs-TnT (ng/L)-T2	p
Trung vị (Khoảng tứ phân vị)	Tiêu hóa	6 (3.0 – 8.75)	7 (3.75 – 10.75)	<0.001
	Tiết niệu	12 (10.5 – 34)	11 (12 – 33)	<0.001
	Chấn thương	11 (4.0 - 15)	25 (3.0 - 28)	<0.001
	Tổng	9.0 (3.0 - 12,25)	12.0 (4.0 - 16,25)	<0.001

Nồng độ hs-TnT sau phẫu thuật tăng so với trước phẫu thuật. Trước phẫu thuật nồng độ hs-TnT có trung vị (khoảng tứ phân vị) là 9.0 (3.0 – 12.25) ng/L, sau phẫu thuật nồng độ hs-TnT tăng có trung vị (khoảng tứ phân vị) 12.0 (4.0 – 16.25) ng/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0.01$.

Bảng 4: Mối liên quan giữa nồng độ hs-TnT sau phẫu thuật ngoài tim và một số yếu tố nguy cơ (n=42)

	Đặc điểm	hs-TnT ≤ 14	hs-TnT > 14	p
Tuổi	≤ 65 (n=21)	17 81%	4 19%	0.3
	> 65 (n=21)	13 61.9%	8 38.1%	
Giới	Nữ (n=15)	12 80%	3 20%	0.48
	Nam (n=27)	18 66.7%	9 33.3%	
Tăng huyết áp	Tăng (n=14)	8 57.1%	6 42.9%	0.16
	Không tăng (n=28)	22 78.6%	6 21.4%	
Hút thuốc lá	Có (n=7)	1 14.3%	6 85.7%	0.001
	Không (n=35)	29 82.9%	6 17.1%	
Béo phì	Có (BMI > 25) (n=7)	7 100%	0 0%	0.16
	Không (BMI < 25) (n=35)	23 65.7%	12 34.3%	
Đái tháo đường	Có (n=14)	9 64.3%	5 35.7%	0.16
	Không (n=28)	21 75%	7 25%	

Rối loạn lipid máu	Có (n=6)	3 50%	3 50%	0.3
	Không (n=36)	27 66.7%	9 33.3%	

Có mối liên quan giữa sự tăng nồng độ hs-TnT sau phẫu thuật với các yếu tố nguy cơ tim mạch là: Tiền sử hút thuốc lá, có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%, $p < 0.05$

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Người bệnh trải qua NCS có nguy cơ bị các biến cố về tim mạch nặng sau phẫu thuật, như: tử vong do tim, nhồi máu cơ tim và ngừng tim. Biến chứng tim mạch thường xảy ra trong 3 ngày đầu sau phẫu thuật, giai đoạn mà đa số bệnh nhân còn bị ảnh hưởng bởi thuốc gây mê, nên thường không có triệu chứng đau ngực. Nhóm nghiên cứu được thực hiện trên 42 bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật ngoài tim đang trong thời kỳ hậu phẫu. Tuổi trung bình của các đối tượng trong nghiên cứu là $63,21 \pm 13,77$. Tuổi nhỏ nhất là 31 và tuổi lớn nhất là 85. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Vision (2017), độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $63,1 \pm 10,7$ (4), và Peter A. Kavsak và cộng sự (2011), độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 65 ± 11 (6). Trong nghiên cứu có 27 nam (chiếm 64.3%) và có 15 nữ (chiếm 35.7%), tỷ lệ nam/nữ = 1,8/1. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Peter Nagele và cộng sự (2013) với nam chiếm 62.5%, nữ chiếm 37.5% và tỷ lệ nam/nữ $\approx 1,7/1$ (5) và cao hơn nghiên cứu đoàn hệ Vision (2017) (4) và Peter A. Kavsak và cộng sự (2011) (6) với tỷ lệ nam/nữ xấp xỉ bằng 1. Tỷ lệ các loại phẫu thuật trong nghiên cứu: phẫu thuật tiêu hóa có 14 trường hợp chiếm 33.3%, phẫu thuật tiết niệu có 17 trường hợp chiếm 40.5%,

phẫu thuật chấn thương có 11 trường hợp chiếm 26.2%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đặc điểm các yếu tố nguy cơ tim mạch của mẫu nghiên cứu gồm: tăng huyết áp, đái tháo đường lần lượt chiếm 33.3%; tiếp đó là hút thuốc lá và béo phì lần lượt chiếm 16.7%; rối loạn lipid máu chiếm 14.3% (bảng 1).

4.2. Đánh giá sự biến đổi nồng độ hs-TnT trước và sau phẫu thuật ngoài tim và mối liên quan giữa nồng độ hs-TnT sau phẫu thuật ngoài tim với một số yếu tố nguy cơ..

Nồng độ hs-TnT trước và sau phẫu thuật không tuân theo phân phối chuẩn. Nồng độ hs-TnT trước phẫu thuật có giá trị trung vị (khoảng tứ phân vị) là 9.0 (IQR: 3.0 - 12,25) ng/L. Nồng độ hs-TnT sau phẫu thuật có xu hướng tăng lên và có giá trị trung vị (IQR) là 12.0 (IQR: 4.0 - 16,25) ng/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sự khác biệt nồng độ hs-TnT sau phẫu có ý nghĩa thống kê trong cả ba nhóm nghiên cứu tiêu hóa, tiết niệu, chấn thương, với $p < 0.05$. Kết quả này phù hợp với diễn biến của nồng độ hs-TnT sau phẫu thuật tương tự như các nghiên cứu của Peter Nagele và cộng sự (2013) (5), Peter A. Kavsak và cộng sự (2011) (6), Ekaterine Popova và cộng sự (2019) (7) và PG Noordzij và cộng sự (2015)(8). Phân tích chi tiết theo loại phẫu thuật trong nghiên cứu (gồm: phẫu thuật cắt tiền liệt tuyến, phẫu thuật sỏi thận, bàng quang) thì phẫu thuật tiết niệu hsTnT giờ thứ 2 giảm hơn so với trước xét nghiệm có thể do mức độ nặng của phẫu thuật, lượng máu bị mất. Hiện nay, chưa có

tài liệu nào công bố về giảm hsTnT ở phẫu thuật tiết niệu.

Nồng độ hs-TnT sau phẫu thuật có mối liên quan với các yếu tố nguy cơ trước phẫu thuật là tiền sử hút thuốc lá với độ tin cậy 95%, $p < 0,05$. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Peter Nagele và cộng sự (2013) (8) và PG Noordzij và cộng sự (2015)(8). Trong nghiên cứu của chúng tôi 75% người bệnh tăng hs-TnT sau phẫu thuật có liên quan ít nhất 1 yếu tố nguy cơ biến chứng tim mạch, như: hút thuốc lá.

V. KẾT LUẬN

Sau phẫu thuật ngoài tim (tiêu hóa, tiết niệu, chấn thương) theo chương trình, có sự tăng nồng độ hs-TnT ở nhóm phẫu thuật tiêu hóa và chấn thương.

Có mối liên quan giữa sự tăng nồng độ hs-TnT sau phẫu thuật với hs-TnT trước phẫu thuật và yếu tố nguy cơ tim mạch hút thuốc lá.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, và c.s.** 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *Eur Heart J.* 14 Tháng Mười 2022;43(39):3826–924.
2. **Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, Guo Y, Berger JS, Bangalore S.** Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events Associated With Noncardiac Surgery. *JAMA Cardiol.* 1 Tháng Hai 2017;2(2):181–7.
3. **Devereaux PJ, Sessler DI.** Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *N Engl J Med.* 3 Tháng Chạp 2015;373(23):2258–69.
4. **Writing Committee for the VISION Study Investigators.** Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA.* 25 Tháng Tư 2017;317(16):1642–51.
5. **Nagele P, Brown F, Gage BF, Gibson DW, Miller JP, Jaffe AS, và c.s.** High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery. *Am Heart J.* Tháng Tám 2013;166(2):325-332.e1.
6. **Kavsak PA, Walsh M, Srinathan S, Thorlacius L, Buse GL, Botto F, và c.s.** High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Clin Biochem.* Tháng Tám 2011;44(12):1021–4.
7. **Popova E, Iglesias PP, Garcia JA, Borrás MV, Costa FC, Marimón XGM, và c.s.** (2024). Rationale and design of perioperative myocardial ischemia: a protocol for troponin monitoring, prognostic thresholds, economic analysis and further insights into pathophysiology for non-cardiac surgery patients
8. **Noordzij PG, van Geffen O, Dijkstra IM, Boerma D, Meinders AJ, Rettig TCD, và c.s.** High-sensitive cardiac troponin T measurements in prediction of non-cardiac complications after major abdominal surgery†. *BJA Br J Anaesth.* 1 Tháng Sáu 2015;114(6):909–18.

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ PEPTIDE NATRIURETIC TYPE B (BNP) MÁU VỚI MỘT SỐ CHỈ SỐ CHỨC NĂNG TIM TRÊN SIÊU ÂM Ở BỆNH NHÂN SUY TIM

Phạm Thái Bình¹, Bùi Thị Ánh Dương², Nguyễn Thị Quỳnh Giang¹
Nguyễn Duy Toàn², Dương Quang Huy², Phạm Văn Trân²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Phân tích mối liên quan giữa nồng độ BNP với một số chỉ số chức năng tim trên siêu âm ở bệnh nhân suy tim (heart failure - HF) tại Bệnh viện Quân Y 103. **Đối tượng và phương pháp:** Bệnh nhân HF (n = 150) và 50 người tình nguyện khỏe mạnh được đưa vào nghiên cứu. Lấy máu tĩnh mạch lúc đói, chống đông bằng heparin định lượng nồng độ BNP. Mối liên quan giữa nồng độ BNP trong máu và chức năng tim ở bệnh nhân suy tim được phân tích bằng phân tích tương quan của Pearson. **Kết quả:** Nồng độ BNP trong máu của bệnh nhân HF cao hơn so với nhóm chứng khỏe mạnh. So với nhóm chứng, nhóm bệnh nhân HF có LAD, LVDs, LVDd, nồng độ acid uric, troponin I (TnI) và CK-MB cao hơn, nhưng LVEF, nồng độ hemoglobin (Hb) thấp hơn. **Kết luận:** Nồng độ BNP máu ở bệnh nhân suy tim có tương quan với các chỉ số chức năng tim trên siêu âm.

Từ khóa: Suy tim, chức năng tim, BNP.

¹Bệnh viện Nội tiết Trung ương

²Bệnh viện Quân Y 103

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thái Bình

SĐT: 0858301095

Email: phambinh3010@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Thị Hoa

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN BLOOD B TYPE NATRIURETIC PEPTIDE (BNP) CONCENTRATION AND SOME CARDIAC FUNCTION INDICES ON ULTRASOUND IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

Objective: Analyze the relationship between B-type natriuretic peptide (BNP) levels and cardiac function in patients with heart failure (HF) in 103 Military Hospital. **Subjects and methods:** HF patients (n = 150) and 50 healthy volunteers were included in the study. Fasting venous blood was taken and anticoagulated with heparin to quantify BNP levels. The association between blood BNP levels and cardiac function in heart failure patients was analyzed using Pearson's correlation analysis. **Results:** BNP levels in the blood of HF patients were higher than those of healthy controls. Compared with the control group, the HF patient group had higher LAD, LVDs, LVDd, uric acid, troponin I (TnI), and CK-MB levels but lower LVEF and hemoglobin (Hb). **Conclusion:** Blood BNP levels in heart failure patients correlate with cardiac function indices on ultrasound.

Keywords: Heart failure, cardiac function, BNP

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim (HF) được đặc trưng bởi rối loạn chức năng tâm thất và thay đổi sự điều hòa

thần kinh thể dịch, thường đi kèm với khó thở, phù, giảm khả năng lao động và thời gian sống sót ngắn hơn đáng kể [1]. Tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao của bệnh HF có liên quan đến các tiêu chí lâm sàng nhập viện và sau xuất viện [2]. Suy tim là một hội chứng lâm sàng có thể có các đặc điểm khác nhau tùy thuộc vào độ tuổi, giới tính, chủng tộc, phân suất tống máu thất trái (LVEF) và nguyên nhân suy tim [3]. Nguy cơ tử vong do tim mạch cao hơn gấp nhiều lần cũng như các triệu chứng trầm trọng lặp lại sau đó, đòi hỏi phải nhập viện đối với bệnh nhân suy tim có chẩn đoán được xác định lâm sàng. Ngoài khám lâm sàng, siêu âm tim là một công cụ quan trọng để chẩn đoán suy tim và nó có thể được sử dụng để phân biệt các loại suy tim khác nhau và theo dõi tiến triển của bệnh [3]. Tuy nhiên, siêu âm tim không cung cấp cái nhìn sâu sắc về các quá trình phân tử và tế bào. Dấu ấn sinh học huyết tương có khả năng cung cấp thông tin về các quá trình cụ thể dẫn đến rối loạn chức năng tim và quá trình chuyển từ suy tim còn bù sang mất bù ở bệnh nhân, vì vậy dấu ấn sinh học huyết tương có thể bổ sung giá trị tiên lượng và giúp hướng dẫn điều trị.

Peptide natriuretic type B (BNP) chủ yếu được tổng hợp và tiết ra bởi các tế bào cơ ở thất trái như một phản ứng đối với các tế bào cơ tim bị căng giãn do quá tải áp suất hoặc tăng thể tích của tâm thất [4]. Nồng độ BNP tăng cao có liên quan chặt chẽ đến mức độ nghiêm trọng của bệnh ở bệnh nhân HF. Hơn nữa, nồng độ BNP đã được báo cáo là có liên quan thuận đến mọi nguyên nhân và tỷ lệ tử vong do suy tim [5]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích mối liên quan giữa nồng

độ BNP trong máu với chức năng tim trên siêu âm ở bệnh nhân suy tim.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 150 bệnh nhân suy tim (100 nam) được điều trị tại Khoa Tim mạch, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 1 năm 2020 đến tháng 7 năm 2022 (nhóm HF) và 50 người tình nguyện (33 nam) kiểm tra sức khỏe được lựa chọn (nhóm chứng). Nhóm HF và nhóm chứng khỏe mạnh không có sự khác biệt đáng kể về thông tin chung ($p > 0,05$).

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim do Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim của Bộ Y tế, bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim (tăng áp lực tĩnh mạch cảnh và thay đổi nhịp tim). LVEF thay đổi ($< 40\%$; $40\%-49\%$; $\geq 50\%$), BNP tăng kết hợp với phì đại thất trái và/hoặc giãn nhĩ trái và/hoặc chức năng tâm trương tim bất thường; có các triệu chứng lâm sàng khó thở, hạn chế hoạt động thể chất, ho, buồn nôn và nôn; hình ảnh phổi cho thấy kết cấu phổi tăng lên, bóng mạch máu rón phổi tăng lên, có hoặc không có tràn dịch màng phổi và dày màng phổi gian tiểu thùy.

Tiêu chuẩn loại trừ: những người mắc bệnh cơ tim thể giãn, bệnh van tim và có bệnh kết hợp.

Đạo đức nghiên cứu: Đề tài được chấp thuận bởi hội đồng đạo đức bệnh viện Quân y 103 trước khi thực hiện nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Máu tĩnh mạch chống đông bằng heparin được thu thập từ bệnh nhân sau khi chẩn đoán bệnh HF và từ những người tình nguyện trong cùng thời gian. Ly tâm tách huyết tương để làm xét nghiệm. Dữ liệu lâm

sàng từ bệnh nhân mắc bệnh HF tại thời điểm nhập viện được sử dụng để phân tích tiếp theo.

Định lượng BNP theo phương pháp hóa miễn dịch phát quang sử dụng kit và máy Architect (Abbott, Hà Nội, Việt nam).

Các chỉ số nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng:

Dữ liệu lâm sàng được thu thập từ bệnh nhân HF, bao gồm giới tính, tuổi tác, chỉ số khối cơ thể (BMI), huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương

Đặc điểm về siêu âm tim:

Các thông số trên siêu âm tim: đường kính tâm nhĩ trái (LAD), đường kính tâm thu thất trái (LVDs), đường kính tâm trương thất

trái (LVDd), phân suất tống máu thất trái (LVEF)

Các chỉ số sinh hóa:

Các thông số xét nghiệm máu: natri, axit uric, troponin I (TnI), creatine kinase isoenzym-MB (CK-MB), hemoglobin (HB), creatinine (Cr), lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), triglycerid (TG), protein phản ứng C độ nhạy cao (hs-CRP).

Phân tích thống kê

Phần mềm thống kê SPSS 26.0 được sử dụng để phân tích số liệu với tiêu chuẩn kiểm định $\alpha = 0,05$. Dữ liệu đo được mô tả bằng phương pháp \pm độ lệch chuẩn (SD) và thử nghiệm t mẫu độc lập đã được sử dụng. Dữ liệu được đếm được mô tả bởi [n, (%)].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng giữa nhóm HF và nhóm chứng

Các chỉ số	Nhóm bệnh HF (n = 150)	Nhóm chứng (n = 50)	p
Giới tính [Nam, (n), %]	100 (66.6)	33 (66.0)	0.707
Tuổi (năm)	55.65 \pm 3.04	50.36 \pm 1.38	< 0.001
BMI (kg/m ²)	22.52 \pm 1.32	21.58 \pm 1.42	0.354
Huyết áp tâm thu (mmHg)	116.91 \pm 1.42	111.34 \pm 1.29	0.063
Huyết áp tâm trương (mmHg)	78.58 \pm 2.44	68.00 \pm 1.25	0.509

Nhận xét: Không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm về giới tính, BMI, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương ($p > 0,05$). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa 2 nhóm ($p < 0,05$)

Bảng 2. Một số chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng máu

Các chỉ số	Nhóm bệnh HF (n = 150)	Nhóm chứng (n = 50)	P
Hb (g/L)	120.58 \pm 2.76	128.11 \pm 2.40	< 0.001
Natri máu (mmol/L)	138.95 \pm 10.30	138.12 \pm 10.10	0.708
Axit uric (μ mol/L)	412.28 \pm 8.34	280.95 \pm 6.28	< 0.001
TnI (ng/mL)	2.73 \pm 0.26	0.24 \pm 0.05	< 0.001
CK-MB (U/L)	43.31 \pm 1.85	7.77 \pm 1.20	< 0.001
Creatinin (μ mol/L)	137.04 \pm 7.17	98.90 \pm 7.45	< 0.001
HDL (mmol/L)	1.10 \pm 0.05	1.15 \pm 0.05	0.178
TG (TG)	1.45 \pm 0.38	1.30 \pm 0.20	0.533
hs-CRP (mg/L)	9.07 \pm 1.29	3.55 \pm 0.69	< 0.001

Nhận xét: Không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm về natri máu, HDL và TG ($p > 0,05$). Tuy nhiên, có sự khác biệt đáng kể về Hb, axit uric, TnI, CK-MB, Creatinin và hs-CRP giữa các nhóm ($p < 0,05$).

3.2. Nồng độ BNP máu và các chỉ số chức năng tim

Bảng 2. Nồng độ BNP và một số thông số chức năng tim trên siêu âm

Chỉ số	Nhóm bệnh HF (n = 150)	Nhóm chứng (n = 50)	P
BNP (ng/mL)	6.7 ± 0.25	3.1 ± 0.6	< 0.001
LAD (mm)	36.9 ± 3.3	31.1 ± 2.2	< 0.001
LVDs (mm)	37.2 ± 1.9	31.27 ± 2.0	< 0.001
LVDd (mm)	52.15 ± 3.8	47.17 ± 3.35	< 0.001
LVEF (%)	54.1 ± 2.78	61.24 ± 3.21	< 0.001

Nhận xét: nồng độ BNP trong máu cũng như LAD, LVDs và LVDd ở bệnh nhân HF cao hơn ở nhóm chứng khỏe mạnh ($p < 0,05$), trong khi LVEF thấp hơn ở nhóm chứng khỏe mạnh ($p < 0,05$).

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ BNP máu và các chỉ số chức năng tim trên siêu âm ở bệnh nhân suy tim

Chỉ số	LAD		LVDs		LVDd		LVEF	
	r	p	R	p	r	P	r	p
BNP	0.485	< 0.05	0.468	< 0.05	0.475	< 0.05	-0.61	< 0.05

Nhận xét: Kết quả phân tích tương quan của Pearson cho thấy nồng độ BNP trong máu có tương quan thuận với LAD, LVDs và LVDd ($p < 0,05$) nhưng tương quan nghịch với LVEF ($0 < 0,05$).

Nghiên cứu của tác giả Di Gu [7] và cs (2023) nghiên cứu trên 183 bệnh nhân suy tim và 50 bệnh nhân khỏe mạnh không thấy có sự khác biệt giữa 2 nhóm về chỉ số giới, BMI, huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ($p > 0,05$)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh HF và nhóm chứng về các chỉ số giới tính, BMI, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương ($p > 0,05$). Khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa 2 nhóm ($p < 0,05$). Năm 2022, tác giả Yang Xiang [6] và cs nghiên cứu trên 112 bệnh nhân suy tim và 120 người khỏe mạnh thấy rằng không có sự liên quan giữa 2 nhóm nghiên cứu về các chỉ số tuổi, giới tính, BMI, huyết áp tâm thu và tâm trương ($p > 0,05$).

4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giữa 2 nhóm nghiên cứu, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về các chỉ số natri máu, HDL và TG ($p > 0,05$). Có sự khác biệt về các chỉ số Hb, axit uric, TnI, CK-MB, Creatinin và hs-CRP có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tương tự nghiên cứu của tác giả Di Gu [7], giữa 2 nhóm nghiên cứu, các chỉ số Hb, uric acid, BNP, TnI, CK-MB, Creatinin, và hs-CRP khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0.05$)

+ Chỉ số BNP và siêu âm tim

Hiện nay, việc chẩn đoán HF chủ yếu

dựa vào bệnh sử, dấu hiệu và thăm khám hình ảnh, tuy nhiên đối với những bệnh nhân HF có triệu chứng không điển hình thì các công cụ chẩn đoán trên đều có những hạn chế nhất định và điều quan trọng là phải tìm hiểu thêm các chỉ số khách quan, cụ thể hơn để đánh giá chức năng tim. Đã có báo cáo [8] rằng BNP có liên quan chặt chẽ đến sự phát triển của bệnh suy tim và được sử dụng trong chẩn đoán các bệnh tim mạch khác nhau bao gồm cả suy tim.

Nồng độ BNP là một dấu ấn sinh học quan trọng trong chẩn đoán và quản lý HF. Nghiên cứu của tác giả Yang Xiang [6] và cs trên 112 bệnh nhân HF cho thấy mức BNP tăng cao có liên quan đến chức năng tim xấu đi và tương quan mạnh mẽ với phân loại mức độ suy tim của Hiệp hội Tim mạch New York (NYHA). Ngoài ra, bệnh nhân HF cho thấy mức BNP cao hơn đáng kể so với nhóm chứng khỏe mạnh [6]. Khi suy tim xảy ra, áp lực đổ đầy và sức căng thành tim tăng lên, dẫn đến sự tăng tiết BNP trong các tế bào cơ tâm thất, từ đó làm tăng nồng độ BNP trong huyết thanh [6]. Những phát hiện này cho thấy BNP không chỉ là một dấu ấn chẩn đoán mà còn phản ánh chức năng tim và mức độ nghiêm trọng của HF, làm nó trở thành một công cụ giá trị trong thực hành lâm sàng để phân tầng rủi ro và điều trị.

+ Nồng độ BNP máu và chỉ số siêu âm tim

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ BNP khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p < 0,05$). Ngoài ra, các chỉ số siêu âm tim LAD, LVDs, LVDd, LVEF đều khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nghiên

cứ của tác giả Yang Xiang [6] có kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi, với BNP giữa nhóm bệnh HF là 231.29 ± 3.29 pg/mL và nhóm chứng là 25.83 ± 3.42 pg/mL, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Các chỉ số LVEF, LVDd cũng khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu ($p < 0,001$). Trong nghiên cứu của tác giả Di Gu [7], BNP của nhóm bệnh là 5.64 ± 0.35 ng/mL và nhóm chứng là 3.04 ± 0.50 ng/mL, khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Ngoài ra, các chỉ số siêu âm LVDd, LVEF khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm, tương tự kết quả của chúng tôi.

+ Mối liên quan giữa BNP và các chỉ số siêu âm tim

Nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ BNP trong máu có tương quan thuận với LAD, LVDs và LVDd ($P < 0,05$) nhưng tương quan nghịch với LVEF ($P < 0,05$). Tác giả Yang Xiang [6] chỉ ra nhóm HF có chỉ số BNP tăng lên khi mức độ suy tim theo NYHA tăng lên (độ I đến IV) và LVEF giảm xuống. Cùng với đó, nghiên cứu của tác giả Di Gu [7] cho thấy các chỉ số siêu âm tim LAD, LVDd, LVDs tương quan thuận với BNP ($p < 0,05$) và tương quan nghịch với LVEF ($p < 0,05$), tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của 2 tác giả đều kết luận nồng độ BNP máu có thể là chỉ báo độc lập để đánh giá suy tim.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ BNP trong máu có tương quan

với chức năng tim ở bệnh nhân HF và BNP là yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân HF.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Truby LK and Rogers JG.** Advanced heart failure: epidemiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 523536.
2. **Ziaieian B and Fonarow GC.** Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 368-378.
3. **Bui AL, Horwich TB and Fonarow GC.** Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 30-41.
4. **Cao Z, Jia Y and Zhu B.** BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 1820.
5. **Oremus M, Don-Wauchope A, McKelvie R, Santaguida PL, Hill S, Balion C, Booth R, Brown JA, Ali U, Bustamam A, Sohel N and Raina P.** BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure. *Heart Fail Rev* 2014; 19: 471-505.
6. **Gu D and Zhou J.** (2023). The relationship between peripheral blood soluble ST2, BNP levels, cardiac function, and prognosis in patients with heart failure. *American Journal of Translational Research*, 15(4), 2878.
7. **Xiang Y, Zhang Z, and Xie C** (2022). Serum Cat S, TSP-1, IL-11, BNP and sST2 diagnostic and prognostic value in chronic heart failure. *Health Med*, 28(4), 55-59.
8. **Lv HZ, Lv Y and Zhou R.** The value of combined serum HCY, sST2 and NT-proBNP tests for the diagnosis of chronic heart failure and evaluation of cardiac function. *Chinese Experimental Diagnostics* 2019; 23: 1002-1006.

MÔ TẢ NGUY CƠ BỆNH ĐỘNG MẠCH VÀNH BẰNG NỒNG ĐỘ TROPONIN I SIÊU NHẠY Ở NGƯỜI BỆNH KHÔNG CÓ TRIỆU CHỨNG TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA HOÀN MỸ MINH HẢI NĂM 2023-2024

Nguyễn Hồng Hạt¹, Lê Trung Hiếu¹,
Phan Văn Hùng¹, Nguyễn Việt Triều¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Phân loại bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy ở những người bệnh không có triệu chứng bệnh động mạch vành góp phần giảm biến cố tương lai. **Mục tiêu nghiên cứu:** 1) Mô tả nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy ở người bệnh không có triệu chứng. 2) Tương quan giữa phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy với ước tính nguy cơ 10 năm bằng thang điểm Framingham. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang 1295 người bệnh không có triệu chứng bệnh động mạch vành từ 1/2023 đến 3/2024. Đánh giá nguy cơ bệnh động mạch vành bằng xét nghiệm troponin I siêu nhạy. Sau đó, đánh giá tương quan với ước tính bằng thang điểm Framingham. **Kết quả:** phân loại thấp chiếm 63,9% trung vị 1,9 (1-2,9)pg/mL, trung bình chiếm 21,1% trung vị 6,4 (5,05-8,3) pg/mL, cao chiếm 15% trung vị 21 (13,8-37) pg/mL. Hệ số tương quan giữa nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy với ước tính bằng thang điểm Framingham: nguy cơ thấp

có $rs=0,33$ ($p=0,001$), trung bình $rs=0,28$ ($p=0,001$), cao $rs=-0,04$ ($p=0,68$). **Kết luận:** Hầu hết người bệnh không có triệu chứng có nguy cơ bệnh động mạch vành thấp tỷ lệ 63,9%. Tương quan thuận giữa 2 phương pháp là thấp với hệ số tương quan $rs=0,35$ ($p<0,05$).

Từ khóa: bệnh động mạch vành, troponin I, Framingham.

SUMMARY

DESCRIBE THE RISK OF CORONARY ARTERY DISEASE WITH HIGHT SENSITIVE TROPONIN I CONCENTRATIONS IN ASYMPTOMATIC PATIENTS AT HOAN MY MINH HAI GENERAL HOSPITAL IN 2023-2024

Background: Risk stratification of coronary artery disease using hight sensitive troponin I levels in asytmomatic patients contributes to reducing future cardiovascular events. **Objectives:** 1) Describe the risk of coronary artery disease using ultra-sensitive troponin I levels in asymptomatic patient. 2) Correlation between 2 methods of estimating risk of coronary artery disease: ultra-sensitive troponin I concentration versus Framingham score. **Materials and methods:** Cross-sectional study of 1295 asytmomatic patients of coronary artery disease from 01/2023 to 03/2024. Assess the risk of coronary artery disease using the hight sensitive troponin I test. Examine the correlation of troponin I and Framingham score in

¹Bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Minh Hải

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Hạt

SĐT: 0949643673

Email: hat.nguyen1@hoanmy.com

Ngày nhận bài: 12.6.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.6.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Phạm Văn Trân

estimating risk of coronary artery disease. **Results:** Using troponin I in risk stratification of asymptomatic patient of coronary artery disease, low risk group accounts for 63,9%, with median of 1,9 (1-2,9)pg/mL, medium risk group is 21,1% with median of 6,4 (5,05-8,3)pg/mL, high risk group is 15% with median of 21 (13,8-37)pg/mL. Correlation coefficients between the 2 methods estimating risk of coronary heart disease are $r_s=0,33$ ($p=0,001$) in low risk group; $r_s=0,28$ ($p=0,001$) in medium risk group; and $r_s=-0,04$ ($p=0,68$) in high risk group. **Conclusion:** Most asymptomatic patients have a low risk of coronary artery disease (63,9%). The positive correlation between the two methods is low with correlation coefficient $r_s=0,35$ ($p<0,05$).

Keywords: coronary artery disease, troponin I, Framingham.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đánh giá toàn diện các yếu tố nguy cơ bệnh động mạch vành, nguy cơ xảy ra các biến cố đích cho mỗi người bệnh là nguyên tắc cơ bản trong tiếp cận phân tầng và dự phòng trong bệnh động mạch vành. Mô tả và phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành là rất quan trọng vì giúp ích cho dự phòng và điều trị bệnh lý động mạch vành. Hiện nay, thế giới đã có nhiều công cụ đánh giá nguy cơ bệnh động mạch vành. Ứng dụng trong ước tính để dự phòng các biến cố bệnh động mạch vành như thang điểm Score của hội tim mạch châu Âu, CV (Cardiovascular) của hội tim mạch Hoa Kỳ [3]. Kinh điển nhất là thang điểm Framingham theo chương trình quốc gia giáo dục về cholesterol cho người lớn của Hoa Kỳ cho phép ước tính nguy cơ bệnh động mạch vành gây tử vong trong vòng 10 năm. Tuy nhiên, trước gánh nặng to lớn của bệnh lý bệnh động mạch vành, cần có các công cụ đánh giá nguy cơ mới cho phép can thiệp sớm hơn và có mục tiêu ngăn

hơn [5]. Troponin I siêu nhạy của tim là tiêu đơn vị điều hòa của phức hợp troponin kết hợp với sợi actin mỏng trong các tế bào cơ tim. Các nghiên cứu sử dụng xét nghiệm troponin I siêu nhạy để xác định nồng độ troponin I ở người không có triệu chứng bệnh động mạch vành hoặc ở người bệnh có tình trạng bệnh tim mạch ổn định, cho thấy nồng độ troponin I siêu nhạy tăng có liên quan đến bệnh lý cấu trúc tim. Bên cạnh đó, các nghiên cứu cũng chỉ ra có thể sử dụng giá trị nồng độ troponin I từ xét nghiệm troponin I siêu nhạy để phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành ở các người bệnh không có triệu chứng với các mức độ nguy cơ thấp, trung bình và cao riêng cho nam và nữ [3]. Các dự đoán này hoàn toàn khác với khoảng tham chiếu bình thường của nồng độ troponin I siêu nhạy được sử dụng để chẩn đoán bệnh động mạch vành trước đây.

Trên thế giới, nghiên cứu của tác giả Kavsak Peter A [4] và cộng sự tại viện nghiên cứu sức khỏe Canada, năm 2011, từ 2572 người bệnh có nồng độ troponin I siêu nhạy theo phân loại thấp $<6\text{pg/mL}$ là 50%, trung bình 6-10pg/mL là 28% và cao $>10\text{pg/mL}$ là 22%. Nghiên cứu Tang Olive [7] tại trường Y tế công cộng Johns Hopkins Bloomberg, Hoa Kỳ, năm 2013, từ 5876 người bệnh. Kết quả nồng độ troponin I siêu nhạy trung vị (IQR) theo phân loại thấp 2,4 (1,8-3,2)pg/mL, trung bình 6,1 (4,7-7,6)pg/mL và cao 18,9 (13,1-32,5)pg/mL. Nghiên cứu Lan Nick SR [6] và cộng sự tại Úc, năm 2019 với 1151 người bệnh không triệu chứng bệnh tim mạch tại Úc, phân loại nguy cơ bằng nồng độ troponin I siêu nhạy và ước tính nguy cơ 10 năm bằng thang điểm Framingham có hệ số tương quan là 0,305 ($p<0,05$). Các nghiên cứu đều cho thấy giá trị

phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành của nồng độ troponin I siêu nhạy trong tương lai.

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Trương Thị Giang [1] năm 2021, tại phòng khám đa khoa Hoàn Mỹ Sài Gòn, trên nhóm 99 người bệnh không có mắc bệnh đái tháo đường và tim mạch, nồng độ troponin I siêu nhạy có trung vị là 1 (1-3)pg/mL. Tuy nhiên, nghiên cứu chưa phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy. Theo công văn số 4213/BYT-TB-CT ngày 23/7/2019, Bộ Y tế đã đồng ý cho phép bổ sung mục đích sử dụng nồng độ troponin I siêu nhạy để hỗ trợ phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành ở các cá thể không biểu hiện triệu chứng bệnh động mạch vành. Cho đến nay, chúng tôi vẫn chưa ghi nhận được các báo cáo về mô tả phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy ở người bệnh không có triệu chứng tại Cà Mau. Vì thế, chúng tôi đi đến thực hiện nghiên cứu: “Mô tả nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy ở người bệnh không có triệu chứng tại Bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Minh Hải năm 2023-2024” với mục tiêu sau:

1. Mô tả nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy ở người bệnh không có triệu chứng.

2. Tương quan giữa phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy với ước tính nguy cơ 10 năm bằng thang điểm Framingham.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh đang điều trị tại khoa cấp cứu tại bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Minh Hải từ 01/01/2023 đến 25/3/2024.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: người bệnh mắc bệnh nội khoa không có triệu chứng bệnh

động mạch vành: đau thắt ngực, nặng ngực, khó thở, hạ huyết áp đang điều trị tại khoa cấp cứu >18 tuổi, gồm cả nam và nữ.

- Tiêu chuẩn loại trừ: người bệnh bị ngất, hôn mê, rối loạn tâm thần cấp. Người bệnh không mắc các bệnh kết hợp bệnh động mạch vành.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

- Cỡ mẫu: n=1295.

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện: Khoa cấp cứu lấy sinh hiệu. Bác sĩ khám bệnh và chỉ định xét nghiệm với người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu. Tiếp theo, Khoa xét nghiệm lấy máu, thực hiện xét nghiệm và trả kết quả. Bác sĩ kết hợp thăm khám lâm sàng và kết quả xét nghiệm để phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng ước tính nguy cơ 10 năm bằng thang điểm Framingham. Kết quả phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng troponin I siêu nhạy và hệ số tương quan giữa hai phương pháp là cơ sở báo cáo kết quả nghiên cứu.

- Nội dung nghiên cứu:

2.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- Người bệnh không có triệu chứng bệnh động mạch vành tham gia nghiên cứu là không: đau thắt ngực hoặc nặng ngực hoặc khó thở theo quyết định số 5332/QĐ-BYT ngày 23/12/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành tài liệu chuyên môn thực hành chẩn đoán và điều trị bệnh động mạch vành; hoặc hạ huyết áp theo hội tim mạch và huyết áp châu Âu năm 2018.

- Tỷ lệ (%) giới tính, BMI, tiền sử huyết áp cao, tiền sử đái tháo đường, tiền sử hút thuốc; giá trị trung bình±độ lệch chuẩn của tuổi, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương. Các chỉ số xét nghiệm được phân tích trên

máy Architect Ci4100 và hóa chất của hãng Abbott. Trong đó, chỉ số cholesterol toàn phần sử dụng phương pháp enzym có khoảng tham chiếu là 3,4-5,2 (mmol/L). Chỉ số HDL-cholesterol sử dụng phương pháp acceletator selective detergent có khoảng tham chiếu là 1,03-2,1 (mmol/L). Chỉ số troponin I siêu nhạy sử dụng phương pháp CMIA.

2.2.3. Mô tả nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy ở người bệnh không có triệu chứng

- Trung vị (từ phân vị) nồng độ troponin I siêu nhạy (pg/mL) theo giới tính.

- Phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy ở nam thấp <6 pg/mL, trung bình ≥6 đến ≤12 pg/mL, cao >12pg/mL. Ở nữ thấp <4pg/mL, trung bình ≥4 đến ≤10 pg/mL, cao >10pg/mL theo công văn số 4213/BYT-TB-CT ngày 23/7/2019 của Bộ Y tế, [5], [3].

2.2.4. Tương quan giữa phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy với ước tính nguy cơ 10 năm bằng thang điểm Framingham.

- Tính nguy cơ bệnh động mạch vành 10 năm bằng thang điểm Framingham năm 2008 gồm: tuổi, huyết áp tâm thu, cholesterol toàn phần, HDL-cholesterol theo giới tính. Phân

loại thấp có điểm <10%, trung bình có điểm ≥10% đến ≤20%, cao là điểm >20% theo chương trình quốc gia giáo dục về cholesterol cho người lớn Hoa Kỳ.

- Mối tương quan theo hệ số rs: từ ±0,01 đến ±0,1 quá thấp, không đáng kể; ±0,2 đến ±0,3 thấp; ±0,4 đến ±0,5 trung bình; ±0,6 đến ±0,7 cao; ±0,8 trở lên tương quan rất cao [2]; >0 tương quan thuận, <0 tương quan nghịch [2].

- Phương pháp xử lý, phân tích số liệu

Số liệu sau khi thu thập được, sử dụng phần mềm IBM SPSS Statistics 20 để phân tích số liệu. Dùng phép kiểm Chi bình phương để so sánh sự khác nhau nồng độ troponin I siêu nhạy giữa nam và nữ, có ý nghĩa thống kê khi p<0,05. Dùng phép kiểm định phi tham số spearman (rs) để kiểm định tương quan, có ý nghĩa thống kê khi p<0,05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 01/01/2023 đến 25/3/2024 có 1295 người tham gia nghiên cứu. Tuổi trung bình của người bệnh tham gia nghiên cứu là 67±14 tuổi. Số lượng nữ tham gia nghiên cứu là 888 người (68,6%) và nam là 407 người (31,4%).

Bảng 3.1: Đặc điểm tiền sử bệnh tật của đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	n	Tỷ lệ (%)
Tiền sử huyết áp cao	765	59,1%
Tiền sử đái tháo đường	323	24,9%
Tiền sử hút thuốc	5	0,4%

Nhận xét: Người bệnh có tiền sử đái tháo đường chiếm 24,9%.

Bảng 3.2: Đặc điểm sinh hiệu và hóa sinh của đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	Trung bình	Độ lệch chuẩn
BMI (Kg/m ²)	23,36	3,54
Huyết áp tâm thu (mmHg)	143	26
Huyết áp tâm trương (mmHg)	84	27
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	4,89	1,47
HDL-cholesterol (mmol/L)	1,03	0,28

Nhận xét: Nồng độ cholesterol toàn phần có kết quả trung bình là $4,89 \pm 1,47$ mmol/L trong khoảng tham chiếu.

Bảng 3.3: Nồng độ troponin I siêu nhạy

Giới tính	n	Trung vị (pg/mL)	Tứ phân vị	Nhỏ nhất-lớn nhất
Nam	407	3,4	1,8-8,1	0,1-35842,4
Nữ	888	2,9	1,4-6,08	0,1-1198,1
Tổng	1295	3,1	1,5-6,7	0,1-1198,1

Nhận xét: Nồng độ troponin I siêu nhạy có kết quả trung vị là 3,1 (1,5-6,7) pg/mL.

Bảng 3.3: Phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng troponin I siêu nhạy

Phân loại Nguy cơ	n (%)	Trung vị (pg/mL) (tứ phân vị)			P
		Chung	Nam (n=407)	Nữ (n=888)	
Thấp	827 (63,9%)	1,9 (1-2,9)	2,2 (1,3-3,5)	1,7 (0,9-2,7)	0,001
Trung bình	273 (21,1%)	6,4 (5,05-8,3)	8,3 (7,175-10,3)	5,8 (4,7-7,3)	0,001
Cao	195 (15%)	21 (13,8-37)	24,45 (16,65-76,6)	20,6 (12,95-32,45)	0,148

Nhận xét: Phân loại nguy cơ thấp có nồng độ troponin I siêu nhạy kết quả trung vị là 1,9 (1-2,9) pg/mL. Có sự khác biệt giữa nam và nữ $p < 0,05$.

Bảng 3.4: Ước tính nguy cơ bệnh động mạch vành bằng thang điểm Framingham

Phân loại nguy cơ	n(%)	Framingham (n, %)	
		Nam (n=407)	Nữ (n=888)
Thấp	528(40,8%)	99 (24,3%)	429 (48,3%)
Trung bình	468(36,1%)	183 (45%)	285 (32,1%)
Cao	299(23,1)	125 (30,7%)	174 (19,6%)

Nhận xét: Phân loại nguy cơ thấp có 528 người, chiếm tỷ lệ 40,8%.

Bảng 3.5: Tương quan giữa phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy với ước tính nguy cơ 10 năm Framingham

Phân loại nguy cơ	Hệ số tương quan (r_s)	p
Trung bình	0,28	0,001
Cao	-0,04	0,630
Tổng	0,35	0,001

Nhận xét: Phân loại nguy cơ thấp bệnh động mạch vành có hệ số tương quan giữa nồng độ troponin I siêu nhạy với Framingham cao nhất $r_s = 0,33$ ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Từ 01/01/2023 đến 25/3/2024 có 1295 người tham gia nghiên cứu. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu có tuổi trung bình là 67 ± 14 tuổi, số lượng nữ tham gia nghiên

cứu là 888 người tỷ lệ 68,6% và nam là 407 người tỷ lệ 31,4%. Đặc điểm về sinh hiệu và tiền sử bệnh tật có huyết áp tâm thu trung bình là 143 ± 26 mmHg và tiền sử đái tháo đường tỷ lệ 24,9%. Kết quả nghiên cứu giống với nghiên cứu của Kavsak Peter A [4], đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu có tuổi trung bình là 67 ± 7 tuổi, số lượng nữ tham gia nghiên cứu 23,1% và nam tỷ lệ 76,9%. Đặc điểm về sinh hiệu và tiền sử

bệnh tật có huyết áp tâm thu trung bình là 137 ± 19 mmHg và tiền sử đái tháo đường tỷ lệ 36%. Ngoài trừ, tỷ lệ nữ tham gia nghiên cứu và huyết áp tâm thu trung bình cao hơn nghiên cứu của Kavsak Peter A, sự khác nhau này có thể do khác nhau về cỡ mẫu thực hiện trong nghiên cứu.

Trong quá trình phân tích kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy nồng độ troponin I có sự phân bố không chuẩn. Nên chúng tôi sử dụng trung vị và khoảng tứ phân vị. Trong kết quả mô tả nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy ở người bệnh không có triệu chứng. Kết quả nồng độ troponin I siêu nhạy có trung vị 3,1 (1,5-6,7) pg/mL. Giống với nghiên cứu của Trương Thị Giang nồng độ troponin I siêu nhạy có trung vị 1 (1-3) pg/mL và nghiên cứu của Kavsak Peter A [4] nồng độ troponin I siêu nhạy có trung vị 6 (4-9) pg/mL. Sự giống nhau này có thể là do cả 3 nghiên cứu có đối tượng nghiên cứu giống nhau là người bệnh không có triệu chứng bệnh động mạch vành. Phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy ở người bệnh không có triệu chứng phân loại thấp chiếm 63,9% trung vị 1,9 (1-2,9) pg/mL, trung bình chiếm 21,1% trung vị 6,4 (5,05-8,3) pg/mL, cao chiếm 15% trung vị 21 (13,8-37) pg/mL. Phân loại nguy cơ thấp, trung bình có sự khác biệt giữa nam và nữ với $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu giống với nghiên cứu của Tang Olive [7] phân loại thấp chiếm 75,9% trung vị 2,4 (1,8-3,2) pg/mL, trung bình chiếm 17,7% trung vị 6,1 (4,7-7,6) pg/mL, cao chiếm 6,4% trung vị 18,9 (13,1-32,5) pg/mL. Nghiên cứu chúng tôi đã thực hiện phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng troponin I siêu nhạy cùng với ước tính nguy cơ 10 năm bằng thang điểm Framingham. Trong khi các nghiên cứu trước

đây, chủ yếu tập trung vào vai trò nồng độ troponin I siêu nhạy trong chẩn đoán, tiên lượng bệnh động mạch vành cấp. Qua kết quả nghiên cứu, nhận thấy kết quả phân loại nguy cơ thấp bằng xét nghiệm troponin I siêu nhạy tỷ lệ là 63,9%. Trong khi đó, ước lượng nguy cơ thấp bằng thang điểm Framingham tỷ lệ là 40,8%. Đánh giá nguy cơ bệnh động mạch vành có vai trò quan trọng đối với người bệnh. Nó sẽ định hướng người bệnh thực hiện các biện pháp phòng ngừa như thay đổi lối sống theo phân loại thấp hoặc cân nhắc điều trị thuốc theo phân loại cao. Phân loại nguy cơ thấp bằng nồng độ troponin I siêu nhạy tỷ lệ cao hơn có thể có lợi hơn cho người bệnh, giảm biến cố bệnh động mạch vành trong tương lai.

Trong kết quả tương quan giữa phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy với ước tính nguy cơ 10 năm Framingham. Sự tương quan phân loại thấp có $rs = 0,33$ ($p < 0,05$) tương quan thấp, phân loại trung bình $rs = 0,28$ ($p < 0,05$) tương quan thấp, phân loại cao $rs = -0,04$ ($p > 0,05$) quá thấp, không đáng kể. Nhận thấy, tương quan nguy cơ mắc bệnh giảm dần từ mức nguy cơ thấp đến nguy cơ trung bình và cao. Hệ số tương quan toàn nghiên cứu là 0,35 ($p < 0,05$) tương quan thấp, giống với nghiên cứu Lan Nick SR [6], hệ số tương quan là 0,305 ($p < 0,05$). Hệ số tương quan thấp ở kết quả phân loại thấp và trung bình và toàn nghiên cứu của 2 phương pháp trong 2 nghiên cứu có thể là do phân loại theo ước tính nguy cơ 10 năm Framingham được tính từ các yếu tố liên quan đến tuổi, huyết áp tâm thu, cholesterol toàn phần, HDL-cholesterol theo giới tính của người bệnh hiện tại từ đó tính điểm nguy cơ 10 năm. Còn phân loại bằng nồng độ troponin I siêu nhạy là một chỉ dấu sinh học của cơ tim. Việc sử dụng nồng

độ troponin I siêu nhạy để phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành ở những người không có triệu chứng là một khái niệm tương đối mới và vẫn chưa được làm sáng tỏ đầy đủ. Qua thực tế, chúng tôi thấy phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy có thể có nhiều lợi ích cho người bệnh như thời gian có thực hiện xét nghiệm nhanh, tính đơn giản chỉ với 1 chỉ số và tính kinh tế khi so với các phương pháp phân loại nguy cơ trước đây như Framingham [3]. Do đó, bác sỹ có thể xem xét phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy kết hợp với thăm khám lâm sàng để có sự nhận định phù hợp cho người bệnh của mình. Tuy nhiên, nhìn từ góc độ lâm sàng, việc áp dụng phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy cũng có thể dẫn đến rủi ro cho người bệnh vì đây là một phương pháp mới, vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ [8]. Điều này cũng giống với nhận định trong nghiên cứu Farmakis Dimitrios [7], việc sử dụng troponin I siêu nhạy để phân loại nguy cơ bệnh động mạch trong dân số nói chung có thể gặp khó khăn do sự thay đổi nồng độ tương đối nhỏ, giúp xác định các loại nguy cơ khác nhau trong phạm vi bình thường, có thể thay đổi tùy theo độ chính xác của xét nghiệm. Troponin I siêu nhạy có thể tăng thêm do tập thể dục hoặc các bệnh lý ngoài tim. Vì thế, khuyến nghị là tránh xét nghiệm troponin I siêu nhạy sau khi tập thể dục hoặc trong khi bị bệnh.

V. KẾT LUẬN

Hầu hết người bệnh không có triệu chứng có nguy cơ bệnh động mạch vành thấp tỷ lệ 63,9%. Tương quan thuận giữa phân loại nguy cơ bệnh động mạch vành bằng nồng độ troponin I siêu nhạy với ước tính nguy cơ 10

năm Framingham là thấp với hệ số tương quan $rs=0,35$ ($p<0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Giang Trương Thị, Dương Đỗ Ánh, Niêm Lâm Vĩnh**, Khảo sát nồng độ troponin I siêu nhạy trên bệnh nhân đái tháo đường type 2, Tạp chí Y học Việt Nam, 2022, tr. 377-384.
2. **Y học thực chứng: Nguyễn Văn Tuấn**, nhà xuất bản tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh, 2008, tr. 179-197.
3. **Farmakis Dimitrios, Christian Mueller, Fred S Apple**, High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population, European Heart Journal, 2020, pp. 4050-4056.
4. **Kavsak Peter A, et al**, High-Sensitivity Cardiac troponin I Measurement for Risk Stratification in a Stable High-Risk Population, Clinical Chemistry, 2011, pp. 1146-1153.
5. **Lam Carolyn SP, et al**, High-sensitivity troponin I for cardiovascular risk stratification in the general asymptomatic population: Perspectives from Asia-Pacific, International Journal of Cardiology, 2019, pp. 93-98.
6. **Lan Nick SR, et al**, High sensitivity cardiac troponin I improves cardiovascular risk prediction in older men: HIMS (the health in men study), Journal of the American Heart Association, 2019, pp. 011818.
7. **Tang Olive, et al**, High sensitivity cardiac troponin I for risk stratification in older adults", Journal of the American Geriatrics Society, 2021, pp. 986-994.
8. **Zeller Tanja, et al**, High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort, European heart journal, 2014, pp. 271-281.

ÁP DỤNG MỘT SỐ CÔNG THỨC TÍNH TOÁN LDL-CHOLESTEROL TRONG THỰC HÀNH

Phan Thị Thu Thùy¹, Hoàng Thu Hà², Lê Thị Hội¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: LDL-Cholesterol thường được chỉ định để chẩn đoán và theo dõi điều trị rối loạn lipid máu, ước tính nguy cơ bị bệnh tim mạch. Có thể định lượng LDL-C hoặc tính toán. Chúng tôi lựa chọn một số công thức đã được thực hiện ở các nước trong khu vực để nghiên cứu áp dụng. **Mục tiêu nghiên cứu:** So sánh kết quả xét nghiệm LDL-C bằng phương pháp định lượng và tính toán theo 10 công thức. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả bộ xét nghiệm lipid cơ bản của bệnh nhân Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn Hà Nội. LDL-C được tính toán theo 10 công thức và so sánh với định lượng trực tiếp, tìm tương quan, sự khác biệt và sự phù hợp khi lipid bình thường và bất thường. **Kết quả:** 7071 bệnh nhân, tuổi trung bình $64,55 \pm 12,84$ trong đó nhóm 60-70 tuổi chiếm 38,3%, trên 70 tuổi là 33,5%, nữ chiếm 59,1%. 10 công thức tính LDL-C đều có tương quan chặt chẽ với LDL-C định lượng. So sánh với LDL-C định lượng, trong toàn bộ mẫu thì công thức Martin/Hopkins có khác biệt 5,18%, trong mức cho phép theo EFLM 2024. Các công

thức Friedewald, Martin/Hopkins, Sampson, Chen, DeLong, Puavilai có khác biệt trong mức cho phép khi Triglycerid $< 1,7$ mmol/L trong đó Friedewald có khác biệt nhỏ nhất (4,62%). Trong khoảng Triglycerid $1,7 - 4,5$ mmol/L, các công thức Martin/Hopkins, Sampson, Chen, DeLong, Cordova có khác biệt trong mức cho phép trong đó Martin/Hopkins có khác biệt nhỏ nhất (3,88%). Khi Triglycerid $> 4,5$ mmol/L chỉ công thức Cordova có khác biệt chấp nhận được (2,14%). Tỷ lệ phân loại đúng phân nhóm LDL-C theo mục tiêu điều trị tính theo công thức Friedewald, Martin/Hopkins, Sampson, Chen, DeLong, Puavilai, Cordova đạt mức khá cao ở nồng độ TG $< 2,3$ mmol/L (69,4% đến 100%) và giảm mạnh ở nhóm TG $> 2,3$ mmol/L và LDL-C $< 1,4$ mmol/L. Với TG cao $> 4,5$ mmol/L công thức Cordova cho phân loại phù hợp nhất ở mức LDL-C ≥ 3 mmol/L. **Kết luận:** Có thể sử dụng các công thức Friedewald, Martin/Hopkins, Sampson, Chen, DeLong, Puavilai để tính LDL-C. Friedewald là công thức tốt nhất khi Triglycerid $< 1,7$ mmol/L, Martin/Hopkins tốt nhất khi Triglycerid trong khoảng $1,7 - 4,5$ mmol/L và Cordova là công thức sử dụng được khi Triglycerid $> 4,5$ mmol/L

Từ khóa: LDL-C, công thức tính LDL-C, rối loạn lipid máu.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm Xét nghiệm Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thu Hà

SĐT: 0904167237

Email: hahoasinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Phạm Văn Trân

SUMMARY

APPLICATION OF DIFFERENT EQUATIONS FOR LDL-CHOLESTEROL CALCULATION IN CLINICAL

Background: LDL-Cholesterol is commonly

prescribed for the diagnosis and monitoring of dyslipidemia and for estimating the risk of cardiovascular disease. LDL-C can be quantified directly or calculated. Equations that have been implemented in regional countries were studied their application in practice. **Objective:** To compare the results of LDL-C obtained by direct quantification and calculated using 10 different equations. **Subjects and Methods:** This descriptive study involved the basic lipid profile of patients at Saint Paul Hospital (Hanoi). LDL-C was calculated using 10 equations and compared to direct quantification to assess correlations, differences, and concordance in normal and abnormal lipid levels. **Results:** The study included 7,071 patients with an average age of 64.55 ± 12.84 years. Among them, 38.3% were aged 60-70 years, 33.5% were over 70 years old, and 59.1% were female. All 10 LDL-C equations showed a strong correlation with directly quantified LDL-C. Compared to direct quantification, in total, the Martin/Hopkins equation had bias of 5.18%, within the acceptable range according to EFLM 2024. The Friedewald, Martin/Hopkins, Sampson, Chen, DeLong, and Puavilai equations showed differences within the acceptable range when Triglycerides were < 1.7 mmol/L, and the Friedewald had the smallest bias (4.62%). For Triglyceride levels range of 1.7–4.5 mmol/L, the Martin/Hopkins, Sampson, Chen, DeLong, and Cordova equations had differences within the acceptable range, the Martin/Hopkins had the smallest bias (3.88%). When Triglycerides > 4.5 mmol/L, only the Cordova equation had an acceptable difference (2.14%). The correct classification ratio for LDL-C target treatment groups, calculated by the Friedewald, Martin/Hopkins, Sampson, Chen, DeLong, Puavilai, and Cordova equations, were relatively high at TG levels < 2.3 mmol/L (ranging from

69.4% to 100%) but decreased significantly when TG > 2.3 mmol/L and LDL-C < 1.4 mmol/L. With high TG > 4.5 mmol/L, the Cordova equation provided the most accurate classification at LDL-C levels ≥ 3 mmol/L. **Conclusion:** The Friedewald, Martin/Hopkins, Sampson, Chen, DeLong, and Puavilai equations can be used for calculating LDL-C. Friedewald is the best equation when Triglycerides < 1.7 mmol/L, Martin/Hopkins is optimal for Triglycerides between 1.7–4.5 mmol/L, and Cordova is applicable when Triglycerides > 4.5 mmol/L.

Keywords: LDL-C, LDL-C equation, dyslipidemia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

LDL-Cholesterol (low density lipoprotein cholesterol, viết tắt LDL-C) là xét nghiệm thường xuyên được chỉ định để chẩn đoán rối loạn lipid máu, thiết lập mục tiêu và theo dõi điều trị cũng như ước tính nguy cơ bị bệnh tim mạch - một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên thế giới¹. Có thể xác định nồng độ LDL-C bằng phương pháp định lượng trực tiếp và gián tiếp tính toán theo công thức từ các thành phần lipid như Cholesterol toàn phần (Total Cholesterol - TC), Triglycerid (TG) và Cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (high density lipoprotein cholesterol - HDL-C). Việc định lượng trực tiếp không phải lúc nào cũng thực hiện được do vấn đề về kỹ thuật và nguồn lực, trong khi tính toán gián tiếp lại thuận tiện, rút ngắn được thời gian và giảm thiểu chi phí khám chữa bệnh. Năm 1972, Friedewald là người đầu tiên đưa ra công thức tính LDL-C, đến nay vẫn đang được sử dụng phổ biến nhưng vẫn có hạn chế. Nhiều công thức tính toán LDL-C được phát triển tuy nhiên mỗi công thức chỉ áp dụng được

trong một số trường hợp nhất định và chưa có công thức nào được cho là tối ưu². Chúng tôi lựa chọn một số công thức đã được thực hiện ở các nước trong khu vực để nghiên cứu áp dụng trong thực hành.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, đến khám và điều trị tại bệnh viện đa khoa Xanh Pôn có chỉ định xét nghiệm lipid máu.

Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân có đầy đủ bộ xét nghiệm TG, TC, HDL-C, LDL-C trong thời gian tháng 6 đến tháng 8 năm 2023.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân không phải là người Việt,
- Hồ sơ bệnh án không cung cấp đầy đủ thông tin các biến nghiên cứu cần thu thập

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 6 năm 2023 đến tháng 6 năm 2024

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn.

Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu mô tả.
- Cỡ mẫu: chọn mẫu toàn bộ, 7071 trường hợp đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn
- Nội dung: bệnh nhân có chỉ định xét nghiệm lipid máu được nhịn ăn 8 đến 12 tiếng và lấy máu theo qui trình tại Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn. Xét nghiệm TG, TC, HDL-C, LDL-C được thực hiện trên máy Beckman Counter tại Trung tâm Xét nghiệm Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn. Các xét

nghiệm được thực hiện xác nhận phương pháp, nội kiểm, ngoại kiểm định kỳ theo quy trình đảm bảo chất lượng.

Thu thập số liệu lưu trữ trong bệnh án và phần mềm quản lý xét nghiệm.

Tính toán LDL-C theo 10 công thức (bảng 1). Đánh giá tương quan, sự khác biệt trung bình giữa kết quả định lượng và tính toán và so sánh với sai số tổng cho phép (Total Error Allowable – TEa). Tại các mức nồng độ quyết định điều trị của LDL-C, đánh giá tỷ lệ phân loại phù hợp LDL-C của các công thức tính so với định lượng theo nồng độ TG. TEa của xét nghiệm LDL-C lấy theo tiêu chuẩn 2024 của Hội Y học Xét nghiệm và Hoá sinh lâm sàng Châu Âu (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine -EFLM). Các mức nồng độ LDL-C mục tiêu trong điều trị bệnh tim mạch được đánh giá theo nguy cơ và theo đồng thuận của Hội Xơ vữa mạch Châu Âu (European Atherosclerosis Society -EAS) và Hội Y học Xét nghiệm và Hoá sinh lâm sàng Châu Âu EFLM³.

Xử lý số liệu: Phân tích tương quan giữa phương pháp LDL-C định lượng trực tiếp và tính toán theo các công thức, tính hệ số tương quan r theo Pearson. Đánh giá sự khác biệt giữa LDL-C định lượng trực tiếp và tính toán theo công thức bằng biểu đồ Bland Altman. Sử dụng phần mềm phân tích SPSS 20.0 và MedCalc 20.1.4 để phân tích thống kê.

Bảng 1: Công thức tính LDL-C

STT	Tên	Công thức
1	Friedewald (F) (1972)	$LDL-C_F = TC - (HDL-C) - TG/2,2$ (mmol/L)
2	DeLong (DL) (1986)	$LDL-C_{DL} = TC - (HDL-C + 0.16 \times TG)$ (mg/dL)
3	Hattori (H) (1998)	$LDL-C_H = 0.94 \times TC - 0.94 \times HDL-C - 0.19 \times TG$ (mg/dL)
4	Anandaraja (A) (2005)	$LDL-C_A = 0.9 \times TC - 0.9 \times TG/5 - 28$ (mg/dL)

5	Puavilai (P) (2009)	$LDL-C_P = TC - HDL-C - TG/6$ (mg/dL)
6	Chen (C) (2010)	$LDL-C_C = 0.9 \times (TC - HDL-C) - 0.1 \times TG$ (mg/dL)
7	Vujovic (V) (2010)	$LDL-C_V = TC - HDL-C - TG/3$ (mmol/L)
8	de Cordova (DC) (2013)	$LDL-C_{DC} = \frac{3}{4} (TC - HDL-C)$ (mmol/L)
9	Martin/Hopkins (M)(2013)	$LDL-C_M = TC - HDL-C - (TG/\text{novel factor})$ (mg/dL)
10	Sampson (S) (2020)	$LDL-C_S = \frac{TC}{0.948} - \frac{HDL-C}{0.971} - \left(\frac{TG}{8.56} + \frac{TG \times non-HDL-C}{2140} - \frac{TG^2}{16100} \right) - 9.44$ (mg/dL)

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Tuổi (năm)	n (%)	Các chỉ số lipid máu	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	Thấp nhất – Cao nhất
<40	340 (4,8)	TC (mmol/L)	5,02 ± 1,16	1,70 - 12,00
40 – 49	624 (8,8)	TG (mmol/L)	1,91 ± 1,26	0,39 - 11,11
50 – 59	1030 (14,6)	HDL-C (mmol/L)	1,34 ± 0,41	0,20 - 4,42
60 – 70	2709 (38,3)	LDL-C (mmol/L)	3,25 ± 0,92	0,59 - 8,44
>70	2368 (33,5)			

Nhận xét: Từ tháng 6 đến tháng 8 năm 2023 có 7071 trường hợp. Tuổi trung bình 64,55±12,84, độ tuổi gặp nhiều nhất là 60 -70 tuổi (38,3%) và >70 tuổi (33,5%). Nữ giới chiếm tỷ lệ 59,1% nam giới là 40,9%.

Tương quan giữa LDL-C định lượng và tính theo các công thức

Bảng 3. Tương quan giữa LDL-C định lượng và LDL-C tính toán

Công thức	TG < 1,7 mmol/L (n=3990)		TG 1,7-4,5 mmol/L (n=2765)		TG > 4,5 mmol/L (n=316)		Toàn bộ mẫu (n=7071)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Friedewald	0,956	<0,0001	0,931	<0,0001	0,894	<0,0001	0,884	<0,0001
Martin/Hopkins	0,913	<0,0001	0,953	<0,0001	0,957	<0,0001	0,923	<0,0001
Sampson	0,954	<0,0001	0,960	<0,0001	0,964	<0,0001	0,950	<0,0001
Chen	0,920	<0,0001	0,957	<0,0001	0,976	<0,0001	0,934	<0,0001
DeLong	0,919	<0,0001	0,949	<0,0001	0,960	<0,0001	0,916	<0,0001
Puavilai	0,919	<0,0001	0,947	<0,0001	0,957	<0,0001	0,913	<0,0001
Hattori	0,923	<0,0001	0,940	<0,0001	0,934	<0,0001	0,898	<0,0001
Anandaraja	0,920	<0,0001	0,959	<0,0001	0,976	<0,0001	0,935	<0,0001
Cordova	0,920	<0,0001	0,957	<0,0001	0,881	<0,0001	0,913	<0,0001
Vujovic	0,923	<0,0001	0,947	<0,0001	0,958	<0,0001	0,916	<0,0001

Nhận xét: Kết quả LDL-C tính theo các công thức đều có tương quan chặt chẽ với LDL-C định lượng (p< 0,0001).

So sánh sự khác biệt giữa LDL-C định lượng và tính toán theo các công thức

Bảng 4. Sự khác biệt trung bình giữa LDL-C định lượng và tính toán theo các công thức

Công thức	TG < 1,7 mmol/L (n=3990)		TG 1,7-4,5 mmol/L (n=2765)		TG >4,5 mmol/L (n=316)		Toàn bộ mẫu (n=7071)	
	(%)	(mmol/L)	(%)	(mmol/L)	(%)	(mmol/L)	(%)	(mmol/L)
Friedewald	4,62	0,09	14,91	0,36	46,01	1,12	10,31	0,24
Martin/Hopkins	4,73	0,13	3,88	0,12	17,31	0,52	5,18	0,15
Sampson	5,02	0,14	7,49	0,20	20,69	0,58	6,66	0,19
Chen	11,28	0,29	9,36	0,26	20,87	0,62	10,86	0,29
DeLong	8,03	0,20	11,58	0,29	38,07	0,98	10,73	0,27
Puavilai	8,57	0,21	12,69	0,32	41,38	1,05	11,61	0,29
Hattori	12,42	0,32	20,38	0,52	63,03	1,48	17,70	0,45
Anandaraja	13,36	0,37	11,85	0,34	20,91	0,60	13,16	0,37
Cordova	21,05	0,60	11,12	0,36	2,14	0,07	16,34	0,48
Vujovic	12,42	0,25	13,59	0,36	37,77	1,05	12,68	0,33

Nhận xét: Sự khác biệt trung bình giữa LDL-C định lượng so với tính toán có sự khác nhau theo các công thức và theo nồng độ TG. Trên toàn bộ mẫu thì công thức F, M, S, C, DL, P có khác biệt nhỏ hơn sai số tổng cho phép TEa (11,8% theo EFLM 2024); công thức M có khác biệt nhỏ hơn độ chệch bias cho phép (5,4% theo EFLM 2024). Trong các mẫu TG < 1,7 mmol/L thì công thức F, M, S, C, DL, P so với định lượng có khác biệt nhỏ hơn TEa; công thức F, M, S có khác biệt nhỏ bias cho phép. Trong khoảng

TG 1,7 – 4,5 mmol/L thì công thức M, S, C, DL, DC so với định lượng có khác biệt nhỏ hơn TEa; công thức M có khác biệt nhỏ bias cho phép. Với TG > 4,5 mmol/L thì công thức DC so với định lượng có khác biệt nhỏ hơn TEa và bias cho phép.

Các công thức H, A, V có khác biệt trung bình lớn hơn TEa trong tất cả các mẫu.

Sự phù hợp giữa LDL-C định lượng và tính toán khi phân nhóm theo nồng độ TG và LDL-C

Bảng 5. Sự phù hợp (%) giữa định lượng và tính toán khi phân nhóm theo LDL-C và TG

TG (mmol/L)	Công thức	Nhóm nồng độ LDL-C (mmol/L)				
		<1,4 (n=67)	<1,8 (n=244)	<2,6 (n=1046)	<3,0 (n=1661)	≥3,0 (n=2329)
< 1,7	Friedewald	76,1	75,0	82,2	84,2	82,7
	Martin/Hopkins	80,6	88,1	94,6	95,4	86,3
	Sampson	89,6	95,1	95,9	96,7	85,0
	Chen	100	98,0	98,8	99,0	76,0
	DeLong	98,5	95,9	96,7	97,0	82,1
	Puavilai	98,5	96,3	97,3	97,4	81,8

1,7 – 2,2		(n=14)	(n=68)	(n=268)	(n=475)	(n=900)
	Friedewald	78,6	91,2	89,2	85,7	79,3
	Martin/Hopkins	74,3	94,1	92,2	90,9	91,2
	Sampson	85,7	94,1	94,0	93,5	87,6
	Chen	85,7	94,1	94,8	94,5	82,7
	DeLong	85,7	95,6	94,8	93,3	84,1
	Puavilai	85,7	98,5	95,5	94,1	82,8
	Cordova	78,6	94,1	96,6	97,9	69,4
2,3 – 4,5		(n=8)	(n=36)	(n=257)	(n=437)	(n=953)
	Friedewald	50,0	86,1	91,4	93,8	67,6
	Martin/Hopkins	37,5	80,6	93,4	95,4	84,5
	Sampson	37,5	88,9	94,6	96,6	80,0
	Chen	37,5	88,9	94,9	96,8	79,0
	DeLong	62,5	91,7	94,9	98,4	73,3
	Puavilai	75,0	91,7	95,3	99,1	72,1
	Cordova	25,0	80,6	93,4	96,4	79,5
> 4,5		(n=0)	(n=0)	(n=33)	(n=77)	(n=239)
	Cordova	-	-	63,6	79,2	98,3

Nhận xét: Tỷ lệ phân loại đúng phân nhóm LDL-C theo mục tiêu điều trị khi tính theo công thức đạt mức khá cao ở nồng độ TG < 2,3 mmol/L (69,4% đến 100%). Tỷ lệ này giảm mạnh ở nhóm TG > 2,3 mmol/L và LDL-C < 1,4 mmol/L. Với TG cao > 4,5 mmol/L công thức DC cho phân loại phù hợp nhất ở nồng độ LDL-C \geq 3 mmol/L.

IV. BÀN LUẬN

Trong số nhiều công thức tính LDL-C, chúng tôi so sánh 10 công thức được đánh giá tốt và sử dụng trên thế giới và các nước trong khu vực như Trung Quốc, Hàn Quốc, Thái Lan, Nhật, Ấn độ, thực hiện trên 7071 bệnh nhân có độ tuổi trung bình $64,55 \pm 12,84$, nữ giới chiếm tỷ lệ 59,1%.

Kết quả tính toán LDL-C bằng 10 công thức có tương quan chặt chẽ so với định lượng trực tiếp. Tuy nhiên sự khác biệt giữa LDL-C định lượng so với tính toán có sự khác nhau theo các công thức và theo nồng

độ TG. Sự khác biệt giữa tính toán và định lượng có thể chấp nhận được nếu nhỏ hơn TEa của phương pháp đo. Trong nghiên cứu này giá trị TEa đối với LDL-C là 11,8% theo tiêu chuẩn mới nhất của Hội Y học Xét nghiệm và Hoá sinh lâm sàng Châu Âu (EFLM 2024). TEa bao gồm độ chụm và độ đúng (chệch) bias, giá trị bias mong muốn đối với LDL-C là 5,4%. Trong nghiên cứu của chúng tôi 3 công thức H, A, V có khác biệt lớn hơn TEa trong tất cả các mẫu. Trên toàn bộ mẫu thì các công thức F, M, S, C, DL, P có khác biệt nhỏ hơn TEa. Công thức M có khác biệt nhỏ nhất (5,18%) và nhỏ hơn bias cho phép, tiếp theo là công thức S (6,66%) và F (10,31%). Phân tích trong từng khoảng nồng độ TG chúng tôi thấy ở những mẫu TG < 1,7 mmol/L thì 6 công thức trên vẫn có khác biệt nhỏ hơn TEa, trong đó công thức F, M, S có khác biệt nhỏ bias cho phép và F có khác biệt nhỏ nhất (4,62%). Với nồng độ TG 1,7 – 4,5 mmol/L ngoài M, S, S,

C, DL còn có thêm Cordova có kết quả < TEa và Friedewald không đạt, Martin/Hopkins có khác biệt nhỏ nhất và nhỏ hơn bias cho phép (3,88%). Khi TG tăng > 4,5 mmol/L còn duy nhất công thức Cordova có kết quả nhỏ hơn bias và TEa (2,14%).

Đánh giá sự phù hợp, khi phân nhóm LDL-C theo mục tiêu điều trị bệnh tim mạch (EAS/EFLM 2018) chúng tôi thấy tỷ lệ đúng đạt từ 69,4% đến 100%. Tỷ lệ đúng giảm mạnh ở nhóm TG >2,3 mmol/L và LDL-C < 1,4 mmol/L tuy nhiên nhóm này chỉ gồm 8 ca do đó cần tìm hiểu thêm.

Kết quả của chúng tôi tương tự như nhiều nghiên cứu khác. Tác giả Samuel (2023) phân tích 23 công thức tính LDL-C trên 5.051.467 bệnh nhân gồm nhiều lứa tuổi và tình trạng bệnh đã ghi nhận công thức M phân loại LDL-C chính xác nhất, tiếp theo là S, C, P, DL và F². Nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2022 trên 30.349 bệnh nhân, Shi và cộng sự cho kết quả tương tự khi so sánh công thức M cho kết quả chính xác hơn S và F⁴. Nghiên cứu tại Hàn Quốc năm 2020, Ki-Chul Sung nhận thấy sử dụng công thức F để tính LDL-C cho kết quả không chính xác ở nồng độ LDL-C thấp hoặc TG cao.⁵

Friedewald lần đầu tiên đưa ra công thức tính LDL-C năm 1972 và vẫn đang được đa số phòng xét nghiệm sử dụng. Công thức LDLC = TC – HDLC – VLDL cholesterol (VLDLC), trong đó VLDLC được tính bằng TG/2,2 (mmol/L) hoặc TG/5 (mg/dL). Công thức F có yếu điểm là bao gồm cả cholesterol trong IDL và Lp(a) và giả thiết rằng tỷ lệ VLDL TG/cholesterol là hằng định, thiếu chylomicrons và phần lipoproteins dư thừa. Tỷ lệ TG/cholesterol ở những trường hợp TG giàu VLDL và chylomicrons sẽ tăng trong trường hợp tăng TG máu nên công thức không ước tính đúng VLDLC và do đó

không ước tính đúng LDLC. Độ không chính xác tăng lên khi nồng độ TG từ 2,3–4,5 mmol/L, và không đúng khi nồng độ TG >4.5 mmol/L và trong một số ca bệnh hiếm rối loạn lipoprotein máu type III trong đó có loại cholesterol-giàu β -VLDL tồn dư và VLDLC sẽ bị ước tính giảm do đó LDLC sẽ bị ước tính tăng. Công thức M, S sử dụng hệ số điều chỉnh đối với tỷ lệ TG/VLDL-C do đó khắc phục được nhược điểm này và có thể áp dụng tốt hơn F khi nồng độ TG tăng lên. Công thức M gần đây được nhiều Hội nghề nghiệp ở châu Âu, Mỹ như EFLM, EAS, ACC và AHA khuyến cáo sử dụng khi LDL-C < 1,8 mmol/L và TG > 1,7 mmol/L⁶

TG cao > 4,5 mmol/L luôn là thử thách cho việc định lượng LDL-C, hầu hết các công thức đều không sử dụng được, ngoại trừ công thức Cordova có khác biệt 2,14% nhỏ hơn bias và TEa trong nghiên cứu của chúng tôi. Có thể do trong công thức Cordova không sử dụng đến TG chỉ sử dụng TC và HDL-C nên không bị ảnh hưởng khi TG cao. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Nguyễn Minh Hà (2018)⁷ và nghiên cứu của Tomo S. (2022)⁸. Tuy nhiên các nghiên cứu minh chứng cho vấn đề này còn ít.

Mặc dù khả năng phân nhóm ở các ngưỡng điều trị LDL-C của các công thức trong nghiên cứu của chúng tôi khá là cao (69,4% đến 100%) nhưng như vậy vẫn có trường hợp bị ước tính thấp hơn hoặc cao hơn định lượng và có thể ảnh hưởng đến quyết định của bác sỹ.

LDL-C là mục tiêu quan trọng trong theo dõi đáp ứng điều trị rối loạn lipid máu, có thể định lượng trực tiếp hoặc tính bằng nhiều công thức khác nhau, nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả. Vì vậy việc theo dõi những bệnh nhân đang điều trị rối loạn lipid

tốt nhất nên sử dụng cùng một phương pháp và cùng một phòng xét nghiệm để giảm thiểu ảnh hưởng. Khi kết quả của bệnh nhân gần với ngưỡng quyết định điều trị thì tốt nhất nên làm lại xét nghiệm với cùng phương pháp để khẳng định.

V. KẾT LUẬN

Có thể sử dụng các công thức Friedewald, Martin/Hopkins, Sampson, Chen, DeLong, Puavilai để tính LDL-C. Friedewald là sử dụng tốt nhất khi Triglycerid < 1,7 mmol/L, Martin/Hopkins tốt nhất khi Triglycerid trong khoảng 1,7- 4,5 mmol/L và Cordova là công thức sử dụng được khi Triglycerid > 4,5 mmol/L.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk** 2019. *Atherosclerosis*. 2019 Nov;290:140-205
2. **Samuel, C. et al.** Accuracy of 23 Equations for Estimating LDL Cholesterol in a Clinical Laboratory Database of 5,051,467 Patients. *Global Heart* 18, 36 (2023).
3. **Langlois MR, European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative.** Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clin Chem*. 2018 Jul;64(7):1006-1033.
4. **Shi B,** Comparison of Estimated LDL Cholesterol Equations with Direct Measurement in Patients with Angiographically Confirmed Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Oct 7;9(10):342.
5. **Sung KC,** Comparison of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentrations by Direct Measurement and by Friedewald Calculation. *Am J Cardiol*. 2020 Mar 15;125(6):866-873.
6. **AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines** 2018. *Circulation*. 2023 Aug 15;148(7)
7. **Nguyễn Minh Hà, Nguyễn Ngọc Tâm.** Tương quan và tương hợp nồng độ LDL-C định lượng trực tiếp và ước tính bằng công thức de Corova, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 344-352 (2018); 22, 4; 345-353
8. **Tomo, S., Sankanagoudar, S. & Sharma, P.** Cordova Formula for Low-Density Lipoprotein-Cholesterol Estimation: Not Only the Simplest of All But Also Superior to Other Formulae at a Higher Range of Triglyceride. *Anatol J Cardiol* 26, 520–524 (2022).

SO SÁNH XÉT NGHIỆM LIPID MÁU KHI NHỊN ĂN VÀ KHÔNG NHỊN ĂN Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH

Nguyễn Hồng Thương¹, Hoàng Thu Hà², Lê Thị Hội³

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Xét nghiệm định lượng lipid thường được đo trong máu lấy sau khi nhịn ăn ít nhất 8 giờ. Tuy nhiên, truyền thống sử dụng lipid khi nhịn ăn hiện đang thay đổi ở nhiều nơi trên thế giới. Xét nghiệm lipid mẫu không nhịn ăn được một số hiệp hội, tài liệu hướng dẫn chấp thuận. **Mục tiêu nghiên cứu:** Tìm hiểu sự khác biệt về xét nghiệm lipid khi lấy mẫu nhịn ăn so với không nhịn ăn. **Đối tượng và phương pháp:** 57 người tình nguyện từ 18 đến 80 tuổi được lấy mẫu khi nhịn ăn và không nhịn ăn làm xét nghiệm Cholesterol toàn phần (TC), HDL-Cholesterol (HDL-C) và Triglyceride (TG) thực hiện trên máy sinh hóa tự động Cobas C501. So sánh tương quan và đánh giá sự khác biệt kết quả của các xét nghiệm theo hướng dẫn CLSI-EP09. **Kết quả:** Xét nghiệm TC, HDL-C và TG trong mẫu nhịn ăn và không nhịn ăn có mối tương quan chặt chẽ. Hệ số tương quan Person của TC $r=0,959$ 95%CI (0,931 – 0,976); của HDL-C $r=0,949$ 95%CI (0,915- 0,969); của TG $r=0,802$ 95%CI (0,686 – 0,879), $p<0.0001$. Xét nghiệm TC nhịn ăn và không nhịn ăn có khác biệt giữa

hai phương pháp trung bình là 0,57%, tính theo đơn vị là 0,03 mmol/L (95% CI -0,049 đến 0,11), nhỏ hơn TEa của xét nghiệm. Tương tự, HDL-C có khác biệt giữa hai phương pháp trung bình là 2,33%, tính theo đơn vị là 0,03 mmol/L (95% CI -0,0029 đến 0,0534), nhỏ hơn TEa của xét nghiệm. Trong khi đó TG có khác biệt giữa hai phương pháp trung bình là 23,8%, tính theo đơn vị là -0,62 mmol/L (95% CI -0,89 đến 0,35), lớn hơn TEa và biến thiên cá thể của xét nghiệm, mức độ khác biệt có xu hướng tăng khi nồng độ TG tăng. **Kết luận:** Các chỉ số TC và HDL-C khi lấy mẫu không nhịn ăn so với lấy mẫu nhịn ăn gần như không thay đổi, sai số trung bình lần lượt là 0,57% và 2,33%. Xét nghiệm TG mẫu không nhịn ăn so với mẫu nhịn ăn có khác nhau, sai số trung bình 23,8%.

Từ khóa: lipid nhịn ăn, lipid không nhịn ăn

SUMMARY

COMPARISON OF FASTING VERSUS NON-FASTING LIPID PROFILES IN ADULT

Background: The lipid profile is conventionally measured in the blood collected after fasting for at least 8 hours. However, the tradition of using fasting lipid profiles is currently changing many places in the world. Nonfasting lipid profiles being endorsed by several societies, guidelines. We evaluate how non-fasting lipid profiles vary between fasting in this study. **Subjects and methods:** 57 volunteers from 18 to 80 years old participated in this study. For the lipid profile, blood samples were drawn fasting and again in a nonfasting state. Total

¹Phòng Xét nghiệm Medlatec Hải Phòng

²Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

³Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thu Hà

SĐT: 0904167237

Email: hahoasinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Gia Bình

Cholesterol (TC), HDL-Cholesterol (HDL-C) and Triglyceride (TG) were performed using the Cobas C501 Chemistry System. We assessed the correlation and differences in results of tests according to CLSI-EP09 guidelines. **Results:** Fasting and non-fasting results of TC, HDL-C and TG were strongly correlated. Pearson correlation coefficient of TC was $r=0.959$ 95% CI (0.931 – 0.976); HDL-C: $r=0.949$ 95% CI (0.915-0.969); TG: $r=0.802$ 95% CI (0.686 – 0.879), $p<0.0001$. Fasting and non-fasting TC had a mean difference of 0.57%, in units of 0.03 mmol/L (95% CI -0.049 to 0.11), smaller than TEa. Similarly, HDL-C had an average difference between the two methods of 2.33%, in units of 0.03 mmol/L (95% CI -0.0029 to 0.0534), smaller than TEa. However, TG had a mean difference of 23.8%, in units of -0.62 mmol/L (95% CI -0.89 to 0.35), larger than TEa and within-subject biological variation. The difference tends to increase when TG increases. **Conclusion:** Fasting and non-fasting TC and HDL-C results are almost unchanged, the average error is 0.57% and 2.33%, respectively.

An average TG bias of 23,8% was observed between non-fasting and fasting samples.

Keywords: Fasting lipid, Non-fasting lipid

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm lipid máu là một trong những xét nghiệm hóa sinh cơ bản, có tần suất chỉ định cao để chẩn đoán rối loạn chuyển hóa lipid máu và sàng lọc, xác định nguy cơ các bệnh lý tim mạch. Để thực hiện xét nghiệm bệnh nhân được yêu cầu lấy máu sau khi nhịn ăn ít nhất 8 giờ. Lý do cần nhịn ăn được cho là để giảm bớt các ảnh hưởng đến xét nghiệm lipid do chuyển hoá sau ăn của bệnh nhân. Trong thực tế việc tiêu thụ thức ăn phân bố đều trong suốt cả ngày gồm 3 bữa chính và các bữa phụ xen kẽ nên hầu hết mọi

người đều không ở trạng thái nhịn ăn trong phần lớn thời gian ngoại trừ vào buổi sáng sớm. Như vậy để đảm bảo trạng thái nhịn ăn lý tưởng nhất phải lựa chọn xét nghiệm vào buổi sáng do đó số lượng người bệnh sẽ tập trung nhiều vào thời điểm này gây áp lực cho hệ thống y tế cũng như kéo dài thời gian chờ đợi của bệnh nhân. Trên thế giới gần đây đã có các nghiên cứu áp dụng xét nghiệm lipid máu khi không nhịn ăn, so sánh nồng độ lipid máu khi nhịn ăn và không nhịn ăn, giá trị của xét nghiệm lipid khi không nhịn ăn trong đánh giá nguy cơ bị bệnh tim mạch. Xét nghiệm lipid mẫu không nhịn ăn được một số hiệp hội chấp thuận và hướng dẫn trong một số trường hợp¹. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đánh giá về vấn đề này. Chúng tôi tìm hiểu sự khác biệt giữa các mẫu xét nghiệm lipid khi nhịn ăn và không nhịn ăn để có thể định hướng cho công tác xét nghiệm phục vụ bệnh nhân được tốt hơn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: người trưởng thành từ 18 tuổi trở lên, có chỉ định xét nghiệm lipid máu hoặc người tình nguyện, sử dụng dịch vụ xét nghiệm của Medlatec Hải Phòng.

Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân hoặc người tình nguyện tham gia nghiên cứu, duy trì thói quen sinh hoạt hàng ngày trong thời gian tối thiểu 1 tuần trước khi xét nghiệm máu.

Tiêu chuẩn loại trừ: đối tượng nghiên cứu không phải là người Việt, phụ nữ có thai hoặc cho con bú dưới 6 tháng, người uống nhiều bia rượu và hoặc sử dụng chất kích thích khác trước khi xét nghiệm.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 6 năm 2023 đến tháng 6 năm 2024

Địa điểm nghiên cứu: Phòng xét nghiệm Medlatec Hải Phòng

Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu mô tả.
 - Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện có chủ đích. Cỡ mẫu tối thiểu 40 người theo hướng dẫn EP09 “Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples” của Viện tiêu chuẩn Xét nghiệm và Lâm sàng của Mỹ (Clinical and Laboratory Standards Institute-CLSI).

- Nội dung: Đối tượng nghiên cứu được xét nghiệm lipid 3 thông số Triglycerid (TG), Cholesterol toàn phần (TC), HDL-Cholesterol (HDL-C) lần thứ nhất nhịn ăn theo quy trình tại Medlatec Hải Phòng. Lựa chọn ít nhất 40 trường hợp có nồng độ TG trải đều từ thấp tới cao. Đối tượng có kết quả TG phù hợp được đề nghị lấy mẫu xét nghiệm lần 2 không nhịn ăn. Mẫu thứ nhất được lấy khi nhịn ăn ít nhất 8 tiếng. Mẫu thứ hai được lấy sau ăn 4 tiếng. Giữa 2 lần lấy máu cách nhau không quá 7 ngày. Mẫu máu tĩnh mạch được chống đông, xử lý và bảo quản theo quy định. Các chỉ số TG, TC,

HDL-C được phân tích trên hệ thống máy sinh hóa tự động Cobas C501, hoá chất đồng bộ của Roche. Quá trình xét nghiệm tuân thủ các yêu cầu về đảm bảo chất lượng nội kiểm và ngoại kiểm và được thực hiện tại phòng xét nghiệm đạt tiêu chuẩn ISO 15189:2012. So sánh kết quả định lượng lipid giữa mẫu nhịn ăn và mẫu không nhịn ăn, đánh giá tương quan, đánh giá sự khác biệt trung bình giữa hai phương pháp và so sánh với sai số tổng cho phép (Total Error Allowable – TEa). TEa của các xét nghiệm TG, TC, HDL-C lấy theo tiêu chuẩn 2024 của Hội Y học Xét nghiệm và Hoá sinh lâm sàng Châu Âu (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine - EFLM).

Xử lý số liệu: Phân tích tương quan giữa xét nghiệm TC, TG và HDL-C mẫu nhịn ăn và không nhịn ăn, tính hệ số tương quan r theo Pearson. Đánh giá sự khác biệt giữa hai phương pháp theo Bland Altman. Sử dụng Excel và MedCalc 20.1.4 để phân tích.

Nghiên cứu được Hội đồng đề cương Trường Đại Học Y Hà Nội chấp thuận.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

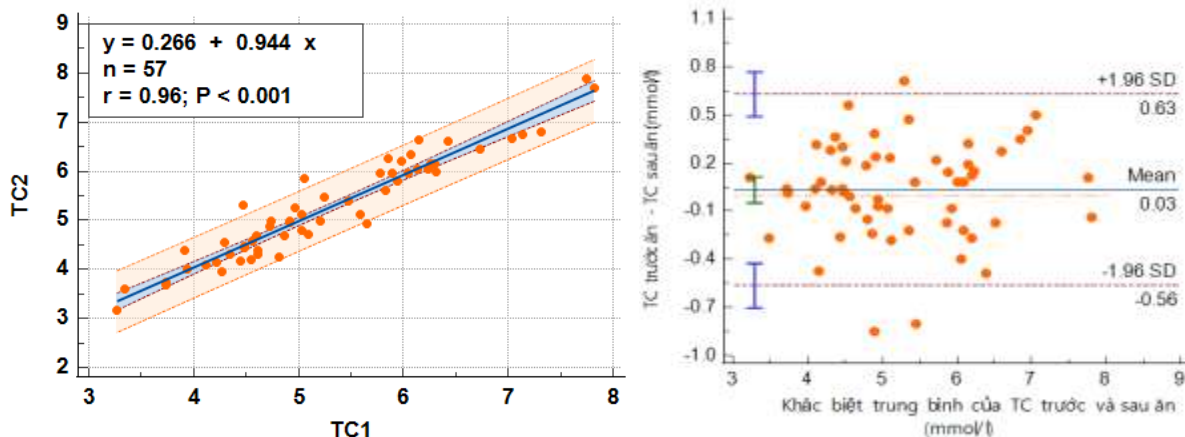
3.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Tuổi (năm)	n (%)	Các chỉ số lipid máu	Trước ăn	Sau ăn
18 – 40	20 (35,1)	TC (mmol/L)	5,27 ±1,07 (3,27 – 7,82)	5,24 ±1,05 (3,16 – 7,88)
40 – 60	18 (31,6)	HDL-C (mmol/L)	1,3 ±0,33 (0,74 – 2,11)	1,27 ±0,34 (0,65 – 2,13)
60 – 80	19 (33,3)	TG (mmol/L)	1,91 ±1,31 (0,5 – 7,19)	2,53 ±1,70 (0,49 – 8,67)
Giới				
Nữ	35 (61,4%)			
Nam	22 (38,6%)			

Nhận xét: Nghiên cứu thu thập được 57 ca. Tuổi từ 18 đến 80. Nữ giới chiếm tỷ lệ 61,4%

3.2. So sánh xét nghiệm TC giữa mẫu nhịn ăn và không nhịn ăn



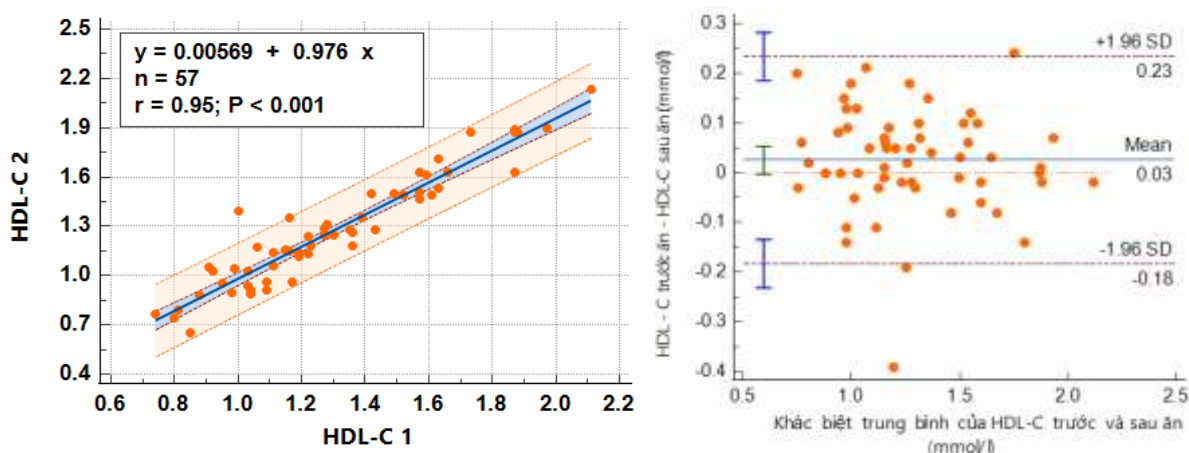
Hình 1. So sánh xét nghiệm TC giữa mẫu nhịn ăn (TC1) và không nhịn ăn (TC2)

Nhận xét: Xét nghiệm TC nhịn ăn và không nhịn ăn có tương quan chặt chẽ, hệ số $r=0,96$, khoảng tin cậy (CI) 95% từ 0,93 đến 0,97, $p<0.0001$. Khác biệt trung bình giữa TC nhịn ăn và không nhịn ăn là 0,03 mmol/L (95% CI -0,049 đến 0,11). Khác biệt phần

trăm là 0,57% nhỏ hơn sai số tổng cho phép TEa mức tối ưu (4,2% theo EFLM 2024).

Xét nghiệm TC sau ăn và nhịn ăn khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0.05$.

3.3. So sánh xét nghiệm HDL-C giữa mẫu nhịn ăn và không nhịn ăn

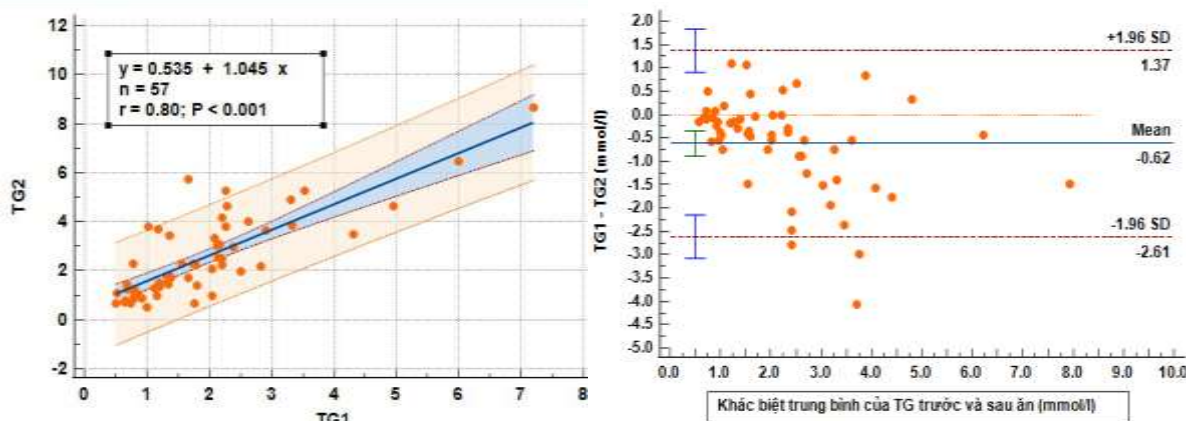


Hình 2. So sánh xét nghiệm HDL-C giữa mẫu nhịn ăn (HDL-C1) và không nhịn ăn (HDL-C2)

Nhận xét: Xét nghiệm HDL-C nhịn ăn và không nhịn ăn có tương quan chặt chẽ, hệ số $r=0,95$, khoảng tin cậy (CI) 95% từ 0,915 đến 0,97, $p<0.0001$. Khác biệt trung bình giữa HDL-C nhịn ăn và không nhịn ăn là 0,03 mmol/L (95% CI -0,0029 đến 0,0534).

Khác biệt phần trăm là 2,33% nhỏ hơn TEa mức tối ưu (5,0% theo EFLM 2024). Xét nghiệm HDL-C nhịn ăn và không nhịn ăn khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0.05$.

3.4 So sánh xét nghiệm TG giữa mẫu nhịn ăn và không nhịn ăn



Hình 3. So sánh xét nghiệm TG giữa mẫu nhịn ăn (TG1) và không nhịn ăn (TG2)

Nhận xét: Xét nghiệm TG nhịn ăn và không nhịn ăn có tương quan chặt chẽ, hệ số $r=0,8$, khoảng tin cậy (CI) 95% từ 0,686 – 0,879, $p<0,0001$. Khác biệt trung bình giữa TG nhịn ăn và không nhịn ăn là $-0,62$ mmol/L (95% CI $-0,89$ đến $0,35$). Khác biệt phần trăm là 23,8% lớn hơn TEa và lớn hơn biến thiên cá thể (19,7%), mức độ khác biệt xu hướng tăng khi nồng độ TG > 2,5 mmol/L.

Xét nghiệm TG nhịn ăn và không nhịn ăn khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,0001$

IV. BÀN LUẬN

Trong thực hành lâm sàng bệnh nhân phải nhịn ăn từ 6 đến 8 giờ trước khi lấy máu xét nghiệm nhằm giảm bớt các ảnh hưởng đến chỉ số lipid do chuyển hoá sau ăn của bệnh nhân. Trong thực tế việc tiêu thụ thức ăn phân bố đều trong suốt cả ngày gồm 3 bữa chính và các bữa phụ xen kẽ nên hầu hết mọi người không ở trạng thái nhịn ăn trong phần lớn thời gian ngoại trừ buổi sáng sớm. Như vậy để đảm bảo trạng thái nhịn ăn lý tưởng nhất phải lựa chọn xét nghiệm vào buổi sáng

do đó số lượng người bệnh sẽ tập trung nhiều vào thời điểm này. Rối loạn chuyển hóa lipid máu không chỉ là yếu tố nguy cơ của bệnh mạch vành mà thường đi kèm với một số vấn đề về sức khỏe khác như tăng huyết áp, tiểu đường, thừa cân hoặc béo phì. Yêu cầu nhịn ăn trước khi lấy máu có thể gây khó khăn và một số bất tiện cho người bệnh đặc biệt là người bệnh tiểu đường có nguy cơ hạ đường huyết hay những người cao tuổi. Ưu điểm lớn và rõ ràng nhất có thể nhìn thấy được của việc xét nghiệm lipid máu không nhịn ăn là đơn giản hóa việc lấy mẫu máu xét nghiệm cho bệnh nhân, các phòng xét nghiệm và các bác sĩ lâm sàng, từ đó có thể cải thiện được tình trạng tuân thủ của bệnh nhân với xét nghiệm lipid. Bệnh nhân có chỉ định xét nghiệm không phải quay lại vào sáng hôm sau mới đủ điều kiện lấy mẫu mà có thể được giải quyết ngay. Các phòng xét nghiệm và bác sĩ lâm sàng không phải chịu gánh nặng lớn bởi lượng bệnh nhân đến làm xét nghiệm tập trung đến 80 – 85% vào buổi sáng.

Trên thế giới đã có các nghiên cứu qui mô lớn áp dụng xét nghiệm lipid máu khi

không nhịn ăn, so sánh nồng độ lipid máu khi nhịn ăn và không nhịn ăn, giá trị của xét nghiệm lipid khi không nhịn ăn trong đánh giá nguy cơ bị bệnh tim mạch. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu lấy mẫu theo hai phương pháp khác nhau trên cùng một đối tượng với tổng số 57 người, kết quả tương tự như các tác giả khác. Xét nghiệm TC nhịn ăn và không nhịn ăn có khác biệt giữa hai phương pháp trung bình là 0,57%, tính theo đơn vị là 0,03 mmol/L (95% CI -0,049 đến 0,11), nhỏ hơn TEa của xét nghiệm. Tương tự, HDL-C có khác biệt giữa hai phương pháp trung bình là 2,33%, tính theo đơn vị là 0,03 mmol/L (95% CI -0,0029 đến 0,0534), nhỏ hơn TEa của xét nghiệm. Trong khi đó TG có khác biệt giữa hai phương pháp trung bình là 23,8%, tính theo đơn vị là -0,62 mmol/L (95% CI -0,89 đến 0,35), lớn hơn TEa và biến thiên cá thể của xét nghiệm, mức độ khác biệt có xu hướng tăng khi nồng độ TG tăng.

Xét nghiệm lipid máu để đánh giá nguy cơ bị bệnh tim mạch, tuy nhiên mẫu lipid không nhịn ăn có ưu việt hơn mẫu nhịn ăn hay không cũng còn nhiều tác giả nghiên cứu. Năm 2008 nghiên cứu tại Copenhagen tiến hành theo dõi 14 năm trên 33391 người từ 20 đến 95 tuổi, đã kết luận xét nghiệm lipid mẫu không nhịn ăn có thể dự báo nguy cơ các biến cố tim mạch, so với mẫu nhịn ăn thì TC thay đổi khoảng -0,2 mmol/L, LDC-C thay đổi -0,2 mmol/L, HDL-C thay đổi -0,1 mmol/L, và TG thay đổi 0,3 mmol/L². Nghiên cứu tại Canada thực hiện trên 209180 người (111048 nữ và 98132 nam) đã nhận

thấy nồng độ trung bình TC và HDL-C thay đổi rất ít ở cùng một cá thể trong nhiều mốc thời gian lấy máu khác nhau, nồng độ LDL-C tăng tối đa 10% và nồng độ TG thay đổi tối đa 20%, kết luận gợi ý rằng không nhất thiết phải nhịn ăn khi xét nghiệm sàng lọc lipid³. Tác giả Mora và cộng sự theo dõi 26330 phụ nữ khoẻ mạnh trong 11 năm cũng thấy rằng ngoại trừ TG thì các thành phần lipid chỉ khác biệt <5% khi so sánh giữa nhịn ăn và không nhịn ăn và có thể dự báo nguy cơ bệnh tim mạch, riêng TG lấy mẫu không nhịn ăn thậm chí còn dự báo nguy cơ tim mạch tốt hơn mẫu nhịn ăn⁴. Mới đây, nghiên cứu của tác giả Wang N năm 2021 thực hiện tại Trung Quốc cũng có nhận xét rằng các chỉ số TC, HDL-C giảm nhẹ trong mẫu sau ăn, còn TG tăng sau ăn trung bình 0,72 mmol/L⁵.

Xét nghiệm lipid mẫu không nhịn ăn được một số hiệp hội chấp thuận và đưa ra hướng dẫn như tại Đan Mạch, Anh, Canada, Mỹ, châu Âu. Tuy nhiên khi sử dụng mẫu không nhịn ăn để làm xét nghiệm cũng cần lưu ý giá trị quyết định chẩn đoán tăng lipid máu sẽ thay đổi như thế nào vì các hướng dẫn điều trị trước đây đều trên cơ sở mẫu nhịn ăn. Ngoài ra không phải lúc nào cũng sử dụng được mẫu không nhịn ăn đặc biệt trong các trường hợp bệnh nhân có hội chứng chuyển hoá, đái đường, TG máu tăng cao⁶. Năm 2020 Hội Xơ vữa Châu Âu (European Atherosclerosis Society - EAS) và Hội Y học Xét nghiệm và Hoá sinh lâm sàng Châu Âu (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine -EFLM) đã đưa ra đồng thuận về bộ xét nghiệm lipid cơ bản

bao gồm cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol và non-HDL cholesterol để ước tính nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa (atherosclerotic cardiovascular disease - ASCVD) có thể thực hiện trong mẫu không nhịn ăn. Đồng thuận không yêu cầu nhịn ăn bắt buộc khi đánh giá bộ xét nghiệm lipid máu, cân nhắc nhịn ăn khi mẫu TG không nhịn ăn ở mức $\geq 4,5$ mmol/L (400 mg/dL) nhưng cũng không bắt buộc hoàn toàn, đồng thời nên làm lại xét nghiệm cách nhau ít nhất 1 tuần đặc biệt nếu kết quả ở gần mức nồng độ quyết định lâm sàng. Với mẫu không nhịn ăn có TG $\geq 2,0$ mmol/L (175 mg/dL) thì được coi là tăng và có nguy cơ đối với bệnh tim mạch⁷.

Việc sử dụng mẫu nhịn ăn hay không nhịn ăn được Hội Xơ vữa châu Âu và Hội Y học Xét nghiệm và Hoá sinh lâm sàng Châu Âu năm 2016 đưa ra một số gợi ý như sau⁸

Không nhịn ăn

- Sử dụng được trong hầu hết trường hợp.
- Xét nghiệm lipid lần đầu ở bất cứ bệnh nhân nào
 - Để đánh giá nguy cơ bệnh tim mạch
 - Bệnh nhân nhập viện vì hội chứng vành cấp (xét nghiệm lại sau đó do hội chứng mạch vành cấp làm giảm nồng độ lipid máu)
 - Bệnh nhân đái đường (do nguy cơ hạ Glucose huyết). Đái đường có tăng TG có nguy cơ bị che lấp bởi nhịn ăn.
 - Bệnh nhân đang điều trị ổn định
 - Trẻ em
 - Theo yêu cầu của bệnh nhân

Nhịn ăn

- Có thể sử dụng trong một số trường hợp

- Xét nghiệm không nhịn ăn có TG tăng > 5 mmol/L

- Bệnh nhân đã được biết có tăng TG đang được theo dõi

- Hồi phục sau viêm tụy cấp do tăng TG

- Sử dụng thuốc có thể gây tăng TG

- Có làm kèm những xét nghiệm khác cần nhịn ăn lấy máu buổi sáng, ví dụ glucose khi đói, định lượng thuốc

Như vậy thực hiện xét nghiệm lipid máu vào thời điểm nào hoàn toàn tùy vào mục đích của bác sĩ cũng như đặc điểm bệnh lý của bệnh nhân. Trong thực hành lâm sàng xét nghiệm lipid máu khi bệnh nhân không cần nhịn ăn mang lại nhiều lợi ích không chỉ cho người bệnh, các phòng xét nghiệm và các bác sĩ lâm sàng. Hiện nay ở Việt Nam nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên, thông tin từ kết quả nghiên cứu này là cơ sở để chúng tôi có thể thực hiện các nghiên cứu tương tự và có căn cứ để cải tiến quy trình chuẩn bị người bệnh trước khi thực hiện xét nghiệm lipid máu trong tương lai.

V. KẾT LUẬN

Các chỉ số TC và HDL-C khi lấy mẫu không nhịn ăn so với lấy mẫu nhịn ăn gần như không thay đổi, sai số trung bình lần lượt là 0,57% và 2,33%. Xét nghiệm TG mẫu không nhịn ăn so với mẫu nhịn ăn có khác nhau, sai số trung bình 23,8%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nordestgaard, B. G. et al.** Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory

- Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints-A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 62, 930–946 (2016).
2. **Langsted, A., Freiberg, J. J. & Nordestgaard, B. G.** Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 118, 2047–2056 (2008).
 3. **Sidhu, D. & Naugler, C.** Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. *Arch Intern Med* 172, 1707–1710 (2012).
 4. **Mora, S., Rifai, N., Buring, J. E. & Ridker, P. M.** Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 118, 993–1001 (2008).
 5. **Wang, N. et al.** [Comparison and application of postprandial and fasting blood lipid levels in 839 physical examinees in Beijing]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 55, 245–252 (2021).
 6. **Mach, F. et al.** 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 41, 111–188 (2020).
 7. **Nordestgaard, B. G. et al.** Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis* 294, 46–61 (2020).
 8. **Nordestgaard, B. G. et al.** Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 37, 1944–1958 (2016).

ĐẶC ĐIỂM ĐA HÌNH ĐƠN GEN CYP2B6 Ở BỆNH NHÂN NGHIỆM CHẤT DẠNG THUỐC PHIỆN ĐIỀU TRỊ METHADONE THAY THẾ

Nguyễn Trần Phương¹, Nguyễn Thị Chiên², Phạm Kim Quế²,
Nguyễn Quỳnh Giao^{1,2}, Đặng Thị Ngọc Dung^{1,3}

TÓM TẮT.

CYP2B6 là một trong các enzyme cytochrome P450 chịu trách nhiệm trong chuyển hoá methadone. Phân tích tính đa hình của gen CYP2B6 nhằm xác định đặc điểm kiểu gen, kiểu hình chuyển hoá thuốc của từng cá thể; tạo tiền đề cho tối ưu liều thuốc. Nghiên cứu được thực hiện trên 100 bệnh nhân được chẩn đoán lệ thuộc vào các chất dạng thuốc phiện theo quyết định 3140/QĐ-BYT năm 2010 và Nghị định 90/2016/NĐ-CP năm 2016 đang được điều trị methadone liều duy trì trong thời gian ít nhất 3 tháng từ 10/2023 đến 3/2024. Mẫu máu toàn phần chống đông EDTA đủ điều kiện được tiến hành tách DNA, khuếch đại gen, giải trình tự gen Sanger để xác định ba đa hình đơn gen (single nucleotide polymorphisms – SNPs) 516 G>T (rs3745274), 785A>G (rs2279343) và 64 C>T (rs8192709). Kết quả cho thấy tỉ lệ xuất hiện đa hình đơn gen CYP2B6*4 trên các đối tượng trong nghiên cứu với tần suất lớn 40,49%, alen hoang dại *1 trong nghiên cứu xuất hiện tần suất

23,9%, alen *2 ở tỷ lệ 6,34%, alen *6 có tỷ lệ 28,29%, *9 với tỷ lệ 0,98%. Các cá thể mang kiểu gen *4/*4 đòi hỏi liều điều trị trung bình cao hơn so với kiểu gen *6/*6 ($98,75 \pm 72,24$ mg và $68,33 \pm 35,18$ mg).

SUMMARY

PREVALENCE OF CYP2B6 SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM IN PATIENTS UNDERGOING OPIOID SUBSTITUTION THERAPY

CYP2B6 is one of the cytochrome P450 enzymes responsible for the metabolism of methadone. Analyzing the polymorphisms of the CYP2B6 gene aims to identify the genotype characteristics and drug metabolism phenotype of individuals, providing a basis for optimizing drug dosage. This study was conducted on 100 patients diagnosed with opioid dependence according to Decision 3140/QĐ-BYT in 2010 and Decree 90/2016/NĐ-CP in 2016, who have been undergoing methadone maintenance treatment for at least 3 months from October 2023 to March 2024. EDTA anticoagulated whole blood samples were used for DNA extraction, gene amplification, and Sanger sequencing to identify three single nucleotide polymorphisms (SNPs): 516 G>T (rs3745274), 785A>G (rs2279343), and 64 C>T (rs8192709). The results showed that the prevalence of the CYP2B6*4 polymorphism among the study participants was 40.49%, with the wild-type allele *1 appearing at a frequency of 23.9%, allele *2 at 6.34%, allele *6 at 28.29%, and allele

¹Trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học, Trường Đại học Y Hà Nội

²Khoa Kỹ thuật Y học, trường Đại học Y Hà Nội

³Bộ môn Hóa sinh, trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Trần Phương
SĐT: 093.445.5879

Email: tranphuong@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Gia Bình

*9 at 0.98%. Individuals with the *4/*4 genotype required a higher average treatment dose compared to those with the *6/*6 genotype (98.75 ± 72.24 mg vs. 68.33 ± 35.18 mg).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nghiện chất dạng thuốc phiện nói chung và ma túy nói riêng gây ra những tác hại nghiêm trọng về mặt sức khỏe, tổn hại về mặt xã hội. Methadone một chất chủ vận của receptor μ (receptor opioid), là thuốc giảm đau thuộc nhóm chất dạng thuốc phiện opioid được sử dụng để điều trị nhằm làm giảm các triệu chứng cai nghiện và thèm thuốc. Trong điều trị methadone có sự dao động lớn giữa liều lượng của các cá thể, có những cá thể với liều 2 mg/ngày đã có cải thiện giảm sử dụng heroin trong khi những bệnh nhân khác đòi hỏi với liều rất cao trên 150 mg/ngày. Dược lý di truyền học nghiên cứu về sự khác biệt của cá thể trong di truyền giúp hiểu được lý do đằng sau những phản ứng khác nhau của thuốc. Các nghiên cứu về lĩnh vực gen liên quan đến dược động học (Pharmacokinetics) và dược lực học (pharmacodynamics) của thuốc. Việc phát hiện ra các biến thể di truyền và mối liên hệ của nó với các phản ứng khác nhau của thuốc cung cấp cơ sở cho việc khuyến cáo một loại thuốc và liều lượng điều trị phù hợp cho từng cá thể.

Cytochrom P450 2B6 (CYP2B6) thuộc gia đình cytochrome P450 trong gan có vai trò chính trong chuyển hóa methadone. Tính đa hình trong cytochrome CYP450 có thể ảnh hưởng đến mức độ hoạt động của methadone cao hơn hay thấp hơn và việc đào thải thuốc nhanh hơn hoặc chậm hơn, do đó kéo dài hoặc rút ngắn thời gian bán thải của methadone dẫn đến tăng hoặc giảm nồng độ của methadone trong huyết tương. Trong

điều trị việc tăng nồng độ methadone trong máu có liên quan đến tăng liều. Các nghiên cứu về dược động học methadone cho thấy mối liên quan giữa đa hình gen CYP2B6 với nồng độ thuốc huyết thanh và liều điều trị^{1,2}. Nhiều SNP CYP2B6 có liên quan đến sự thay đổi chuyển hóa methadone và nồng độ trong huyết tương, đáng chú ý nhất là đa hình có tần suất cao ở châu Á: CYP2B6*6 516G>T (rs3745274) và 785 A>G (rs2279343) mã hoá biểu hiện protein CYP2B6.6 có biểu hiện và hoạt động ở gan giảm rõ rệt. CYP2B6*6 xuất hiện phổ biến đặc biệt ở Châu Phi, châu Á và Tây Ban Nha³.

Để mở rộng các nghiên cứu về đa dạng di truyền của CYP2B6 trong quần thể, chúng tôi tiến hành nghiên cứu về tính đa hình của CYP2B6 trên đối tượng bệnh nhân điều trị nghiện chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế trong chuyển hoá methadone, qua đó bước đầu đánh giá tác động của các alen CYP2B6 với yêu cầu về liều lượng methadone. Nghiên cứu **“Đặc điểm đa hình đơn gen CYP2B6 ở bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế”** với mục tiêu: *Xác định đặc điểm kiểu gen, kiểu hình chuyển hoá thuốc của CYP2B6 và thống kê mô tả liều điều trị methadone theo các nhóm kiểu gen ở bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế”*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 100 bệnh nhân nam giới, từ 18 tuổi trở lên. Bệnh nhân được chẩn đoán lệ thuộc vào các chất dạng thuốc phiện theo QĐ 3140/QĐ-BYT năm 2010 và Nghị định 90/2016/NĐ-CP năm 2016, đang điều trị bằng methadone thay thế

trong thời gian tối thiểu 3 tháng tại các cơ sở điều trị tại tỉnh Ninh Bình. Các bệnh nhân này không sử dụng các loại thuốc gây nghiện khác hay bất kỳ loại thuốc nào có thể ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương, không đang điều trị bằng thuốc kháng lao, kháng nấm, ARV, và không có tiền sử bệnh lý tâm thần kèm theo. Mẫu máu toàn phần được thu thập từ các bệnh nhân này để xác định đa hình đơn gen CYP2B6.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian nghiên cứu từ 10/2023 – 3/2024

- Địa điểm nghiên cứu:

+ Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát bệnh tật tỉnh Ninh Bình (CDC Ninh Bình)

+ Khoa Kỹ thuật Y học - Trường Đại học Y Hà Nội

+ Trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm Đại học Y Hà Nội

+ Viện nghiên cứu Y học dự phòng và y tế công cộng – Trường Đại học Y Hà Nội

Mẫu máu toàn phần đựng trong ống chống đông EDTA được tách chiết DNA theo bộ kit Exgene Blood SV của Quiagen. DNA sau khi tách chiết được khuếch đại PCR đặc hiệu cho các đa hình đơn gen: rs3745274 (SNP1), rs2279343 (SNP2), và rs8192709 (SNP3).

Kỹ thuật PCR được sử dụng để khuếch đại các đa hình đơn gen CYP2B6 rs3745274 (exon 4), rs2279343 (exon 6) và rs8192709 (exon 1) với cặp mồi đặc hiệu. Thiết kế mồi sử dụng phần mềm Primer Blast NCBI. Trình tự mồi như sau:

rs3745274:

Mồi xuôi:

AGGTGACAGCCTGATGTTCC

Mồi ngược:

TTTCTCGTGTGTTCTGGGTG

rs2279343:

Mồi xuôi:

GGCACACAGGCAAGTTTACA

Mồi ngược:

CTTTTCCATGTGGAGCAGGTAG

rs8192709

Mồi xuôi:

CCACTGTATCCCTGCCAATATC

Mồi ngược:

TGTGGTGTCTTTCCTGGTTTAG

Thành phần phản ứng PCR có thể tích 35 µl gồm các thành phần sau:

17,5 µl Tag Mastex Mix 2X (hãng New England Biolabs), 1 µl mồi xuôi, 1 µl mồi ngược, 3 µl DNA, 12.5 µl nước cất PCR

Chu trình nhiệt của phản ứng PCR: Biến tính 94°C trong 3 phút, tiếp theo là 35 chu kỳ bao gồm biến tính 94°C/30 giây, gắn mồi 58.3/30 giây, kéo dài 72°C/30 giây, hoàn chỉnh 72°C/40 giây. Bảo quản mẫu ở 4°C.

Sản phẩm PCR thu được tiến hành gửi tinh sạch và giải trình tự Sanger. Kết quả thu được và xử lý bằng phần mềm ApE - A plasmid Editor và so sánh với trình tự gốc trên NCBI.

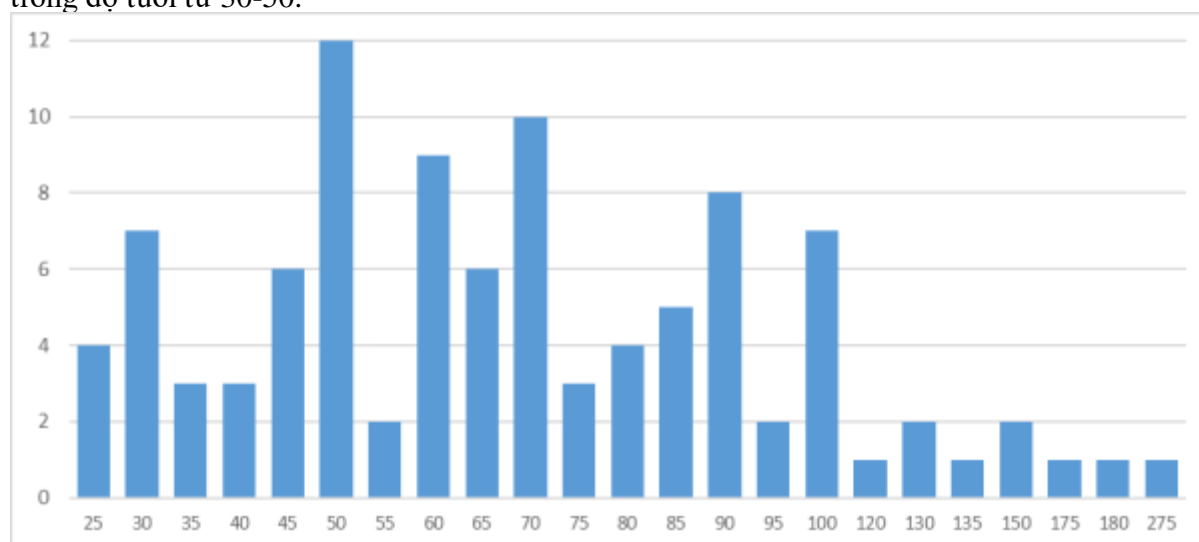
Mối liên quan giữa đa hình đơn gen CYP2B6 và một số yếu tố ở bệnh nhân điều trị methadone thay thế được tổng hợp và phân tích trên phần mềm Microsoft Excel 2016 và IBM SPSS 26.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	N	%
Giới		
Nam	100	100%
Nữ	0	0%
Tuổi		
< 30	1	1%
30 – 50	74	74%
≥ 50	25	25%
Trình độ		
Mù chữ	0	0%
Tiểu học – THCS	51	51%
THPT	39	39%
Trung cấp/cao đẳng	4	4%
Đại học/Sau đại học	6	6%
Thời gian dùng liệu duy trì (năm)	Trung bình: 1 năm Dài nhất: 10 năm Ngắn nhất: 3 tháng	

Nhận xét: Tổng số 100 bệnh nhân trong đó 100% là nam giới. Phần lớn bệnh nhân nằm trong độ tuổi từ 30-50.

**Hình 1. Phân bố liều methadone duy trì của đối tượng nghiên cứu**

Nhận xét: Liều duy trì methadone hàng ngày của 100 đối tượng trong nghiên cứu dao động từ 25 đến 275 mg/ngày, trung bình $71,7 \pm 37,6$ mg/ngày.

Bảng 2: Phân tích thống kê kiểu gen CYP2B6 và liều duy trì methadone mỗi ngày (mg/ngày)

	Kiểu gen tại SNP1			Kiểu gen tại SNP2			Kiểu gen tại SNP3	
	Tỷ lệ: G: 70,0% T: 30,0%			Tỷ lệ: A: 28,5% G: 71,5%			Tỷ lệ: C: 93,5% T: 6,5%	
	GG	GT	TT	AA	AG	GG	CC	CT
Mức nồng độ duy trì ≤ 60 mg/ngày								
Số lượng	27 (50.0%)	12 (37.5%)	7 (50.0%)	2 (33.3%)	26 (57.8%)	18 (36.7%)	44 (50.6%)	2 (15.4%)
GTTB	43.70	50.00	39.29	35.00	44.81	45.56	45.34	30.00
SD	11.90	9.29	12.05	14.14	12.12	10.83	11.38	7.07
Mức nồng độ duy trì 61-100 mg/ngày								
Số lượng	21 (38.9%)	18 (56.3%)	6 (42.9%)	4 (66.7%)	17 (37.8%)	24 (49.0%)	35 (40.2%)	10 (76.9%)
GTTB	84.05	78.33	82.50	87.50	81.47	80.63	82.29	79.00
SD	12.61	12.25	9.35	10.41	12.47	12.36	12.74	9.94
Mức nồng độ duy trì 101-150 mg/ngày								
Số lượng	4 (7.4%)	1 (3.1%)	1 (7.1%)	0 (0%)	2 (4.4%)	4 (8.2%)	5 (5.8%)	1 (7.7%)
GTTB	133.75	130	150	-	135.00	136.25	139.00	120.00
SD	12.50	-	-	-	21.21	9.46	10.25	-
Mức nồng độ duy trì >150 mg/ngày								
Số lượng	2 (3.7%)	1 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6.1%)	3 (3.4%)	0 (0%)
GTTB	227.50	175	-	-	-	210.00	210.00	-
SD	67.18	-	-	-	-	56.35	56.35	-

Nhận xét: Tỷ lệ xuất hiện của base phổ biến tại SNP1, SNP2, và SNP3 lần lượt là G (70,0%), G (71,5%), và C (93,5%). Các đối tượng mang kiểu gen GG tại SNP1 và 2 cũng có xu hướng sử dụng liều duy trì cao hơn (trung bình SNP1: $72,87 \pm 5,91$ mg GG so với $65,71 \pm 9,01$ mg TT, SNP2: $80,20 \pm 6,42$ GG với $62,67 \pm 3,98$ mg AA).

Bảng 3: Đặc điểm phân bố kiểu hình dự đoán của đối tượng nghiên cứu

Alen	N	Tỷ lệ	Kiểu gen	Kiểu hình dự đoán	N	Tỷ lệ
*1	49	23.90%	*1/*1	Chức năng bình thường	4	4%
*2	13	6.34%	*1/*2	Chức năng bình thường	2	2%
*4	83	40.49%	*1/*4	Chức năng tăng	31	31%
*6	58	28.29%	*1/*6	Chức năng trung bình	8	8%
*9	2	0.98%	*2/*4	Chức năng tăng	5	5%
			*2/*6	Chức năng trung bình	1	1%
			*4/*4	Chức năng tăng mạnh	12	12%
			*4/*6	Chức năng trung bình	23	23%
			*6/*6	Chức năng giảm	12	12%
			*6/*9	Chức năng giảm	2	2%

Nhận xét: Tỷ lệ xuất hiện của các alen CYP2B6*1 (kiểu gen trên SNP1, 2, và 3: G-A-C), *2 (G-A-T), *4 (G-G-C), *6 (T-G-C), và *9 (T-A-C) lần lượt là 23,9%, 6,34%, 40,49%, 28,29%, và 0,98%. Tỷ lệ alen CYP2B6*4 cao so với các alen khác, kể cả alen hoang dại CYP2B6*1. Tỷ lệ xuất hiện alen CYP2B6*9 là thấp nhất.

Bảng 4: Phân tích thống kê kiểu gen (*) CYP2B6 và liều duy trì methadone mỗi ngày (mg/ngày)

	*1/*1	*1/*2	*1/*4	*1/*6	*2/*4	*2/*6	*4/*4	*4/*6	*6/*6	*6/*9
Tổng quát										
GTTB	65,00	80,00	64,67	55,63	65,00	70,00	98,75	78,26	68,33	50,00
SD	35,82	7,07	27,29	18,02	37,58	-	72,24	29,14	35,18	28,28
Mức nồng độ duy trì ≤ 60 mg/ngày										
Số lượng	2 (50.0%)	0 (0%)	18 (58.1%)	6 (75.0%)	2 (40.0%)	0 (0%)	5 (41.6%)	6 (26.1%)	6 (50.0%)	1 (50%)
GTTB	35.00	-	46.39	47.50	30.00	-	43.00	52.50	40.83	30
SD	14.14	-	11.35	11.73	7.07	-	12.04	6.12	14.42	-
Mức nồng độ duy trì 61-100 mg/ngày										
Số lượng	2 (50.0%)	2 (100%)	12 (38.7%)	2 (25.0%)	2 (40.0%)	1 (100%)	3 (25.0%)	15 (65.2%)	5 (41.7%)	1 (50%)
GTTB	95.00	80.00	85.00	80.00	72.50	70,00	83.33	78.67	85.00	70
SD	7.07	7.07	13.14	0	3.54	-	17.56	13.29	7.91	-
Mức nồng độ duy trì 101-150 mg/ngày										
Số lượng	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.2%)	0 (0%)	1 (20.0%)	0 (0%)	2 (16.7%)	1 (4.4%)	1 (8.3%)	0 (0%)
GTTB	-	-	150	-	120	-	132.50	130	150	-
SD	-	-	-	-	-	-	3.54	-	-	-
Mức nồng độ duy trì >150 mg/ngày										
Số lượng	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (16.7%)	1 (4.4%)	0 (0%)	0 (0%)
GTTB	-	-	-	-	-	-	227.50	175	-	-
SD	-	-	-	-	-	-	67.18	-	-	-

Nhận xét: Các bệnh nhân mang alen CYP2B6*4, và đặc biệt khi là đồng hợp tử CYP2B6*4/*4, sử dụng liều duy trì ở mức cao hơn (98.75 ± 72.24 mg) các bệnh nhân mang alen khác (CYP2B6*6/*6: $68,33 \pm 35,18$ mg, CYP2B6*1/*6: $55,63 \pm 18,02$ mg, CYP2B6*1/*1: $65,00 \pm 35,82$ mg).

IV. BÀN LUẬN

Danh pháp CYP2B6* lần đầu tiên được mô tả đầu những năm 2000 theo cơ sở dữ liệu danh pháp alen Cytochrom P450. Danh pháp tập trung vào các halotype biểu thị sự tổ hợp của tất cả các biến thể trình tự trên một alen đối với hoạt động của enzyme. Alen *6

được xác định là c516 G>T (p.Q172H, rs3745274) gây ra sự thay đổi acid amin glutamine thành histidine ở vị trí acid amin 172 và c785 A>G (p.K262R, rs2279343) là sự thay thế lysine thành arginine ở vị trí acid amin 262. Quá trình phiên giải từ kiểu gen sang kiểu hình được xác định nếu một cá thể có hai halotype CYP2B6, mỗi halotype trên một nhiễm sắc thể sẽ tạo thành dilotype. Ví dụ kiểu gen *6/*6 chỉ ra trên mỗi nhiễm sắc thể có biến thể xác định kiểu halotype CYP2B6*6. Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy tỉ lệ xuất hiện các alen hay các halotype CYP2B6*4 khác biệt so với các nghiên cứu trên các quần thể người châu Á trước đây. Theo tổng hợp số liệu trong nghiên cứu của Langmia và cộng sự, tỉ lệ xuất hiện đa hình gen CYP2B6*4 trong đa số quần thể người châu Á đều dưới 10% (người Thái Lan: 3,6%; người Hán Trung Quốc: 9,1%; người Malay: 7,6%; v.v...)⁴. Tỉ lệ xuất hiện của CYP2B6*4 trên 100 đối tượng tham gia nghiên cứu là 40,49%, cao hơn kiểu gen hoang dại CYP2B6*1 là 23,90%, và cao hơn đáng kể so với tỉ lệ xuất hiện của các dân tộc, quốc gia lân cận. Theo một nghiên cứu khác (Hashemi-Soteh và cộng sự, 2021), tỉ lệ xuất hiện của CYP2B6*4 trên người Trung Quốc, Nhật Bản, và Hàn Quốc cũng đều thấp hơn 10% (lần lượt 3%, 9,3%, và 4,5%); tỉ lệ kiểu gen G tại SNP2 (đặc trưng của CYP2B6*4) theo nghiên cứu trên là 14,7% cho người Đông Á và 25,2% cho người Nam Á, so với tỉ lệ 71,5% của nghiên cứu của chúng tôi⁵. Tuy nhiên, tỉ lệ CYP2B6*6 phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi (28,29%) thì tương đối đồng thuận với các nghiên cứu trước: theo Langmia và cộng sự thì CYP2B6*6 xuất

hiện với tỉ lệ 25,4% ở người Malay, hoặc theo Hashemi-Soteh và cộng sự thì tỉ lệ này là 25,8% ở người Trung Quốc^{4,5}. Tương tự như vậy, tỉ lệ CYP2B6*2 cũng khá tương đồng với các nghiên cứu trước; tỉ lệ xuất hiện của CYP2B6*9 (0,98%) lại khá thấp tương tự với các quần thể người châu Á khác (1,8% ở người Trung Quốc hay 4,6% ở người Malay)⁴.

Theo nghiên cứu của Gadel và cộng sự (2015), CYP2B6*4 gây tăng biểu hiện gen CYP450 dẫn đến tăng chuyển hóa methadone trong cơ thể so với biến thể hoang dại CYP2B6*1 và tăng liều lượng methadone duy trì hàng ngày để kiểm soát hội chứng cai. Ngược lại, CYP2B6*6 và CYP2B6*9 gây giảm chuyển hóa methadone trong cơ thể và do đó liều lượng methadone hàng ngày cần thiết để hội chứng cai không xuất hiện sẽ thấp hơn⁶. Kết quả của nghiên cứu chúng tôi tương tự với phát hiện của Gadel và cộng sự về đa hình gen CYP2B6*4, nhóm các bệnh nhân mang đa hình gen CYP2B6*4, cả dị hợp tử và đồng hợp tử, xuất hiện các cá thể đang sử dụng liều duy trì cao hơn các nhóm khác (trung bình 98.75 ± 72.24 mg với kiểu gen CYP2B6*4/*4). Sự thay đổi hai acid amin của alen *6 được cho là dẫn đến sự ghép nối bất thường và giảm biểu hiện mRNA làm giảm hoạt động của enzyme. Đa số các bệnh nhân mang CYP2B6*6 hiện đang duy trì ở liều methadone hàng ngày mức trung bình (61-100 mg/ngày) thấp hơn so với bệnh nhân mang CYP2B6*4. Đối với các đa hình gen CYP2B6*9 và CYP2B6*2, kết quả thu được từ nghiên cứu này chưa thật sự rõ ràng do số lượng đối tượng tham gia nghiên cứu mang

các đa hình gen này khá thấp. Điều này có thể do quy mô của nghiên cứu còn hạn chế, số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu chưa đủ nhiều để phản ánh đúng thực trạng kiểu hình các đa hình gen này trên quần thể.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này là một trong những nghiên cứu đầu tiên về đa hình đơn gen CYP2B6 ở các bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện hiện đang điều trị bằng phương pháp methadone thay thế tại Việt Nam. Kết quả của nghiên cứu này là góc nhìn về nghiên cứu gen dược động học với liều lượng methadone duy trì cần thiết, và góp phần hình thành nên công cụ hỗ trợ hữu hiệu các bác sĩ khi chỉ định liều dùng phù hợp và thực tiễn cho từng bệnh nhân trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kharasch ED, Regina KJ, Blood J, Friedel C.** Methadone Pharmacogenetics: CYP2B6 Polymorphisms Determine Plasma Concentrations, Clearance, and Metabolism. *Anesthesiology*. 2015 Nov;123(5):1142-53. doi: 10.1097/ALN.0000000000000867. PMID: 26389554; PMCID: PMC4667947.
2. **Wang SC, Ho IK, Tsou HH, Tian JN, Hsiao CF, Chen CH, Tan HK, Lin L, Wu CS, Su LW, Huang CL, Yang YH, Liu ML, Lin KM, Chen CY, Liu SC, Wu HY, Chan HW, Tsai MH, Lin PS, Liu YL.** CYP2B6 polymorphisms influence the plasma concentration and clearance of the methadone S-enantiomer. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Aug;31(4):463-9. doi: 10.1097/JCP.0b013e318222b5dd. PMID: 21694616.
3. **Zanger UM, Klein K.** Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (CYP2B6): advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance. *Front Genet*. 2013 Mar 5;4:24. doi: 10.3389/fgene.2013.00024. PMID: 23467454; PMCID: PMC3588594.
4. **Langmia IM, Just KS, Yamoune S, Brockmüller J, Masimirembwa C, Stingl JC.** CYP2B6 Functional Variability in Drug Metabolism and Exposure Across Populations-Implication for Drug Safety, Dosing, and Individualized Therapy. *Front Genet*. 2021 Jul 12;12:692234. doi: 10.3389/fgene.2021.692234. PMID: 34322158; PMCID: PMC8313315.
5. **Hashemi-Soteh MB, Hosseini E, Fazelnia S, Ghasemian-Sorbeni F, Madahian S, Shiran MR.** Frequencies of CYP2B6*4,*5, and *6 Alleles within an Iranian Population (Mazandaran). *Genet Res (Camb)*. 2021 Dec 2;2021:8703812. doi: 10.1155/2021/8703812. PMID: 34949964; PMCID: PMC8660211.
6. **Gadel S, Friedel C, Kharasch ED.** Differences in Methadone Metabolism by CYP2B6 Variants. *Drug Metab Dispos*. 2015 Jul;43(7): 994-1001. doi: 10.1124/dmd.115.064352. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25897175; PMCID: PMC4468442.

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ TAS, MDA HUYẾT TƯƠNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ Ở NGƯỜI TĂNG HUYẾT ÁP

Nguyễn Thị Diệp Anh¹, Trần Thanh Dương¹, Hoàng Thu Nga¹, Nguyễn Thị Bích Ngọc², Phạm Thị Đức Hạnh¹, Phạm Thiện Ngọc³

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát mối liên quan của một số yếu tố nguy cơ gây tăng huyết áp với nồng độ TAS (Total Antioxidant Status) và MDA (Malondialdehyde) huyết tương ở người tăng huyết áp (THA). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang ở 67 người THA tuổi 40-69. Sử dụng bộ câu hỏi phỏng vấn và cân đo nhân trắc để thu thập các yếu tố nguy cơ: hoạt động thể lực, hút thuốc lá, sử dụng rượu bia, thừa cân béo phì, béo bụng. Nồng độ TAS huyết tương (HT) được đo trên máy AU480 của hãng Beckman coulter. Nồng độ MDA HT được đo trên máy UV-Vis của hãng Shimadzu. **Kết quả:** Nhóm người THA và hút thuốc lá, nồng độ TAS HT ($1,42 \pm 0,12$ mmol/L) và nhóm THA có sử dụng rượu bia ở mức cao, nồng độ TAS HT ($1,45 \pm 0,12$ mmol/L) đều thấp hơn tương ứng so với nồng độ TAS HT ở nhóm THA không hút thuốc lá ($1,59 \pm 0,28$ mmol/L) và nhóm THA sử dụng rượu bia mức thấp ($1,59 \pm 0,18$ mmol/L) lần lượt với $p < 0,01$ và $p < 0,05$. Nồng độ MDA HT trung bình ở nhóm hút thuốc lá ($2,47 \pm 0,40$

nmol/L) cao hơn so với nhóm không hút thuốc lá ($2,21 \pm 0,34$ nmol/L) với $p < 0,05$. **Kết luận:** Ở những người THA, việc sử dụng thuốc lá và uống rượu bia ở mức nguy cơ cao làm tăng quá trình peroxy hóa lipid (MDA) và giảm nồng độ tổng các chất chống oxy hóa (TAS) trong huyết tương.

Từ khóa: Tăng huyết áp, Total antioxidant status (TAS), Malondialdehyde (MDA).

SUMMARY

STUDY ON TAS, MDA PLASMA CONCENTRATIONS, AND SOME RISK FACTORS IN PEOPLE WITH HYPERTENSION

Objective: Survey of the relationship between some risk factors for hypertension and plasma TAS (total antioxidant status) and MDA (malondialdehyde) concentrations in hypertensive people. **Subjects and methods:** A cross-sectional study conducted in Thai Nguyen City in 67 patients with hypertension aged 40-69. Interview questionnaires and anthropometric measurements were used to collect risk factors including physical activity, smoking, alcohol consumption, overweight/obesity, and abdominal obesity. Plasma TAS concentration was measured on a Beckman Coulter AU480 machine. Plasma MDA concentration was measured on a Shimadzu UV-Vis machine. The study was conducted from February to December 2023. **Results:** Among hypertensive patients, the mean TAS concentration in the smoking group (1.42 ± 0.12 mmol/L) and the high-risk alcohol consumption group (1.45 ± 0.12 mmol/L) were both lower than the non-smoking group ($1.59 \pm$

¹Viện Dinh dưỡng Quốc Gia

²Đại học Y Hà Nội

³Đại học Phenikaa

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Diệp Anh
SĐT: 0982137022

Email: diepanhnin@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Nghiêm Luật

0.28 mmol/L) and the low-risk alcohol consumption group (1.59 ± 0.18 mmol/L) respectively, with $p < 0.01$ and $p < 0.05$; the mean MDA concentration in the smoking group (2.47 ± 0.40 nmol/L) was higher than in the non-smoking group (2.21 ± 0.34 nmol/L) with $p < 0.05$. **Conclusion:** Among hypertensive patients, smoking and high-risk alcohol consumption increase lipid peroxidation (MDA) and reduce total antioxidant status (TAS) in the blood.

Keywords: Hypertension, Total Antioxidant Status (TAS), Malondialdehyde (MDA).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo diễn đàn kinh tế Thế giới dự báo, đến năm 2025, sẽ có gần ba phần tư người THA sống ở các nước đang phát triển [1]. Tại Việt Nam, kết quả điều tra quốc gia các yếu tố nguy cơ bệnh không lây nhiễm (STEPS) năm 2015 và năm 2020 cho thấy, tỉ lệ THA đã gia tăng đáng kể từ 18,9% năm 2015 lên 26,2% năm 2020 [2,3]. Tỷ lệ THA ở Thái Nguyên khá cao, theo Phạm Thị Lệ Thu (2022) cho thấy, có tới 39,2% người trưởng thành (>18 tuổi) tại tỉnh Thái Nguyên bị THA trong đó tính riêng ở người cao tuổi (>70 tuổi) tỉ lệ THA lên đến 55,3% [4]. Các yếu tố nguy cơ gây THA bao gồm các yếu tố có thể thay đổi được và không thể thay đổi được. Những thay đổi về lối sống như chế độ ăn uống, hoạt động thể chất, sử dụng rượu và hút thuốc lá, cũng như béo phì, đều được coi là yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được. Việc tập trung vào các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được là những cách để ngăn ngừa và kiểm soát bệnh THA. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy các yếu tố nguy cơ THA có liên quan tới tình trạng oxy hóa cũng như chống oxy hóa của cơ thể [5,6,7]. Khi cơ thể

mất cân bằng oxy hóa, dẫn tới sự gia tăng quá trình oxy hóa có thể gây tổn thương tế bào và được coi là yếu tố gây nên sự lão hóa và phát triển các bệnh mạn tính không lây như béo phì, đái tháo đường, bệnh lý tim mạch, ung thư, ...

Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu về mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ bệnh THA với tình trạng oxy hóa và chống oxy hóa ở người THA. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện với mục tiêu: **Khảo sát mối liên quan của một số yếu tố nguy cơ gây tăng huyết áp với nồng độ TAS và MDA huyết tương ở người tăng huyết áp (THA)**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang mô tả có đối chứng và phân tích.

Thời gian thực hiện: từ tháng 2/2023 đến tháng 12/2023.

Địa điểm nghiên cứu: Thành phố Thái nguyên.

2.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho việc kiểm định sự khác nhau giữa 2 giá trị trung bình.

$$n = Z^2_{(\alpha,\beta)} \frac{\delta^2}{\Delta^2}$$

Trong đó: n: số lượng mẫu nghiên cứu. δ : độ lệch chuẩn, $\delta = 0,25$ là độ lệch chuẩn của nồng độ TAS trong nghiên cứu của Paweł Gać (2021) về tình trạng chống oxy hóa toàn phần, nồng độ selen huyết thanh và đánh giá siêu âm độ dày lớp nội mạc động mạch cảnh ở người bệnh tăng huyết áp động mạch ($\delta = 0,25$) [8]. Δ : sự khác biệt ước tính về nồng độ TAS trung bình giữa 2 nhóm

nghiên cứu, $\Delta = 0,11$ mmol/L. α : mức ý nghĩa thống kê, với độ tin cậy 95%, $\alpha = 0,05$. β là xác suất mắc phải sai lầm loại 2, $\beta = 0,1$. Với $\alpha = 0,05$ và $\beta = 0,1$, $Z2(\alpha,\beta) = 10,5$. Cỡ mẫu tính được là 54 đối tượng. Thực tế nghiên cứu tiến hành trên 67 người THA.

Lựa chọn người 40 – 69 tuổi hiện đang điều trị ngoại trú THA tại trung tâm Y tế thành phố Thái Nguyên. Tiêu chuẩn loại trừ: các đối tượng mắc bệnh đái tháo đường (ĐTĐ), suy tim, suy thận, ung thư, người có dị tật hình dáng cơ thể như gù vẹo, các dị tật bẩm sinh, câm, điếc, lú lẫn, rối loạn tâm thần, hoặc đang dùng các sản phẩm giàu chất chống oxy hóa như Vitamin A, Viatmin E, Vitamin C, Glutathion... trong vòng 3 tháng trước khi tham gia nghiên cứu.

2.3. Phương pháp thu thập số liệu

- Chẩn đoán phân độ huyết áp (HA) theo hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và quản lý một số bệnh không lây nhiễm tại trạm y tế xã của Bộ Y tế năm 2019. Huyết áp bình thường khi HA tâm thu < 130 mmHg và HA tâm trương < 85 mmHg; Huyết áp bình thường cao: HA tâm thu từ 130 đến 139 mmHg và/hoặc HA tâm trương từ 85 đến 89 mmHg; Tăng huyết áp: HA tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc HA tâm trương ≥ 90 mmHg hoặc người đang điều trị dùng thuốc hạ huyết áp.

- Sử dụng bộ câu hỏi để phỏng vấn thông tin chung và các yếu tố nguy cơ THA trên các đối tượng tham gia nghiên cứu. Đánh giá hoạt động thể lực, dựa vào bảng câu hỏi hoạt động thể chất (IPAQ: International physical activity questionnaire). Hoạt động thể lực đạt ≥ 600 MET/tuần, trong đó: mỗi 1 phút hoạt động thể lực mạnh tương đương 8 MET; mỗi 1 phút hoạt động thể lực trung bình

tương đương 4 MET; đi bộ 1 phút tương đương 3,3 MET. Đánh giá mức độ sử dụng rượu bia dựa theo bộ dụng cụ sàng lọc AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test - Công cụ xác định rối loạn do sử dụng rượu, bia) của Tổ chức Y tế thế giới. Tổng điểm từ 0 đến tối đa là 40, phân loại: mức nguy cơ thấp: 0-7 điểm; mức nguy cơ cao: trên 8 điểm.

- Sử dụng cân thước xác định chỉ số BMI. Đánh giá tình trạng dinh dưỡng theo tiêu chuẩn của tổ chức Y tế thế giới (WHO) áp dụng cho người châu Á [BMI = Cân nặng (kg)/Chiều cao² (m²)]. Phân loại: thiếu cân: BMI < 18,5; bình thường: BMI từ 18,5 - 22,9; thừa cân: BMI từ 23 - 24,9; béo phì độ I: BMI từ 25 - 29,9; béo phì độ II: BMI ≥ 30 . Chỉ số vòng bụng: Béo bụng được xác định khi vòng bụng ≥ 90 cm ở nam và ≥ 80 cm ở nữ.

- Thu thập mẫu máu: Máu tĩnh mạch được lấy vào buổi sáng (BN nhịn đói), chống đông heparin. Ly tâm lấy huyết tương bảo quản ở -20°C cho đến khi thực hiện XN. Nồng độ TAS HT được đo trên máy hóa sinh tự động AU 480 của hãng Beckman coulter. Nồng độ MDA HT được đo trên máy UV-Vis của hãng hãng Shimadzu.

2.4. Xử lý số liệu: số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Giá trị của các biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình (TB) \pm độ lệch chuẩn (SD). Đánh giá sự khác biệt giữa các cặp giá trị trung bình bằng kiểm định Test student (t-test) hoặc Mann Whitney-test. Các biến định tính/được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%). Đánh giá sự khác biệt giữa các cặp tỷ lệ bằng kiểm định χ^2 test.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức - Viện Dinh dưỡng thông qua. Được sự phối hợp của trường Đại học Y Dược – Đại học Thái Nguyên và Trung tâm Y tế thành phố Thái Nguyên. Người tham gia nghiên cứu

được giải thích rõ về mục đích, nội dung, quyền lợi khi tham gia và có quyền rút khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào. Tất cả các dụng cụ sử dụng trong nghiên cứu đều đảm bảo an toàn tuyệt đối, không gây tổn thương hoặc rủi ro cho người tham gia.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**Bảng 1. Một số đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu**

Đặc điểm chung		TB ± SD
Huyết áp tâm thu (mmHg)		147,21 ± 20,49
Huyết áp tâm trương (mmHg)		88,48 ± 11,33
Tuổi trung bình		62,81 ± 5,57
Các yếu tố nguy cơ		n (%)
Giới tính	Nam	34 (50,7)
	Nữ	33 (49,3)
Hoạt động thể lực	Không đạt	11(16,4)
	Đạt	56 (83,6)
Hút thuốc lá	Có	9 (13,4)
	Không	58 (86,6)
Sử dụng rượu bia	Nguy cơ cao	9 (13,4)
	Nguy cơ thấp	58 (86,6)
Thừa cân, béo phì	Có	43 (64,2)
	Không	24 (35,8)

Số liệu được trình bày: (trung bình ± SD) hoặc tỷ lệ (%)

Kết quả cho thấy, trung bình huyết áp tâm thu là: 147,21 ± 20,49 mmHg và huyết áp tâm trương là 88,48 ± 11,33mmHg. Tuổi trung bình là 62,81 ± 5,57 tuổi. Tỷ lệ giới

tính nam và nữ là tương đương nhau. Tỷ lệ thừa cân và béo phì khá cao với 64,2%. Tỷ lệ hoạt động thể lực không đạt là 16,4%. Tỷ lệ hút thuốc lá và sử dụng rượu bia mức nguy cơ cao đều chiếm 13,4%.

Bảng 2. Nồng độ TAS với một số yếu tố nguy cơ ở người THA

Yếu tố nguy cơ		Số lượng n = 67	TAS (mmol/L) TB ± SD	P
Giới tính	Nam	34	1,62 ± 0,17	0,008
	Nữ	33	1,51 ± 0,18	
Hút thuốc lá	Có	9	1,42 ± 0,12	0,009
	Không	58	1,59 ± 0,18	
Sử dụng rượu bia	Nguy cơ cao	9	1,45 ± 0,12	0,015
	Nguy cơ thấp	58	1,59 ± 0,18	

Hoạt động thể lực	Không đạt	11	1,64 ± 0,21	0,175
	Đạt	56	1,55 ± 0,17	
Béo phì	Có	24	1,59 ± 0,16	0,339
	Không	43	1,55 ± 0,19	
Béo bụng	Có	35	1,55 ± 0,19	0,370
	Không	32	1,59 ± 0,18	

Số liệu được trình bày dưới dạng (trung bình ± SD); t-test được sử dụng để so sánh giữa hai nhóm.

Kết quả cho thấy nồng độ TAS HT trung bình ở nam giới (1,62 ± 0,17 mmol/L) cao hơn có ý nghĩa thống kê (YNTK) so với nữ giới (1,51 ± 0,18 mmol/L) với p<0,01. Nồng độ TAS HT trung bình ở nhóm hút thuốc lá (1,42 ± 0,12 mmol/L) và nhóm sử dụng rượu

bia ở mức nguy cơ cao (1,45 ± 0,12 mmol/L) đều thấp hơn có YNTK so với nhóm không hút thuốc lá (1,59 ± 0,18 mmol/L) và nhóm sử dụng rượu bia mức nguy cơ thấp (1,59 ± 0,18 mmol/L) lần lượt với p<0,01 và p<0,05. Không thấy mối liên quan giữa tình trạng béo phì, béo bụng với nồng độ TAS ở người THA.

Bảng 3. Nồng độ MDA với một số yếu tố nguy cơ ở người THA

Yếu tố nguy cơ		n= 67	MDA (nmol/mL) TB ± SD	p
Giới tính	Nam	34	2,30 ± 0,41	0,199
	Nữ	33	2,18 ± 0,29	
Hút thuốc lá	Có	9	2,47 ± 0,40	0,040
	Không	58	2,21 ± 0,34	
Sử dụng rượu bia	Nguy cơ cao	9	2,34 ± 0,25	0,392
	Nguy cơ thấp	58	2,23 ± 0,37	
Hoạt động thể lực	Không đạt	11	2,25 ± 0,40	0,924
	Đạt	56	2,24 ± 0,36	
Béo phì	Có	24	2,36 ± 0,38	0,051
	Không	43	2,18 ± 0,33	
Béo bụng	Có	35	2,22 ± 0,35	0,626
	Không	32	2,27 ± 0,38	

Số liệu được trình bày dưới dạng (trung bình ± SD); t-test được sử dụng để so sánh giữa hai nhóm.

Kết quả cho thấy, nồng độ TAS HT trung bình ở nhóm hút thuốc lá (2,47 ± 0,40 nmol/mL) cao hơn có YNTK so với nhóm không hút thuốc lá (2,21 ± 0,34 nmol/mL) với p<0,05. Không thấy mối liên quan giữa tình trạng sử dụng rượu bia, hoạt động thể

lực, béo phì, béo bụng với nồng độ MDA HT ở người THA.

IV. BÀN LUẬN

Tình trạng thừa cân béo phì là một trong những yếu tố nguy cơ của bệnh THA. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ thừa cân béo phì là khá cao với 64,2% người THA bị thừa cân béo phì. Kết quả nghiên

cứu cho thấy, nồng độ TAS HT trung bình ở nam ($1,62 \pm 0,17$ mmol/L) cao hơn so với nữ ($1,51 \pm 0,18$ mmol/L) với $p < 0,01$ và không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ MDA HT trung bình giữa nam và nữ. Kết quả này tương đồng khi so sánh với nghiên cứu của AB Fraile-Bermuder (2015) trên đối tượng người cao tuổi (≥ 60 tuổi, 61 nữ, 34 nam) ở Tây Ban Nha cũng có kết quả nồng độ TAS HT ở nam ($1,33 \pm 0,33$ mmol/L) cao hơn nữ ($1,09 \pm 0,25$ mmol/L) $p < 0,05$ và mức lipoperoxide (TBARS thông qua nồng độ MDA) không có sự khác biệt giữa nam và nữ [9].

Chiến lược đơn giản và hợp lý để kiểm soát THA là tập trung vào các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được. Duy trì lối sống lành mạnh có thể làm giảm huyết áp tâm thu xuống 3,5 mm Hg và giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch (CVD) khoảng 30%. Khói thuốc lá bao gồm một số hợp chất hữu cơ như hydrocarbon, aldehyd, oxit nitric, phenol và gốc quinone. Các hợp chất này trực tiếp hoặc gián tiếp gây tăng sinh các gốc tự do gây nên stress oxy hóa trong cả hệ hô hấp và khắp cơ thể. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nồng độ TAS HT trung bình ở người THA có hút thuốc lá ($1,42 \pm 0,12$ mmol/L) thấp hơn so với người THA không hút thuốc lá ($1,59 \pm 0,18$ mmol/L) với $p < 0,01$. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Reza Ahmadkhamiha (2021) ở 150 người tham gia (74 nữ và 76 nam) cho kết quả nồng độ TAS HT ở nhóm hút thuốc ($1,096$ mmol/L) là thấp nhất, thấp hơn nhóm hút thuốc thụ động ($1,220$ mmol/L) và nhóm không hút thuốc ($1,844$ mmol/L) là cao nhất ($p < 0,05$) [5]. Kết quả trong nghiên cứu này

cho thấy nồng độ MDA HT trung bình ở người THA có hút thuốc lá ($2,47 \pm 0,40$ nmol/ml) cao hơn so với người THA không hút thuốc lá ($2,21 \pm 0,34$ nmol/mL) với $p < 0,05$. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Usha Dudeja Bindal (2015) trên 60 người THA ở độ tuổi 30-60 cho thấy, nồng độ MDA ở nhóm có hút thuốc lá ($2,07 \pm 0,15$ μ mol/mL) cao hơn so với nhóm không hút thuốc lá ($1,49 \pm 0,13$ μ mol/mL) với $p < 0,001$ [6]. Như vậy có thể thấy rằng, ở những người THA có hút thuốc lá đã chịu sự tác động của việc hút thuốc lá làm giảm nồng độ các chất chống oxy hóa (TAS) và làm tăng quá trình peroxy hóa lipid (tăng nồng độ MDA huyết tương).

Stress oxy hóa do rượu gây ra đã được chứng minh là có liên quan đến sự suy giảm các chất chống oxy hóa bao gồm superoxide dismutase (SOD), catalase và glutathione peroxidase (GPx); gây ra quá trình peroxid hóa lipid, bất hoạt protein, tăng sản xuất cytokine, ty thể và tổn thương DNA dẫn đến chết tế bào. Kết quả trong nghiên cứu này cho thấy, nồng độ TAS HT trung bình ở người THA có sử dụng rượu bia ở mức nguy cơ cao ($1,45 \pm 0,12$ mmol/L) thấp hơn so với nhóm sử dụng rượu bia mức nguy cơ thấp ($1,59 \pm 0,18$ mmol/L) với $p < 0,05$. Khi đánh giá mối liên quan của chỉ số MDA với tình trạng sử dụng rượu bia cho thấy: Ở các đối tượng sử dụng rượu mức nguy cơ cao có nồng độ MDA HT cao hơn các đối tượng sử dụng rượu mức nguy cơ thấp ($p > 0,05$). Tương tự với nhận định này nghiên cứu của L.Moraes và cộng sự (2023) đánh giá dấu hiệu Stress oxy hóa ở người sử dụng Ethanol cho kết quả nồng độ MDA HT ở nhóm sử

dùng Ethanol (52 bệnh nhân nhập viện điều trị chứng nghiện rượu) là 1,47 (1,14 – 1,95) $\mu\text{mol/L}$ cao hơn nhóm đối chứng ($n=50$) [1,25 (1,06 – 1,5) $\mu\text{mol/L}$], $p= 0,007$ [7]. Như vậy tình trạng sử dụng rượu bia ở mức nguy cơ cao ảnh hưởng tới hệ thống chống oxy hóa của cơ thể, làm giảm tổng các chất chống oxy hóa máu (TAS) và làm tăng nồng độ MDA máu hay tăng quá trình peroxy hóa lipid đặc trưng cho tình trạng oxy hóa trong cơ thể. Chúng tôi chưa thấy mối liên quan giữa yếu tố hoạt động thể lực, hay tình trạng béo phì, béo bụng với chỉ số TAS và MDA huyết tương trên các đối tượng là người bệnh THA.

V. KẾT LUẬN

Ở người THA có sử dụng thuốc lá và uống rượu bia ở mức nguy cơ cao làm tăng quá trình peroxy hóa lipid (MDA) và giảm nồng độ tổng các chất chống oxy hóa (TAS) trong huyết tương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Economic** (2011). “Global Economic Burden of Non-communicable Diseases,” in World Economic Forum and the Harvard School of Public Health.
2. **Bộ Y tế, Cục Y tế dự phòng** (2016). “Điều tra quốc gia yếu tố nguy cơ bệnh không lây nhiễm tại Việt Nam năm 2015.”
3. **Cục Y tế dự phòng** (2021). Báo cáo tóm tắt “Điều tra quốc gia yếu tố nguy cơ bệnh không lây nhiễm tại Việt Nam 2020.”
4. **Phạm Thị Lệ Thu** (2022). Thực trạng bệnh đái tháo đường và tăng huyết áp ở người trưởng thành tại tỉnh Thái Nguyên năm 2020. Tạp chí Nội tiết và Đái tháo đường. số 51 trang 70-72.
5. **Ahmadkhanha R, Yousefian F, Rastkari N**. Impact of smoking on oxidant/antioxidant status and oxidative stress index levels in serum of the university students. *J Environ Health Sci Eng*. 2021 Apr 26;19(1):1043–6.
6. **Bindal U, Saxena R, Sharma D, Alok M, Lal**. Assessment of Plasma Total Antioxidant Activity in Hypertensive Smokers. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences (SJAMS)*. 2015 Jan 1;1543–6.
7. **Moraes L, Dries SS, Seibert BS, Linden R, Perassolo MS**. Evaluation of oxidative stress markers in ethanol users. *Braz J Med Biol Res*. 2023;56:e12465.
8. **Pawel Ga'c, et al.** (2021). The Total Antioxidant Status, Serum Selenium Concentrations and the Ultrasound Assessment Carotid Intima Media Thickness in Patients with Arterial Hypertension. *Antioxidants* 10, 63.
9. **Fraille-Bermúdez AB, Kortajarena M, Zarrazquin I, Maquibar A, Yanguas JJ, Sánchez-Fernández CE, et al.** Relationship between physical activity and markers of oxidative stress in independent community-living elderly individuals. *Exp Gerontol*. 2015 Oct; 70:26–31.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ NT-PROBNP HUYẾT THANH VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Trần Khánh Chi^{1,2}, Bùi Thị Duyên¹, Phạm Thị Vân Anh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT). **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 82 bệnh nhân được chẩn đoán đợt cấp BPTNMT điều trị tại Khoa Nội tiết - Hô hấp và Khoa Cấp cứu và Hồi sức tích cực, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Kết quả:** Nồng độ NT-proBNP có liên quan với mức độ nặng đợt cấp BPTNMT theo đề xuất Rome và suy tim EF < 50% ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT. Nhóm bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP > 125 pg/mL có nồng độ TroponinT trung bình, ALĐMP trung bình, tỷ lệ bệnh nhân đặt nội khí quản, thông khí áp lực dương không xâm nhập và tỷ lệ điều trị tại ICU cao hơn nhóm bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP < 125 pg/mL. **Kết luận:** Bệnh nhân đợt cấp BPTNMT, nồng độ NT-proBNP tăng cao có liên quan đến tình trạng nặng, có nguy cơ cần điều trị tại ICU và các can thiệp điều trị suy hô hấp. Điều này có ý nghĩa

trong tiên lượng, theo dõi và dự phòng các biến chứng nặng cho bệnh nhân.

Từ khóa: NT-proBNP, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Viết tắt: BPTNMT: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, ALĐMP: áp lực động mạch phổi

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM NT-PROBNP LEVELS AND CLINICAL, PARACLINICAL FEATURES AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTION PULMONARY DISEASE

Objective: To assess the relationship between serum NT-proBNP levels and clinical, paraclinical features and outcomes in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 82 patients diagnosed acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease hospitalized by Department of Endocrinology-Respiratory Medicine and Department of Emergency Medicine and Intensive Care, Hanoi Medical University Hospital. **Results:** In patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, NT-proBNP levels were associated with the severity according to the Rome proposal and heart failure EF < 50%. In patients with NT-proBNP levels > 125 pg/mL, mean Troponin T levels, mean pulmonary artery pressure, the proportion of patients intubated,

¹Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Khánh Chi

SĐT: 0904686682

Email: tranhanhchi@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 25.6.2024

Ngày phản biện khoa học: 5.7.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Phạm Thiện Ngọc

noninvasive positive pressure ventilation and the proportion of patients treated in the ICU were higher. **Conclusion:** In patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, elevated NT-proBNP levels were associated with the severity and they were at risk of ICU treatment and respiratory failure interventions. This is meaningful in monitoring, predicting, and prevention of serious complications for patients.

Keywords: NT-proBNP, chronic obstructive pulmonary disease

Acronyms: BPTNMT: chronic obstructive pulmonary disease, ALDMP: pulmonary artery pressure

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là nguyên nhân hàng đầu về tỷ lệ tử vong và gánh nặng kinh tế, xã hội của BPTNMT. Bệnh nhân BPTNMT dễ bị các đợt cấp, được đặc trưng bởi tình trạng nặng lên cấp tính của các triệu chứng hô hấp, đòi hỏi cần phải thay đổi phác đồ điều trị thông thường, làm tăng chi phí điều trị và gánh nặng kinh tế, xã hội cho người bệnh. Mỗi năm, có 30-50% bệnh nhân BPTNMT trải qua ít nhất một đợt cấp, ngay cả những đợt cấp mức độ trung bình cũng làm tăng nguy cơ xuất hiện nhiều đợt cấp trầm trọng và tiến triển bệnh quá mức, dẫn đến tăng nguy cơ tử vong.¹ Nhận biết sớm các dấu hiệu nặng, các dấu hiệu chuyển biến xấu của đợt cấp BPTNMT giúp bác sỹ điều trị có thể tiên lượng nguy cơ phải nằm viện dài ngày, nguy cơ tử vong của bệnh nhân; từ đó chủ động xây dựng kế hoạch điều trị và chăm sóc tối ưu, rút ngắn thời gian nằm viện, giảm nguy cơ biến chứng nặng và tử vong cũng như chi phí điều trị cho bệnh nhân. Nghiên cứu các dấu ấn sinh học tương quan với diễn biến của

bệnh là thực sự cần thiết, giúp theo dõi, tiên lượng, điều trị, dự phòng các biến chứng nặng của đợt cấp BPTNMT. NT-proBNP là một dấu ấn sinh học được sử dụng trong chẩn đoán, phân tầng nguy cơ, điều trị và theo dõi bệnh suy tim. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, nồng độ NT-proBNP tăng cao có mối liên quan đến tình trạng nặng và tỷ lệ tử vong của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm mục tiêu: **Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Gồm những bệnh nhân nhập viện và điều trị tại Khoa Nội tiết-Hô hấp và Khoa Cấp cứu và Hồi sức tích cực, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 01/2022 đến tháng 02/2024 được chẩn đoán đợt cấp BPTNMT thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

*** Tiêu chuẩn lựa chọn:**

- Bệnh nhân được chẩn đoán đợt cấp BPTNMT theo hướng dẫn của Bộ Y tế (2023).

- BN được làm xét nghiệm định lượng NT-proBNP huyết thanh và siêu âm tim.

- BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

*** Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Bệnh nhân nhập viện vì khó thở không do đợt cấp BPTNMT.

- Bệnh nhân có tiền sử suy thận.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện

- Các biến số/chỉ số nghiên cứu:

+ Một số đặc điểm chung: tuổi, giới, tình trạng hút thuốc

+ Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị của bệnh nhân: phân loại mức độ nặng đợt cấp BPTNMT theo đề xuất Rome (mức độ nặng, mức độ trung bình, mức độ nhẹ), chỉ số siêu âm tim (phân suất tổng máu EF, ALĐMP), troponin T, NT-proBNP, các can thiệp điều trị suy hô hấp (đặt nội khí quản, mở khí quản, NIPPV), điều trị tại ICU, tình trạng tử vong

- Theo khuyến cáo của hiệp hội tim mạch Châu Âu ESC (2023), nồng độ NT-proBNP ≥ 125 pg/mL có thể được sử dụng như một tiêu chí để chẩn đoán suy tim. Vì vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng tham gia

nghiên cứu được chia thành 2 nhóm: nhóm bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP > 125 pg/mL và nhóm bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP < 125 pg/mL để đánh giá một số đặc điểm cận lâm sàng, kết quả điều trị giữa những bệnh nhân đợt cấp BPTNMT có nguy cơ cao mắc suy tim và không mắc suy tim theo phân loại nồng độ NT-proBNP với giá trị cut-off là 125 pg/mL.

- Nồng độ NT-proBNP huyết thanh được định lượng theo nguyên lý Điện hóa phát quang trên máy Cobass 8000.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu được thu thập và xử lý theo chương trình SPSS 20.0

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc đạo đức của nghiên cứu y học. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được bảo mật

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		n	%
Tuổi trung bình ($\bar{X} \pm SD$): 73,5 \pm 9,3 tuổi (từ 54 - 93 tuổi)			
Giới tính	Nam	72	87,8
	Nữ	10	12,2
Hút thuốc lá	Có	50	61,0
	Không	32	39,0

Nhận xét: Nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 73,5 + 9,3 tuổi; bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ cao (58,9%); bệnh nhân hút thuốc chiếm ưu thế (61%).

3.2. Mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT

Bảng 2: Mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP và mức độ nặng đợt cấp BPTNMT theo đề xuất Rome (N=82)

NT-proBNP (pg/mL)	\bar{X}	SD	Min	Max	p
Mức độ nặng					
Nhẹ	554,2	992,0	24,3	4716,0	0,000
Trung bình	1205,2	1899,1	39,4	7355,0	
Nặng	2493,4	3335,3	10,7	14210,0	

Nhận xét: Nồng độ NT-proBNP trung bình của nhóm bệnh nhân đợt cấp BPTNMT mức độ nặng theo đề xuất Rome là 2493,4 \pm 3335,3 pg/mL, nồng độ NT-proBNP trung bình của

nhóm mức độ trung bình là $1205,2 \pm 1899,1$ pg/mL và của nhóm mức độ nhẹ là $554,2 \pm 992,0$ pg/mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%, $p=0,000 < 0,05$

Bảng 3: Mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP và suy tim ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT (N= 82)

Nồng độ NT-proBNP (pg/mL)	\bar{X}	SD	Min	Max	p
Nhóm bệnh nhân có EF < 50%	3595,4	2901,7	111,2	7355	0,016
Nhóm bệnh nhân có EF \geq 50%	1106,9	2089,6	10,7	14210	

Nhận xét: Nồng độ NT-proBNP trung bình ở nhóm bệnh nhân có EF > 50% ($3595,4 \pm 2901,7$ pg/mL) cao hơn nồng độ NT-proBNP trung bình ở nhóm bệnh nhân có nồng độ EF >50% ($1106,9 \pm 2089,6$ pg/mL) có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%, $p=0,016 < 0,05$.

Theo khuyến cáo của hiệp hội tim mạch Châu Âu ESC (2023), nồng độ NT-proBNP

≥ 125 pg/mL có thể được sử dụng như một tiêu chí để chẩn đoán suy tim. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá một số đặc điểm cận lâm sàng, kết quả điều trị giữa những bệnh nhân đợt cấp BPTNMT có nguy cơ cao mắc suy tim và không mắc suy tim theo phân loại nồng độ NT-proBNP với giá trị cut-off là 125 pg/mL

Bảng 4: Mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP và một số chỉ số cận lâm sàng của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT

Nồng độ NT-proBNP		NT-proBNP >125 pg/mL (n=63)	NT-proBNP < 25 pg/mL (n=19)	P
Chỉ số ($\bar{X} \pm SD$)				
Troponin T (ng/L)		$37,5 \pm 44,0$	$14,4 \pm 8,3$	0,000
Siêu âm tim	Áp lực động mạch phổi (mmHg)	37 ± 14	27 ± 5	0,000

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP > 125 pg/mL có nồng độ Troponin T trung bình ($37,5 \pm 44,0$ ng/L) và ALĐMP trung bình (37 ± 14 mmHg) cao hơn ở nhóm bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP < 125 pg/mL có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%, $p < 0,05$.

Bảng 5: Mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP và các can thiệp điều trị của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT

Các can thiệp điều trị của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT (n, %)	Tất cả các trường hợp (N=82)	NT-proBNP >125 pg/mL (n=63)	NT-proBNP <125 pg/mL (n=19)	p
Đặt nội khí quản	13 15,9%	13 20,6%	0 0%	0,032
Mở khí quản	2 2,4%	2 3,2%	0 0%	1,000
NIPPV	32 39,0%	29 46,0%	3 15,8%	0,018

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân đặt nội khí quản (20,6%), tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thông khí áp lực dương không xâm nhập (NIPPV)

(46,0%) của nhóm nồng độ NT-proBNP > 125 pg/mL cao hơn nhóm nồng độ NT-proBNP < 125 pg/mL có ý nghĩa thống kê

với độ tin cậy 95%, $p < 0,05$. Tỷ lệ bệnh nhân mở khí quản giữa hai nhóm là như

nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%, $p > 0,05$.

Bảng 6: Mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP và kết quả điều trị của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT

Kết quả điều trị	Tất cả các trường hợp (N=82)	NT-proBNP >125 pg/mL (n=63)	NT-proBNP <125 pg/mL (n=19)	p
Điều trị tại ICU	14 (17,1%)	14 (22,2%)	0(0%)	0,032
Tử vong	2 (2,4%)	2(3,2%)	0(0%)	1,000

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân điều trị tại ICU của nhóm nồng độ NT-proBNP > 125 pg/mL cao hơn nhóm nồng độ NT-proBNP < 125 pg/mL có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%, $p < 0,05$. Tỷ lệ bệnh nhân tử vong ở nhóm có nồng độ NT-proBNP > 125 pg/mL chiếm 3,2% và nhóm có nồng độ NT-proBNP < 125 pg/mL chiếm 0%, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%, $p=1,000 > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $73,5 \pm 9,3$ tuổi, tập trung chủ yếu ở nhóm tuổi từ 65-81 tuổi, thấp nhất là 54 tuổi và cao nhất là 93 tuổi. Trong 82 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ nam giới chiếm đa số (87,8%). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với các kết quả nghiên cứu của Tạ Bá Thắng và cộng sự (2021), độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $68,36 \pm 8,61$ tuổi, độ tuổi từ 60-79 tuổi chiếm đa số, nam giới chiếm tỷ lệ 92,4%². Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ chính gây nên BPTNMT. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 50 bệnh nhân hút thuốc lá (chiếm 61%) tương tự kết quả nghiên cứu của Abdel Azeem và cộng sự (2022), tỷ lệ

hút thuốc lá là 69,1%³.

4.2. Mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, nồng độ NT-proBNP trung bình của nhóm bệnh nhân đợt cấp BPTNMT mức độ nặng là $2493,4 \pm 3335,3$ pg/mL, của nhóm mức độ trung bình là $1205,2 \pm 1899,1$ pg/mL và của nhóm mức độ nhẹ là $554,2 \pm 992,0$ pg/mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%, $p=0,000 < 0,05$. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Zeng và cộng sự (2023): nồng độ NT-proBNP trung bình cao nhất ở nhóm mức độ nặng (522 ± 2432 pg/mL), đến nhóm có mức độ trung bình (470 ± 1518 pg/mL) và mức độ nhẹ (252 ± 938 pg/mL), có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%, $p < 0,001$.⁴ Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ NT-proBNP huyết thanh được ghi nhận kết quả sớm nhất kể từ khi bệnh nhân nhập viện và có mối liên quan với mức độ nặng của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT ($p=0,000$). Tuy nhiên, nồng độ NT-proBNP tăng cao có thể được phát hiện ngay từ khi người bệnh nhập viện. Điều này cho thấy người thầy thuốc có thể chỉ định xét nghiệm định lượng nồng độ NT-proBNP sớm hơn ngay khi bệnh nhân nhập viện giúp tiên lượng sớm mức độ nặng của bệnh nhân

đợt cấp BPTNMT, định hướng phác đồ điều trị cũng như dự phòng các biến chứng nặng có thể xảy ra với người bệnh.

NT-proBNP là một dấu ấn sinh học được sử dụng trong chẩn đoán, phân tầng nguy cơ, điều trị và theo dõi bệnh suy tim. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ NT-proBNP trung bình ở nhóm có chỉ số siêu âm tim EF < 50% là $3595,4 \pm 2901,7$ pg/mL cao hơn nhóm có chỉ số siêu âm tim EF $\geq 50\%$ là $1106,9 \pm 2089,6$ pg/mL có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%, $p=0,016 < 0,05$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi gần tương tự với kết quả của El Mallawany và cộng sự (2014): nồng độ NT-proBNP ở nhóm bệnh nhân suy tim tâm thu (EF < 50%) cao hơn nhóm bệnh nhân khác với độ tin cậy 95%, $p=0,001 < 0,05$.⁵ Như vậy, nồng độ NT-proBNP huyết thanh có xu hướng tăng cao ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT có phân suất tống máu giảm EF < 50%. Chỉ định xét nghiệm định lượng NT-proBNP sớm kể từ khi bệnh nhân nhập viện giúp bác sĩ điều trị có thể định hướng, dự phòng sớm các biến cố tim mạch ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT.

Theo khuyến cáo của hiệp hội tim mạch Châu Âu ESC (2023), nồng độ NT-proBNP ≥ 125 pg/mL có thể được sử dụng như một tiêu chí để chẩn đoán suy tim. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá một số đặc điểm cận lâm sàng, kết quả điều trị giữa những bệnh nhân đợt cấp BPTNMT có nguy cơ cao mắc suy tim và không mắc suy tim theo phân loại nồng độ NT-proBNP với giá trị cut-off là 125 pg/mL.

Nồng độ Troponin T trung bình của nhóm có nồng độ NT-proBNP > 125 pg/mL là $37,5 + 44,0$ ng/L cao hơn nồng độ Troponin T trung bình của nhóm có nồng độ NT-proBNP < 125 pg/mL là $14,4 + 8,3$ ng/L, có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%,

$p < 0,05$. Trong BPTNMT, các tế bào cơ tim bị tổn thương do tình trạng thiếu oxy mạn tính trong máu và sự gia tăng áp lực lên thành tim, dẫn đến cơ tim tăng phân giải protein, trong đó có Troponin T,⁶ đồng thời cũng kích thích giải phóng NT-proBNP. Điều này có thể giải thích cho kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ Troponin T tăng cao hơn trong nhóm bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP tăng. Tăng áp động mạch phổi là hệ quả của quá trình thiếu oxy mạn tính phế nang và suy tim phải do bệnh lý tâm phế mạn ở bệnh nhân BPTNMT. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ALĐMP trung bình của nhóm có nồng độ NT-proBNP > 125 pg/mL cao hơn nhóm có nồng độ NT-proBNP < 125 pg/mL (lần lượt là 37 ± 14 mmHg và 27 ± 5 mmHg) với độ tin cậy 95%, $p=0,000 < 0,05$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Tian và cộng sự (2021), nồng độ NT-proBNP trung bình ở nhóm bệnh nhân tăng ALĐMP cao hơn nhóm không tăng ALĐMP, với độ tin cậy 95%, $p < 0,001$, đồng thời nghiên cứu cũng đưa ra kết luận nồng độ NT-proBNP có hiệu quả trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT có tăng áp động mạch phổi.⁷

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân đặt nội khí quản (20,6%), sử dụng thông khí áp lực dương không xâm nhập (NIPPV) (46,0%) ở nhóm có nồng độ NT-proBNP > 125 pg/mL và nhóm có nồng độ NT-proBNP < 125 pg/mL là không như nhau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%, $p < 0,05$. Tỷ lệ bệnh nhân mở khí quản là như nhau giữa 2 nhóm với độ tin cậy 95%, $p > 0,05$. Như vậy, theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP ≥ 125 pg/mL có nhiều khả năng phải đặt nội khí quản, NIPPV hơn những bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP

dưới ngưỡng.

Tỷ lệ bệnh nhân điều trị tại ICU ở nhóm có nồng độ NT-proBNP > 125 pg/mL chiếm 22,2% cao hơn nhóm có nồng độ NT-proBNP < 125 pg/mL (chiếm 0%) có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%, $p = 0,032 < 0,05$. Kết quả nghiên cứu ghi nhận có 2 trường hợp bệnh nhân tử vong trong nhóm nghiên cứu đều điều trị tại ICU và đều thuộc nhóm bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP > 125 pg/mL. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân tử vong giữa 2 nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt, độ tin cậy 95%, $p > 0,05$, có thể do cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Adrish và cộng sự (2017): tỷ lệ bệnh nhân điều trị tại ICU ở nhóm có nồng độ NT-proBNP cao thì cao hơn nhóm có nồng độ NT-proBNP bình thường với độ tin cậy 95%, $p = 0,0207 < 0,05$.⁸ Như vậy, bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP ≥ 125 pg/mL có nguy cơ cao phải điều trị tại ICU hơn những bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP dưới ngưỡng.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân đợt cấp BPTNMT, nồng độ NT-proBNP tăng cao có liên quan đến tình trạng nặng, có nguy cơ cần điều trị tại ICU và các can thiệp điều trị suy hô hấp. Điều này có ý nghĩa trong tiên lượng, theo dõi và điều trị bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, et al. Frequency and Severity of Exacerbations of COPD Associated with Future Risk of Exacerbations and Mortality: A UK Routine Health Care Data Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:427-437. doi:10.2147/COPD.S346591
2. Tạ Bá Thắng, Đào Ngọc Bằng, Phạm Đức Minh, Nguyễn Đình Luân. Đặc điểm tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong đợt cấp. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2021;505(1):147-151.
3. Abdel Azeem H, Zaghlol MS, Lotfi A. Evaluation of The Diagnostic Value of Brain Natriuretic Peptide for Detection of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Pulmonary Hypertension in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2022;86(1):968-972. doi:10.21608/ejhm.2022.219974
4. Zeng J, Zhou C, Yi Q, et al. Validation of the Rome Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Multicenter Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:193-204. doi:10.2147/COPD.S442382
5. El Mallawany H, Mahmoud MI, Morsi TS, et al. Role of N-terminal pro B-type natriuretic peptide in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2014;63(1): 57-65. doi:10.1016/j.ejcdt.2013.10.016
6. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(24):2406-2408. doi:10.1016/j.jacc.2011.01.029
7. Tian F, Song W, Wang L, et al. NT-pro BNP in AECOPD-PH: old biomarker, new insights-based on a large retrospective case-controlled study. *Respir Res.* 2021;22(1): 321. doi:10.1186/s12931-021-01917-3
8. Adrish M, Nannaka VB, Cano EJ, Bajantri B, Diaz-Fuentes G. Significance of NT-pro-BNP in acute exacerbation of COPD patients without underlying left ventricular dysfunction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12: 1183-1189. doi:10.2147/COPD.S134953

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ TACROLIMUS MÁU TRÊN BỆNH NHÂN GHÉP TIM TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC

Đặng Thị Hòa¹, Đỗ Thị Mai Dung¹, Phạm Thảo Diệp¹
Hoàng Tùng¹, Phạm Phương Anh¹, Nguyễn Kim Dân¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ Tacrolimus (Tac) máu ở bệnh nhân sau ghép tim tại bệnh viện Việt Đức. **Đối tượng và phương pháp:** 42 bệnh nhân ghép tim được theo dõi nồng độ đáy của Tacrolimus (concentration Tac: Co Tac) trong máu toàn phần sau ghép. Nghiên cứu được thực hiện tại các thời điểm sau ghép: trong 1 tháng đầu, 2-3 tháng, 4-6 tháng, 7 -12 tháng. Nồng độ Tac trong máu toàn phần được đo trên máy Architech i2000 SR (Hoa Kỳ) theo nguyên lý miễn dịch hóa phát quang. Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu. **Kết quả:** Nồng độ CoTac máu qua các thời điểm lần lượt là $10,02 \pm 2,36$; $9,69 \pm 2,82$; $9,48 \pm 2,67$; $8,48 \pm 2,13$ ng/mL. Hệ số biến thiên tương ứng là 38,24%; 23,60%; 23,48%; 25,11%. Có 22 bệnh nhân có hệ biến thiên CoTac máu ở mức thấp với Co Tac máu trung bình $8,92 \pm 2,11$ ng/mL và số bệnh nhân tử vong là 1/22. Có 20 bệnh nhân có hệ số biến thiên Co Tac máu ở mức cao với giá trị trung bình là $9,96 \pm 1,63$ ng/mL và số bệnh nhân tử vong là 5/20. Nồng độ Co Tac máu có mối tương quan thuận với kháng thể kháng HLA dương tính, AST (GOT), ALT (GPT), và Creatinin máu;

tương quan nghịch với mức lọc cầu thận (GFR). **Kết luận:** Nồng độ Co Tac máu giảm dần theo từng giai đoạn nghiên cứu, hệ số biến thiên cao nhất tại thời điểm một tháng đầu tiên sau ghép và nồng độ Co Tac máu trung bình ở nhóm có độ biến thiên cao cao hơn so với nhóm có độ biến thiên thấp. Hệ số biến thiên giữa từng cá thể là khác nhau.

Từ khóa: ghép tim, nồng độ tacrolimus, hệ số biến thiên

SUMMARY

SURVEY OF BLOOD TACROLIMUS CONCENTRATION ON HEART TRANSPLANT PATIENTS AT VIET DUC HOSPITAL

Objective: To investigate blood Tacrolimus (Tac) concentration in post-heart transplant patients at Viet Duc Hospital. **Subjects and Methods:** 42 heart transplant patients were monitored for trough Tacrolimus concentration (Co Tac) in whole blood post-transplantation. The study was conducted at specific post-transplant intervals: within the first month, 2-3 months, 4-6 months, and 7-12 months. Whole blood Tac concentration were measured using the Architech i2000 SR (USA) based on the chemiluminescent immunoassay principle. The study combined retrospective and prospective analysis. **Results:** The Co Tac blood concentration at each interval were $10,02 \pm 2,36$; $9,69 \pm 2,82$; $9,48 \pm 2,67$ and $8,48 \pm 2,13$ ng/mL, respectively. The corresponding coefficients of variation were 38,24%; 23,60%; 23,48%; and

¹Khoa Sinh hóa - Bệnh viện Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Mai Dung

SĐT: 0912483447

Email: domaidung70@yahoo.com

Ngày nhận bài: 29.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 9.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Phạm Thiện Ngọc

25,11%. 22 patients exhibited low variability in Co Tac blood levels with an average Co Tac of $8,92 \pm 2,11$ ng/mL and a mortality rate of 1/22. 20 patients exhibited high variability in Co Tac blood levels with an average Co Tac of $9,96 \pm 1,63$ ng/mL and a mortality rate of 5/20. Co Tac blood levels were positively correlated with positive anti-HLA antibodies, AST (GOT), ALT (GPT), and blood Creatinine levels; negatively correlated with glo merular filtration rate (GFR). **Conclusion:** Co Tac blood levels decreased over the study periods, with the highest variability observed in the first month post-transplant. The average of Co Tac blood concentrations in the high variability group was higher than in the low variability group. Variability coefficients is varied among individuals.

Keywords: heart transplant, tacrolimus concentration, coefficient of variation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tim là phương pháp điều trị tối ưu cho bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối. Trước đây tỷ lệ bệnh nhân tử vong do thải ghép chiếm tỷ lệ cao, sự ra đời của các thuốc ức chế miễn dịch như ức chế calcineurin trong đó có tacrolimus (Tac) đã góp phần làm giảm tỷ lệ thải ghép và cải thiện kết quả điều trị cho bệnh nhân ghép tim (tỷ lệ sống sót sau 5 năm khoảng 85%) [3].

Tac là thuốc có cửa sổ điều trị hẹp (khoảng cách giữa mức liều thuốc để điều trị bệnh hiệu quả và mức liều thuốc có thể gây độc tính hẹp), vì thế nếu sử dụng liều thấp có thể dẫn đến nguy cơ đào thải mảnh ghép, sử dụng liều cao có nguy cơ làm tăng tác dụng phụ của thuốc. Ngoài ra dược động học của Tac giữa các cá thể cũng khác nhau do đó ngoài việc tuân thủ nguyên tắc điều trị thì việc kiểm soát nồng độ Tac máu trong quá

trình điều trị sau ghép hết sức quan trọng. Việc phân tích định kỳ nồng độ thuốc để theo dõi chặt chẽ bệnh nhân sau ghép tim giúp xác định liều tối ưu cho từng cá thể qua đó giảm thiểu các biến chứng và đạt được mục tiêu điều trị.

Tại Việt Nam các nghiên cứu về nồng độ Tac máu trên bệnh nhân ghép tim còn rất hạn chế. Vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **“Khảo sát nồng độ Tacrolimus máu trên bệnh nhân ghép tim tại bệnh viện Việt Đức”** Với mục tiêu: *Khảo sát sự biến thiên của nồng độ Tacrolimus máu ở bệnh nhân sau ghép tim.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tất cả các bệnh nhân ghép tim tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ tháng 4/2014 - 12/2023, phác đồ điều trị sử dụng Tac ngay từ những ngày đầu sau ghép.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả các bệnh nhân ghép tim tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức có đầy đủ hồ sơ bệnh án, ở mọi độ tuổi ở cả hai giới. Được theo dõi định kỳ sau ghép tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Các bệnh nhân được định lượng nồng độ Co Tac với cùng một kỹ thuật.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân ghép tạng đa cơ quan, hoặc tiền sử có ghép tạng. Bệnh nhân đổi phác đồ điều trị từ Tac sang thuốc ức chế miễn dịch (UCMD) khác. Bệnh nhân không được theo dõi định kỳ sau ghép.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

- Cỡ mẫu: thuận tiện.

2.2.2. Phương pháp và hóa chất xét nghiệm

- Lập bệnh án nghiên cứu theo mẫu thống nhất.

- Thu thập các số liệu kết quả xét nghiệm vào các thời điểm: trong 1 tháng đầu sau ghép, 2-3 tháng sau ghép, 4- 6 tháng sau ghép, 7 - 12 tháng sau ghép.

- Nồng độ Co Tac: mẫu máu được lấy vào ống chống đông EDTA (trước khi bệnh nhân dùng liều Tac tiếp theo) và thực hiện đo nồng độ Tac trong máu trên máy Architect i2000 SR (Hoa Kỳ) theo nguyên lý miễn dịch hóa phát quang tại khoa Sinh hóa Bệnh viện Việt Đức.

- Sự dao động nồng độ Co Tac máu của từng bệnh nhân dựa vào hệ số biến thiên CV

(Coefficient of variation) hay IPV (intra-patient variability). Nồng độ Co Tac máu ở bệnh nhân được coi là có giá trị biến thiên cao khi hệ số CV Co Tac máu của bệnh nhân lớn hơn hệ số biến thiên CV trung bình của toàn quá trình nghiên cứu [4].

Đánh giá khả năng đạt nồng độ Co Tac máu mục tiêu của Tac trên bệnh nhân sau ghép tim dựa trên khuyến cáo của các chuyên gia châu Âu năm 2019, khuyến cáo của Hussain năm 2022 và theo Sarah Albilal năm 2023 [2, 3, 5]. Theo khuyến cáo này, nồng độ Co Tac cần phải đạt được trong các khoảng thời gian sau ghép được qui định cụ thể như sau:

Thời gian sau ghép	Nồng độ C ₀ cần đạt (ng/mL)
< 3 tháng	9-12
3-6 tháng	8-9
6-12 tháng	6-8

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 25.

Các biến định lượng có phân bố chuẩn được trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn (mean, SD), các biến định tính được trình bày theo số lượng và giá trị % (n, %).

Kiểm định sự khác biệt giữa hai giá trị trung bình sử dụng independent-samples T test, kiểm định sự khác biệt giữa các tỷ lệ sử dụng test χ^2 , đánh giá mối tương quan dựa vào hồi quy tuyến tính.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Đây là nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu. Nghiên cứu này đã được hội đồng chuyên môn Bệnh viện Việt Đức thông qua (bài báo nằm trong Đề Tài Nghiên Cứu cấp cơ sở năm 2024 của Bệnh viện Việt Đức).

Thu thập thông tin đầy đủ, trung thực, khách quan theo mục đích nghiên cứu.

Tất cả các thông tin về bệnh nhân đều được bảo mật, chỉ sử dụng cho nghiên cứu, không sử dụng với mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên 42 bệnh nhân suy tim được ghép tim

Bảng 1: Đặc điểm cơ bản của nhóm đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	n (%)	P ^a	
Tuổi (năm)	<25	10 (23,8%)	0,02
	25-43	12 (28,6%)	
	44-59	17 (40,5%)	
	≥60	3 (7,1%)	

	Min: 7; max: 64; 38 ± 15		
Giới	Nam	33 (78,6%)	<0,01
	Nữ	9 (21,4%)	
Nguyên nhân suy tim	Cơ tim giãn	33 (78,7%)	<0,01
	Tim bẩm sinh	3 (7,1%)	
	Bệnh mạch vành	3 (7,1%)	
	Bệnh van tim	3 (7,1%)	
Phác đồ điều trị	Tac +Corticoid+cellcept	35 (83,3%)	<0.01
	Tac +Corticoid+myfortic	6 (14,3%)	
	Tac+Corticoid+Everolimus	1 (2,4%)	

Ghi chú: min: giá trị nhỏ nhất; max: giá trị lớn nhất; “a”: test χ^2

Bảng 2: Đặc điểm của nhóm có độ biến thiên Co Tac máu thấp và nhóm có độ biến thiên Co TAC máu cao trong 12 tháng nghiên cứu

Chỉ số	Độ biến thiên Co Tac	Thấp (n=22) (Mean±SD CV% ≤ 27,61%)	Cao (n=20) Mean±SD (CV% > 27,61%)	P
Co Tac trung bình (ng/mL)		8,92±2,11	9,96±3,38	0,04 ^a
CV% của Tac		20,23±5,9	34,55±6,0	0,02 ^a
Creatinin (μmol/L)		98,74±19,62	117,64±46,79	0,03 ^a
GFR(ml/phút/1,73m ² da)		84,72±23,29	78,60±32,11	0,04 ^a
AST (IU/L)		31,32±14,58	59,68±65,94	0,02 ^a
ALT (IU/L)		27,69±14,39	44,29±32,55	0,04 ^a
Bệnh nhân tử vong		1 (4,54%)	5 (25%)	0,03 ^b

Ghi chú: GFR: mức lọc cầu thận; Mean: giá trị trung bình; SD: độ lệch chuẩn; CV: độ biến thiên, “a”: independent T test, “b”: test χ^2

Bảng 3: Phân bố nồng độ Co Tac máu trung bình qua các thời điểm nghiên cứu

Chỉ số	Thời điểm và NĐKC	0-1 tháng 9-12(ng/mL) (n=42)	2-3 tháng 9-12(ng/mL) (n=41)	4-6 tháng 8-9(ng/mL) (n=39)	7-12 tháng 6-8(ng/mL) (n=39)
Co Tac trung bình (mean±SD)		10,02±3,83 (min:6,16; max:20,30)	9,69±2,28 (min:5,46; max:13,90)	9,48±2,22 (min:3,40; max:14,90)	8,48±2,13 (min:3,60; max:12,9)
Tỷ lệ BN dưới ngưỡng NĐKC		18(42,9%)	12 (29,3%)	15 (38,4%)	4 (10,3%)
Tỷ lệ BN đạt ngưỡng NĐKC		17 (40,5%)	21 (51,2%)	12 (30,8%)	11 (28,9%)
Tỷ lệ BN trên ngưỡng NĐKC		7 (16,6%)	8 (19,5%)	12 (30,8%)	24 (61,5%)
CV(%)		38,24%	23,60%	23,48%	25,11%
CV trung bình (%)		27,61%			

Ghi chú: Mean: giá trị trung bình; SD: độ lệch chuẩn; min: giá trị nhỏ nhất; max: giá trị lớn nhất; “n”: số đối tượng nghiên cứu theo thời gian, CV: độ biến thiên, NĐKC: nồng độ khuyến cáo; BN: bệnh nhân.

Bảng 4: Đặc điểm Co Tac máu trên nhóm đối tượng tử vong

Thời gian tử vong sau ghép	Số lượng BN	Co Tac trung bình (ng/mL) Mean±SD				CV (%)
		0-1 tháng NĐKC: 9-12(ng/mL)	2-3 tháng NĐKC: 9-12(ng/mL)	4-6 tháng NĐKC: 8-9(ng/mL)	7-12 tháng NĐKC: 6-8(ng/mL)	
1 tháng	1	6,48±2,18				33,37%
3 tháng	2	14,05±3,80	9,85±3,76			32,61%
12 tháng	1	10,70±3,73	12,50±3,75	12,4±2,91	13,3±2,66	30,07%
17 tháng	1	8,25±2,97	9,68±2,93	9,33±1,32	9,68±1,93	25,08%
28 tháng	1	8,39±1,95	10,13±5,17	9,1±2,61	7,06±0,70	28,88%

Ghi chú:: mean: giá trị trung bình; nồng độ trung bình; SD: độ lệch chuẩn; CV: hệ số biến thiên; NĐKC: nồng độ khuyến cáo, BN: bệnh nhân

Bảng 5: Phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới nồng độ Co Tac máu

Biến số	Hệ số ảnh hưởng (beta) (95% CI)	p
Tuổi (năm)	-0,08 (-0,098; -0,052)	0,80
Giới (nữ so với nam)	-0,111 (-1,642; 1,421)	0,88
Kháng thể kháng HLA dương tính	2,879 (0,121; 5,637)	0,03
Creatinin huyết thanh	0,007 (-0,020; 0,034)	0,02
GFR (ml/phút/1,73m ² da)	-0,002 (-0,023; 0,19)	0,03
AST	0,008 (-0,013; 0,029)	0,04
ALT	0,016 (0,012; 0,020)	0,02

Ghi chú: HLA: Human Leucocyte Antigen, GFR: mức lọc cầu thận; CI: Confidence Interval

IV. BÀN LUẬN

Tính từ năm 2014 đến tháng 12 năm 2023 bệnh viện hữu nghị Việt Đức đã thực hiện 56 ca ghép tim. Nghiên cứu đã chọn được 42 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn. Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 38 ± 15 tuổi, trong đó nhỏ nhất là 7 tuổi, lớn nhất là 64 tuổi. Nhóm tuổi 44-59 chiếm tỷ lệ cao

nhất (40,5%), thấp nhất là nhóm tuổi ≥60 (7,1%). Tỷ lệ này tương đồng với công bố của Hiệp hội quốc tế ghép tim và phổi năm 2013. Suy tim có thể gặp ở mọi lứa tuổi, trong đó nhóm người cao tuổi chiếm tỷ lệ lớn. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên đối tượng suy tim giai đoạn cuối có chỉ định ghép tim. Độ tuổi thích hợp nhất cho bệnh nhân ghép tim là dưới 65 tuổi, do đó trong nghiên cứu này nhóm tuổi ≥60 chiếm tỷ lệ thấp nhất, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,02 <0,05). Tỷ lệ suy tim ở nam giới

cao hơn so với nữ giới, sự khác biệt này là do nam giới có thể tiếp xúc nhiều hơn với các yếu tố nguy cơ như hút thuốc lá, uống quá nhiều rượu...kết hợp với sự khác biệt về cấu trúc sinh lý tim cũng như yếu tố nội tiết giữa nam và nữ. Trong nghiên cứu của chúng tôi nam chiếm 78,6%, nữ chiếm 21,4% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$), hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trước đây [6]. Có nhiều nguyên nhân có thể dẫn đến suy tim như tăng huyết áp, bệnh lý mạch vành, tim bẩm sinh, bệnh van tim, bệnh cơ tim giãn...Trong đó thiếu máu cơ tim là nguyên nhân thường gặp nhất dẫn tới suy tim, tuy nhiên bệnh cơ tim giãn lại là chỉ định thường gặp trong ghép tim [1]. Bệnh thường có tính chất di truyền, hay gặp ở người trẻ tuổi, ngoài ra nguyên nhân có thể do viêm cơ tim, tiếp xúc với thuốc, chất độc, hoặc các bệnh tự miễn hệ thống...trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân mắc bệnh cơ tim giãn chiếm tỷ lệ lớn nhất so với các nguyên nhân khác (78,7%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Sau ghép tim liệu pháp ức chế miễn dịch đóng vai trò hết sức quan trọng. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều sử dụng phác đồ có 3 loại thuốc ức chế miễn dịch. Phác đồ gồm Tac, corticoid, cellcept chiếm tỷ lệ lớn nhất (83,3%), đây cũng là phác đồ được áp dụng nhiều trên thế giới [7]. (Bảng 1)

Hệ số biến thiên CV trung bình trong suốt thời gian nghiên cứu là 27,61%, tương đồng với nghiên cứu Gueta năm 2018, của Francisco González năm 2022 lần lượt là

28,8% và 27,8% [4, 6] (Bảng 2). Nghiên cứu cũng ghi nhận sự khác biệt nồng độ Co Tac trung bình giữa nhóm có độ biến thiên thấp và nhóm có độ biến thiên cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (8,92 so với 9,96; $p = 0,04 < 0,05$), kết quả này tương đồng với nghiên cứu Francisco González khi nghiên cứu trên 1581 người ghép tim (9,0 so với 9,8; $p = 0,031$) [4]. Các số liệu về nồng độ Creatinin, GFR, AST, ALT máu đều có sự khác biệt giữa hai nhóm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị p lần lượt là 0,03; 0,04; 0,02; 0,04. Trong nghiên cứu của chúng tôi số bệnh nhân tử vong ở nhóm biến thiên thấp là 1 (4,54%), nhóm biến thiên cao 5 (25%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,03$). Các báo cáo trước đây, của Pollock và cộng sự năm 2010, của Cousino năm 2017 đều cho thấy sự thay đổi nồng độ thuốc Tac máu có mối liên quan đến tình trạng trạng thái ghép cũng như dự báo về khả năng sống của mảnh ghép [7, 8].

Qua các thời điểm nghiên cứu, nồng độ Co Tac trung bình có xu hướng giảm dần theo thời gian, cao nhất tại thời điểm 1 tháng sau ghép ($10,02 \pm 3,83$ ng/mL) và thấp nhất 7-12 tháng sau ghép ($8,48 \pm 2,13$ ng/mL) (Bảng 3). Sau ghép tim phản ứng miễn dịch có thể xuất hiện sớm và mạnh vì thế hầu hết các phác đồ điều trị đều sử dụng liều UCMD cao nhất ngay sau phẫu thuật do đó nồng độ Co Tac máu trung bình có thể cao trong những tháng đầu. Trong năm đầu tiên sau ghép liều dùng giảm dần để đạt được mức nồng độ tối ưu vừa đảm bảo ngăn ngừa thải ghép đồng thời giảm thiểu độc tính của

thuốc. Hệ số biến thiên tại thời điểm 1 tháng sau ghép cũng cao nhất với CV (%) bằng 38,24% càng về sau thì độ biến thiên giảm và tương đối đồng đều tại các thời điểm nghiên cứu lần lượt là 23,60%; 23,48%; 25,11%. Ngay sau ghép việc xác định liều thích hợp cho bệnh nhân là hết sức khó khăn do bệnh nhân vừa thực hiện phẫu thuật lớn, cân bằng nội môi chưa ổn định, việc hấp thụ, chuyển hóa, và đào thải các chất chưa đạt tốc độ tối ưu vì thế nồng độ thuốc còn nhiều biến động. Các giai đoạn sau khi cơ thể đã thích nghi được với tạng ghép, cân bằng nội mô được thiết lập, góp phần xác định được liều dùng thích hợp hơn do đó hệ số biến thiên giảm và ổn định hơn. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Albilal và cộng sự năm 2023 [3]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ các trường hợp đạt được mức nồng độ tối ưu theo khuyến cáo. Tac là thuốc có phạm vi điều trị hẹp được động học biến thiên giữa các cá thể có thể ảnh hưởng đến hiệu quả, an toàn của thuốc.

Thời điểm sau ghép 1 tháng dễ xảy ra thải ghép cấp tính, việc duy trì nồng độ thuốc tối ưu của thuốc UCMD sẽ làm ngăn chặn hiện tượng này. Trong nghiên cứu đã có 1 bệnh nhân tử vong ở thời điểm này, đây cũng là bệnh nhân có hệ số biến thiên cao 33,37%. Nồng độ khuyến cáo trong giai đoạn này là 9-12 ng/mL, tuy nhiên nồng độ Co Tac máu trung bình của bệnh nhân là $6,48 \pm 2,18$ ng/mL thấp hơn so với nồng độ khuyến cáo. Bệnh nhân có suy gan, suy thận, suy hô hấp vì thế việc điều trị hết sức khó khăn trong giai đoạn hậu phẫu. Ở một diễn biến khác,

bệnh nhân tử vong ở tháng 17 có CV là 25,08% và 28 tháng có CV là 28,88% đây là CV thấp trong nhóm bệnh nhân tử vong, tuy nhiên các hệ số biến thiên này vẫn ở mức cao, tương đồng với nghiên cứu của Pollock và Cousino. Nghiên cứu của 2 tác giả đều cho thấy sự thay đổi nồng độ Co Tac máu có mối liên quan đến tình trạng thải ghép cũng như dự báo về khả năng sống của mảnh ghép. (Bảng 4)

Phân tích các yếu tố ảnh hưởng chúng tôi thấy bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng HLA (Human Leucocyte Antigen) dương tính có mối tương quan thuận với nồng độ Co Tac máu trung bình. Kháng thể kháng HLA đóng vai trò quan trọng trong đào thải các tế bào người cho trong quá trình ghép dẫn đến giảm hiệu quả ghép hoặc ghép thất bại. Vì vậy nồng độ Co Tac trung bình ở nhóm đối tượng này có thể cao hơn so với bệnh nhân khác nhằm ức chế đáp ứng miễn dịch ngăn ngừa quá trình thải ghép. Nồng độ creatinin máu có mối tương quan thuận còn mức lọc cầu thận có mối tương quan nghịch với nồng độ Co Tac máu, trong nghiên cứu của chúng tôi mối tương quan có ý nghĩa thống kê với $p=0,02$ và $p=0,03$. Nồng độ AST, ALT có mối tương quan thuận với nồng độ Co Tac máu trung bình, mối tương quan có ý nghĩa thống kê với $p=0,04$ và $p=0,02$. Do phần lớn Tac được chuyển hóa qua gan, phần còn lại qua phân và nước tiểu, vì thế chức năng gan, thận ảnh hưởng tới nồng độ Co Tac máu trung bình. Kết quả nghiên cứu phù hợp với dược động học của Tac [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, yếu

tổ tuổi và giới không có mối tương quan với nồng độ Co Tac máu trung bình. (Bảng 5)

V. KẾT LUẬN

Trên 42 bệnh nhân ghép tim tham gia nghiên cứu chúng tôi nhận thấy nồng độ Co Tac máu trung bình và độ biến thiên CV của nồng độ Co Tac máu cao nhất tháng đầu sau ghép sau đó giảm dần theo thời gian nghiên cứu. Hệ số biến thiên giữa từng cá thể là khác nhau và mức độ biến thiên nồng Co Tac máu có liên quan đến tiên lượng tử vong ở BN sau ghép tim.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mangini S. và các cộng sự.** (2015), "Heart transplantation: review", Einstein (Sao Paulo). 13(2), tr. 310-8.
2. **Brunet M. và các cộng sự.** (2019), "Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report", Ther Drug Monit. 41(3), tr. 261-307.
3. **Albilal Sarah và các cộng sự.** (2023), "Tacrolimus Trough Level Variation and Its Correlation to Clinical Outcomes and Consequences in Solid Organ Transplantation", Transplant Research and Risk Management. Volume 15, tr. 1-11.
4. **González-Vilchez Francisco và các cộng sự.** (2022), "Impact of inpatient blood level variability of calcineurin inhibitors on heart transplant outcomes", Revista Española de Cardiología (English Edition). 75(2), tr. 129-140.
5. **Hussain Yaseen và Khan Haroon** (2022), "Immunosuppressive Drugs", Encyclopedia of Infection and Immunity, tr. 726-740.
6. **Gueta Itai và các cộng sự.** (2018), "High tacrolimus trough level variability is associated with rejections after heart transplant", American Journal of Transplantation. 18(10), tr. 2571-2578.
7. **Pollock-BarZiv Stacey M và các cộng sự.** (2010), "Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children". 14(8), tr. 968-975.
8. **Costanzo Maria Rosa và các cộng sự.** (2010), "The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients", The Journal of Heart and Lung Transplantation. 29(8), tr. 914-956.

ĐÁNH GIÁ TRẠNG THÁI CHỐNG OXY HÓA MÁU Ở NGƯỜI TĂNG HUYẾT ÁP

Trần Thanh Dương¹, Nguyễn Thị Diệp Anh¹, Bùi Thị Thu Hương²,
Trần Khánh Chi³, Nguyễn Thị Bích Ngọc³,
Phạm Thị Đức Hạnh¹, Phạm Thiện Ngọc⁴

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá nồng độ TAS (Total Antioxidant Status) và MDA (Malondialdehyde) trong máu của người bệnh tăng huyết áp (THA). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang có đối chứng, tiến hành tại thành phố Thái Nguyên ở 126 người tuổi 40-69, gồm nhóm bệnh: 67 người THA và nhóm chứng: 59 người không THA. Đánh giá trạng thái chống oxy hóa bằng chỉ số TAS và MDA huyết tương (HT). Nồng độ TAS HT được đo trên máy AU480 của hãng Beckman coulter. Nồng độ MDA HT được đo trên máy UV-Vis. **Kết quả:** Trung bình nồng độ TAS HT ở nhóm THA là $1,57 \pm 0,18$ mmol/L thấp hơn nhóm chứng ($1,88 \pm 0,14$ mmol/L); nồng độ MDA HT ở nhóm THA ($2,24 \pm 0,36$ nmol/ml) cao hơn nhóm chứng ($2,01 \pm 0,36$ nmol/mL) với $p < 0,001$ trong cả 2 trường hợp. Ở nhóm người THA, nồng độ MDA HT trung bình của những người có huyết áp trên 140/90 mmHg ($2,29 \pm 0,36$ nmol/mL) cao hơn so với nồng độ

MDA HT ở những người có huyết áp dưới 140/90 mmHg ($2,12 \pm 0,33$ nmol/mL), với $p = 0,08$. **Kết luận:** Nhóm người THA có nồng độ tổng các chất chống oxy hóa HT (TAS) thấp hơn và nồng độ MDA HT cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ TAS HT và MDA HT tương ứng ở nhóm chứng.

Từ khóa: Tăng huyết áp, Total antioxidant status (TAS), Malondialdehyde (MDA).

SUMMARY

ASSESSMENT OF BLOOD ANTIOXIDANT STATUS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

Objective: Evaluate the concentration of TAS (total antioxidant status) and MDA (malondialdehyde) in the blood of hypertensive patients. **Subjects and methods:** A controlled cross-sectional study, was conducted in Thai Nguyen City in 126 people aged 40-69, including two groups: 67 hypertensive and 59 non-hypertensive persons. The assess antioxidant status using plasma TAS and MDA index. Plasma TAS concentration was measured on an automatic biochemical machine AU 480 from Beckman Coulter Diagnostics. Plasma MDA concentration was measured on a UV-Vis machine. The study was conducted from February 2023 to December 2023. **Results:** the average plasma TAS concentration in the hypertensive group was 1.57 ± 0.18 mmol/L lower than the control group (1.88 ± 0.14 mmol/L). The average plasma MDA

¹Viện Dinh dưỡng Quốc Gia

²Đại học Y dược Thái Nguyên

³Đại học Y Hà Nội

⁴Đại học Phenikaa

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Diệp Anh
SĐT: 0982137022

Email: diepanhnin@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.6.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Nghiêm Luật

concentration in the hypertensive group was 2.24 ± 0.36 nmol/ml higher than the control group (2.01 ± 0.36 nmol/mL) with $p < 0.001$ in both cases. In the group of hypertensive patients, the plasma MDA concentration of people with blood pressure above 140/90 mmHg was 2.29 ± 0.36 nmol/mL higher than the plasma MDA concentration in people with blood pressure below 140 /90 mmHg (2.12 ± 0.33 nmol/mL), with $p=0.08$. **Conclusion:** In the group of hypertensive patients, plasma total antioxidants (TAS) concentrations were lower and plasma MDA concentrations were statistically significantly higher than plasma TAS and plasma MDA concentrations in the control group.

Keywords: Hypertension, Total Antioxidant Status (TAS), Malondialdehyde (MDA).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, tại các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam, cùng với sự phát triển của xã hội ngày càng gia tăng tỷ lệ mắc các bệnh không lây nhiễm trong đó có bệnh THA. Theo diễn đàn kinh tế Thế giới dự báo, đến năm 2025, sẽ có gần ba phần tư người mắc THA sống ở các nước đang phát triển [1]. Phòng ngừa, phát hiện, điều trị và kiểm soát tình trạng này nên được ưu tiên cao. Tại Việt Nam, kết quả điều tra quốc gia các yếu tố nguy cơ bệnh không lây nhiễm (STEPS) năm 2015 và năm 2020 cho thấy, tỉ lệ THA đã gia tăng đáng kể từ 18,9% năm 2015 lên 26,2% năm 2020 [2,3]. Tỷ lệ THA ở Thái Nguyên khá cao, theo Phạm Thị Lệ Thu (2022) cho thấy, có tới 39,2% người trưởng thành (>18 tuổi) tại tỉnh Thái Nguyên bị THA trong đó tính riêng ở người cao tuổi (>70 tuổi) tỉ lệ THA lên đến 55,3% [4]. Các nghiên cứu công bố quốc tế cho thấy, trung bình nồng độ tổng các chất chống oxy hóa ở người bệnh THA thấp hơn so với nhóm

không THA [5,6]. cũng như quá trình oxy hóa ở bệnh nhân THA cao hơn đáng kể so với nhóm người không THA [7,8]. Sự gia tăng quá trình oxy hóa có thể gây tổn thương tế bào và được coi là yếu tố gây nên sự lão hóa và phát triển các bệnh mạn tính không lây như béo phì, đái tháo đường, bệnh lý tim mạch, ung thư, v.v... Do chỉ số tổng các chất chống oxy hóa (Total antioxidant status-TAS) và MDA (sản phẩm của quá trình peroxi hóa lipid) trong máu góp phần xác định tình trạng chống oxy hóa và oxy hóa của cơ thể.

Ở Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu đánh giá trạng thái chống oxy hóa trên người bệnh THA. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: **Đánh giá nồng độ TAS (Total Antioxidant Status) và MDA (Malondialdehyde) trong máu của người bệnh tăng huyết áp (THA).**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế và đối tượng nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang mô tả có đối chứng và phân tích.

Thời gian thực hiện: từ tháng 2/2023 đến tháng 12/2023.

Địa điểm nghiên cứu: Thành phố Thái Nguyên.

2.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho việc kiểm định sự khác nhau giữa 2 giá trị trung bình.

$$n = Z^2_{(\alpha,\beta)} \frac{\delta^2}{\Delta^2}$$

Trong đó: n: số lượng mẫu nghiên cứu.
 δ : độ lệch chuẩn, $\delta = 0,25$ là độ lệch chuẩn của nồng độ TAS trong nghiên cứu của Paweł Ga'c (2021) về tình trạng chống oxy hóa toàn phần, nồng độ selen huyết thanh và đánh giá siêu âm độ dày lớp nội mạc động

mạch cảnh ở người bệnh tăng huyết áp động mạch ($\delta = 0,25$) [9]. Δ : sự khác biệt ước tính về nồng độ TAS trung bình giữa 2 nhóm nghiên cứu, $\Delta = 0,11$ mmol/L. α : mức ý nghĩa thống kê, với độ tin cậy 95%, $\alpha = 0,05$. β là xác suất mắc phải sai lầm loại 2, $\beta = 0,1$. Với $\alpha = 0,05$ và $\beta = 0,1$, $Z2(\alpha,\beta) = 10,5$. Cỡ mẫu tính được là 54 đối tượng cho mỗi nhóm. Thực tế nghiên cứu tiến hành trên 67 người THA ở nhóm bệnh và 59 người thuộc nhóm chứng.

Lựa chọn người 40 – 69 tuổi. Trong đó nhóm bệnh là những người đang điều trị ngoại trú bệnh THA tại trung tâm Y tế thành phố Thái Nguyên. Nhóm chứng gồm những người có huyết áp (HA) bình thường, đang sinh sống tại phường Thịnh Đán, Thành phố Thái nguyên. Loại trừ các đối tượng mắc bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) hoặc có bệnh lý suy tim, suy thận, ung thư, người có dị tật hình dáng cơ thể như gù vẹo, các dị tật bẩm sinh, câm, điếc, lú lẫn, rối loạn tâm thần, hoặc đang dùng các sản phẩm giàu chất chống oxy hóa như Vitamin A, Viatmin E, Vitamin C, Glutathion,... trong vòng 3 tháng trước khi tham gia nghiên cứu.

2.3. Phương pháp thu thập số liệu

Sử dụng bộ câu hỏi để phỏng vấn thông tin chung của đối tượng tham gia nghiên cứu. Đo và chẩn đoán phân độ huyết áp (HA) theo quy trình kỹ thuật trong hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và quản lý một số bệnh không lây nhiễm tại trạm y tế xã của Bộ Y tế năm 2019. Huyết áp bình thường khi HA tâm thu < 130 mmHg và HA tâm trương < 85 mmHg; Huyết áp bình thường cao: HA tâm thu từ 130 đến 139 mmHg và/hoặc HA tâm trương từ 85 đến 89 mmHg; Tăng huyết áp:

HA tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc HA tâm trương ≥ 90 mmHg hoặc người đang điều trị thuốc hạ huyết áp.

Lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng khi chưa ăn (nhịn đói) cho vào ống chống đông heparin. Ly tâm lấy huyết tương để làm xét nghiệm TAS và MDA.

Nồng độ TAS HT được đo trên máy Hóa Sinh tự động AU 480 của hãng Beckman coulter. Nồng độ MDA HT được đo trên máy UV-Vis.

2.4. Xử lý số liệu: số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

Giá trị của các biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình (TB) \pm độ lệch chuẩn (SD). Đánh giá sự khác biệt giữa các cặp giá trị trung bình bằng kiểm định Test student (t-test) hoặc Mann Whitney-test. Các biến định tính/ được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%). Đánh giá sự khác biệt giữa các cặp tỷ lệ bằng kiểm định χ^2 test. Đánh giá khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức - Viện Dinh dưỡng thông qua. Được sự phối hợp của trường Đại học Y Dược – Đại học Thái Nguyên và Trung tâm Y tế thành phố Thái Nguyên. Nghiên cứu được tiến hành với tinh thần trung thực tôn trọng cộng đồng, đảm bảo không ảnh hưởng đến cá nhân và địa phương tham gia nghiên cứu. Người tham gia nghiên cứu được giải thích rõ về mục đích, nội dung, quyền lợi khi tham gia và có quyền rút khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào. Tất cả các dụng cụ sử dụng trong nghiên cứu đều đảm bảo an toàn tuyệt đối, không gây tổn thương hoặc rủi ro cho người tham gia.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

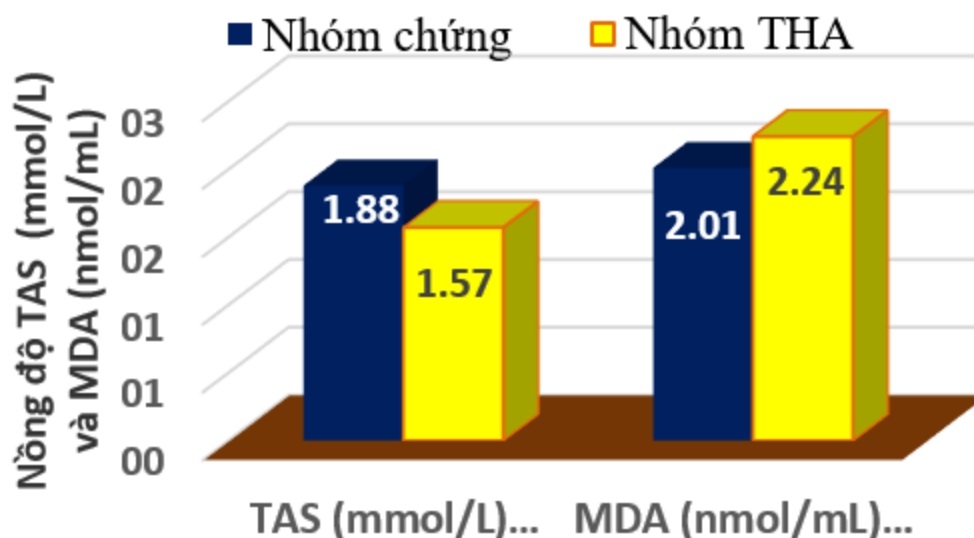
Bảng 1: Một số đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu

Đặc điểm chung		Nhóm THA (n=67)	Nhóm chứng (n=59)	p
		TB±SD		
Huyết áp tâm thu (mmHg)		147,21 ± 20,49	122,93 ± 12,41	0,000
Huyết áp tâm trương (mmHg)		88,48 ± 11,33	76,53 ± 7,60	0,000
Tuổi trung bình		62,81 ± 5,57	57,92 ± 8,35	0,000
		n (%)		p
Giới tính	Nam	34 (50,7)	28 (47,5)	0,713
	Nữ	33 (49,3)	31 (52,5)	

Số liệu được trình bày: (trung bình ± SD) hoặc tỷ lệ (%). Sử dụng t-test hoặc χ^2 test để so sánh giữa hai nhóm.

Ở nhóm bệnh, trung bình huyết áp tâm thu là: 147,21 ± 20,49 và huyết áp tâm trương là 88,48 ± 11,33. Tuổi trung bình của

nhóm chứng là 57,92 ± 8,35 thấp hơn có ý nghĩa thống kê (YNTK) so với nhóm THA là 62,81 ± 5,57. Tỷ lệ giới tính nam và nữ là tương đương nhau và không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu.



Biểu đồ 1: Kết quả nồng độ TAS, MDA HT ở các đối tượng nghiên cứu

Kết quả cho thấy, trung bình nồng độ TAS HT ở nhóm người bệnh THA là 1,57 ± 0,18 mmol/L thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nhóm chứng (1,88 ± 0,14 mmol/L). Trung bình nồng độ MDA HT ở nhóm người bệnh THA là 2,24 ± 0,38 nmol/mL cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nhóm chứng (2,01 ± 0,36 nmol/mL).

Bảng 2: Nồng độ TAS và MDA HT ở nhóm người bệnh tăng huyết áp.

Nồng độ TAS và MDA	Huyết áp $\geq 140/90$ (n=48)	Huyết áp $< 140/90$ (n=19)	p
	TB ± SD		
TAS (mmol/L)	1,58 ± 0,18	1,55 ± 0,19	0,556
MDA (nmol/mL)	2,29 ± 0,36	2,12 ± 0,33	0,080

Số liệu được trình bày dưới dạng (trung bình \pm SD); t-test được sử dụng để so sánh giữa hai nhóm

Kết quả trên 67 người bệnh THA cho thấy, trung bình nồng độ MDA HT ở nhóm có huyết áp trên 140/90 mmHg ($2,29 \pm 0,36$ nmol/mL) cao hơn nhóm có huyết áp dưới 140/90 mmHg ($2,12 \pm 0,33$ nmol/mL); tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,08$). Không thấy sự khác biệt về trung bình nồng độ TAS HT giữa 2 nhóm.

IV. BÀN LUẬN

Mục tiêu điều trị THA nhằm ngăn ngừa hoặc làm chậm tiến triển các biến chứng của THA trên cơ quan đích: nghĩa là cần đạt “Huyết áp mục tiêu” và giảm tối đa “nguy cơ tổn thương cơ quan đích”. “Huyết áp mục tiêu” cần đạt là $< 140/90$ mmHg và thấp hơn nữa nếu người bệnh vẫn dung nạp được. Kết quả trong nghiên cứu cho thấy, trên nhóm người bệnh THA đang điều trị ngoại trú bằng thuốc và tái khám định kỳ hàng tháng nhưng mức độ kiểm soát huyết áp chưa đạt mục tiêu với mức trung bình huyết áp tâm thu ($147,21 \pm 20,49$ mmHg) đang ở mức cao.

Đánh giá trạng thái chống oxy hóa trên người bệnh THA cho thấy, trung bình nồng độ TAS ở người bệnh THA ($1,57 \pm 0,18$ mmol/L) thấp hơn so với nhóm chứng ($1,88 \pm 0,14$ mmol/L) với $p < 0,001$. Kết quả tương đồng với một số nghiên cứu đã công bố. Nghiên cứu Ali Yildiz và CS (2008), nồng độ TAS ở nhóm THA là $1,55 \pm 0,10$ mmol/L thấp hơn so với nhóm chứng ($1,79 \pm 0,11$ mmol/L), $p < 0,001$ [6]. Nghiên cứu của Pritee Chaudhary (2020) ở 222 người Bắc Ấn Độ từ 18–80 tuổi, nồng độ TAS ở người bệnh THA ($1,74 \pm 0,69$ mmol/L) thấp hơn nhóm chứng ($2,03 \pm 0,52$ mmol/L) ($p < 0,001$) [5]. Trong

nghiên cứu này, kết quả trung bình nồng độ MDA ở nhóm THA là $2,24 \pm 0,36$ nmol/mL cao hơn so với nhóm chứng ($2,02 \pm 0,36$ nmol/mL), $p < 0,001$. Một số nghiên cứu nước ngoài cũng cho kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Govindanagouda V Naregal và CS (2017) trên 60 người cao tuổi (60-80 tuổi) tại Ấn Độ, nồng độ MDA ở người bệnh THA cao hơn nhóm không THA (tương ứng $1,69 \pm 0,45$ μ mol/L so với $1,44 \pm 0,013$ μ mol/L, $p = 0,013$) [8]. Nghiên cứu của Manish Kumar Verma và CS (2019), nồng độ MDA ở người bệnh THA trên 10 năm là $4,77 \pm 0,47$ μ mol/L cao hơn rất nhiều so với nhóm chứng ($1,89 \pm 0,48$ μ mol/L, $p = 0,0001$) [7]. Trên 67 bệnh nhân THA trong nghiên cứu này cho thấy, trung bình nồng độ MDA ở nhóm có HA trên 140/90 mmHg ($2,29 \pm 0,36$ nmol/mL) cao hơn nhóm có HA dưới 140/90 mmHg ($2,12 \pm 0,33$ nmol/mL) với $p = 0,08$. Các kết quả công bố cho thấy việc điều trị THA ảnh hưởng tốt tới trạng thái chống oxy hóa trong cơ thể. Nghiên cứu của Aquil Ahmad và cộng sự (2013) trên 25 đối tượng có huyết áp bình thường và 40 đối tượng THA chưa từng điều trị. Sau 6 tháng điều chỉnh chặt chẽ và đưa huyết áp về trạng thái bình thường thì mức MDA giảm rõ rệt sau điều trị [10]. Từ số liệu quốc tế đã công bố và kết quả trong nghiên cứu này cho thấy việc kiểm soát huyết áp tốt giúp làm giảm tình trạng oxy hóa ở các bệnh nhân THA.

V. KẾT LUẬN

Nhóm bệnh THA có nồng độ trung bình tổng các chất chống oxy hóa (TAS) thấp hơn và nồng độ MDA trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ trung bình TAS và MDA tương ứng ở nhóm chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Economic** (2011). “Global Economic Burden of Non-communicable Diseases,” in World Economic Forum and the Harvard School of Public Health.
2. **Bộ Y tế, Cục Y tế dự phòng** (2016). “Điều tra quốc gia yếu tố nguy cơ bệnh không lây nhiễm tại Việt Nam năm 2015.”
3. **Cục Y tế dự phòng** (2021). Báo cáo tóm tắt “Điều tra quốc gia yếu tố nguy cơ bệnh không lây nhiễm tại Việt Nam 2020.”
4. **Phạm Thị Lệ Thu** (2022). Thực trạng bệnh đái tháo đường và tăng huyết áp ở người trưởng thành tại tỉnh Thái Nguyên năm 2020. Tạp chí Nội tiết và Đái tháo đường. số 51 trang 70-72.
5. **Chaudhary P, Pandey A, Azad CS, Tia N, Singh M, Gambhir IS**. Association of oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. Anal Biochem. 2020 Feb 1;590:113535.
6. **Yildiz A, Gür M, Yilmaz R, Demirbağ R, Celik H, Aslan M, et al**. Lymphocyte DNA damage and total antioxidant status in patients with white-coat hypertension and sustained hypertension. Turk Kardiyol Dern Ars. 2008 Jun;36(4):231–8.
7. **Verma MK, Jaiswal A, Sharma P, Kumar P, Singh AN**. Oxidative stress and biomarker of TNF- α , MDA and FRAP in hypertension. J Med Life. 2019;12(3):253–9.
8. **Naregal GV, Devaranavadagi BB, Patil SG, Aski BS**. Elevation of Oxidative Stress and Decline in Endogenous Antioxidant Defense in Elderly Individuals with Hypertension. J Clin Diagn Res. 2017 Jul;11(7):BC09-BC12.
9. **Pawel Ga'c, et al**. (2021). The Total Antioxidant Status, Serum Selenium Concentrations and the Ultrasound Assessment Carotid Intima Media Thickness in Patients with Arterial Hypertension. Antioxidants 10, 63.
10. **Ahmad A, Singhal U, Hossain MM, Islam N, Rizvi I**. The Role of the Endogenous Antioxidant Enzymes and Malondialdehyde in Essential Hypertension. J Clin Diagn Res. 2013 Jun;7(6):987–90.

KHẢO SÁT MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH LÝ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ CỦA THAI PHỤ TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TÂM PHÚC, HẢI PHÒNG

Phạm Thị Thu Trang¹, Vũ Nhật Hiền², Lê Huyền My¹,
Phạm Quỳnh Hoa¹, Trịnh Thị Phương Dung³,
Bùi Thị Hương Giang⁴, Lưu Vũ Dũng⁵

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến bệnh lý đái tháo đường thai kỳ của thai phụ tại bệnh viện Phụ sản Tâm Phúc. **Đối tượng nghiên cứu:** Tất cả phụ nữ mang thai đến khám và quản lý thai nghén và có thực nghiệm pháp dung nạp đường huyết tại Bệnh viện Phụ sản Tâm Phúc từ ngày 01/07/2022 - 30/06/2023.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Tỷ lệ thai phụ mắc đái tháo đường thai kỳ là 24,71% (84/340). Các yếu tố nguy cơ tăng nguy cơ mắc bệnh lý ĐTĐTK: Tuổi ≥ 35 ; BMI trước khi mang thai ≥ 23 ; Tiền sử sinh con to; Tiền sử thai lưu, sảy thai liên tiếp ≥ 2 lần; Tiền sử mắc ĐTĐTK; sinh con >2 lần, tiền sử buồng trứng đa nang và thai phụ có 2 yếu tố nguy cơ hoặc có trên 3 yếu tố nguy cơ, $p < 0,05$.

Từ khoá: đái tháo đường thai kỳ, nghiệm pháp dung nạp đường huyết

SUMMARY

SURVEY OF SOME FACTORS RELATED TO GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN PREGNANT WOMEN AT TAM PHUC OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL, HAI PHONG

Purpose: Study on some factors related to the condition of gestational diabetes mellitus (GDM) in pregnant women at Tam Phuc Obstetrics and Gynecology Hospital. **Subjects:** All pregnant women who coming for examination at Tam Phuc Obstetrics Hospital (1/7/2022-30/6/2023). **Methods:** Cross-sectional description. **Results:** Risk factors for increasing of GDM: Age ≥ 35 ; BMI ≥ 23 ; History of giving birth to a weight baby; History of stillbirth ≥ 2 times; History of GDM; giving birth > 2 times. Pregnant women with 2 or more than 3 risk factors, $p < 0.05$.

Keywords: gestational diabetes mellitus, glucose tolerance test.

¹Bệnh viện Da liễu Trung Ương

²Bệnh viện Phụ sản Tâm Phúc

³Đại học Y Hà Nội

⁴Đại học Y Dược Hải Phòng

⁵Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Thu Trang

Email: phamtranghsyhp@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Những năm gần đây cùng với sự bùng nổ của đái tháo đường thai kỳ (ĐTĐTK) là một thể đặc biệt - bệnh rối loạn chuyển hoá thường gặp nhất trong thai kỳ, cũng có xu hướng ngày càng tăng, nhất là khu vực châu Á – Thái Bình

Dương, trong đó có Việt Nam, do tuổi sinh đẻ tăng, phụ nữ ngày càng thừa cân, béo phì và ít vận động. Tại Việt Nam, trong một số nghiên cứu tại các vùng miền khác nhau, tỉ lệ này tăng từ 3,9% vào năm 2004 đến 20,3% năm 2012 và 20,9%

năm 2017 [1]. Mặc dù đái tháo đường thai kỳ có thể biến mất sau sinh nhưng có thể gây ra hậu quả sức khỏe ngắn hạn và lâu dài cho mẹ và trẻ sơ sinh, nếu không được chẩn đoán và điều trị sẽ gây nhiều tai biến cho cả mẹ và con, như tiền sản giật, sảy thai, thai lưu, ngạt sơ sinh,..[2]. Vì vậy để đảm bảo các thai phụ bị ĐTĐTK mang thai thành công và an toàn thì vấn đề chẩn đoán và điều trị kịp thời hết sức quan trọng. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: ***“Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến bệnh lý đái tháo đường thai kỳ của thai phụ tại Bệnh viện Phụ sản Tâm Phúc”***.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả phụ nữ mang thai đến khám và quản lý thai nghén tại Bệnh viện Phụ sản Tâm Phúc. Tiêu chuẩn lựa chọn: Thai phụ có làm nghiệm pháp dung nạp Glucose. Tiêu chuẩn loại trừ: Thai phụ mắc các bệnh lý ảnh hưởng đến chuyển hóa glucose như Basedow, suy giáp, suy gan... Đang dùng thuốc có ảnh hưởng đến chuyển hóa glucose như corticoid, salbutamol,...

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Phụ sản Tâm Phúc, Hải Phòng. Thời gian nghiên cứu: Từ 01/07/2022 - 30/06/2023.

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

Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu: Tất cả những bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được chọn vào nghiên cứu.

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

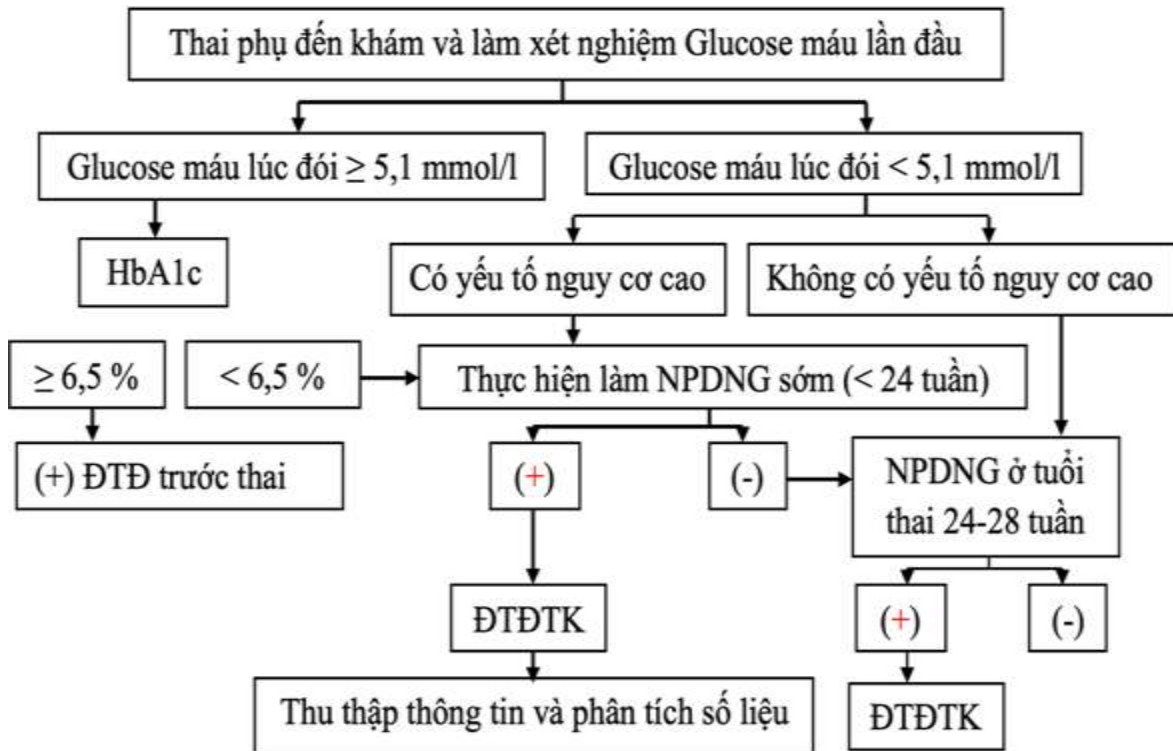
Cỡ mẫu nghiên cứu:

n: số thai phụ

$Z_{1-\alpha/2}$: độ tin cậy 95% khi $\alpha = 0,05$ thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$. $p = 0,328$ là tỷ lệ ĐTĐTK của nghiên cứu “Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ và các yếu tố liên quan ở thai phụ đến khám thai tại bệnh viện Quận 1” [7]. Δ : khoảng chênh lệch tuyệt đối, chúng tôi chọn $\Delta = 0,05$. Tính theo công thức thì cỡ mẫu tối thiểu là: $n = 339$ thai phụ. Chúng tôi lựa chọn 340 đối tượng thai phụ tham gia nghiên cứu.

2.4. Kỹ thuật và phương tiện nghiên cứu: Máy phân tích sinh hóa tự động Cobas C311; Hoá chất làm xét nghiệm Glucose của công ty Roche Diagnostic. Huyết thanh kiểm tra với 2 mức nồng độ cao và bình thường của công ty Roche Diagnostic

2.5. Căn cứ nghiên cứu: Nghiệm pháp dương tính khi có ít nhất có 1 kết quả thỏa mãn điều kiện sau: Trước uống: $\geq 5,1$ mmol/l; Sau 1 giờ ≥ 10 mmol/l; Sau 2 giờ $\geq 8,5$ mmol/l.



Hình 1. Sơ đồ nghiên cứu

2.6. Xử lý số liệu: Số liệu được phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Tính tỷ lệ %, so sánh tỷ lệ % bằng χ^2 , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Tính OR, 95% CI để đánh giá sự liên quan của các yếu tố nguy cơ và bệnh ĐTĐTK.

2.7. Sai số và phương pháp kiểm soát sai số: Sai số gồm: sai số trong quá trình trước, trong và sau xét nghiệm, do thu thập và xử lý số liệu trong sao chép và ghi kết quả không chính xác. Phương pháp kiểm soát sai số: Sử dụng mẫu nội kiểm sinh hoá kiểm soát

chất lượng xét nghiệm Glucose hàng ngày. Kiểm soát sai số trước và sau xét nghiệm: tập huấn lấy mẫu, bảo quản, vận chuyển và tiếp nhận mẫu. Kiểm tra và làm sạch số liệu sau thu thập.

2.8. Đạo đức nghiên cứu: Được sự đồng ý của Ban lãnh đạo bệnh viện, hội đồng đạo đức và lãnh đạo khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Phụ sản Tâm Phúc, Hải Phòng. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân sẽ được đảm bảo giữ bí mật, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ của 340 thai phụ đến khám tại Bệnh viện Phụ sản Tâm Phúc

Thai phụ	Số lượng (n=340)	Tỷ lệ %
ĐTĐTK	84	24,71
Không mắc ĐTĐTK	256	75,29

Nhận xét: Tỷ lệ đái tháo đường của thai phụ ĐTĐTK là 84/340, 24,71%.

Bảng 3.2. Mối liên quan giữa một số yếu tố của thai phụ và bệnh lý ĐTĐTK

Nhóm tuổi	ĐTĐTK n1=84 (%)	Không ĐTĐTK n2=256 (%)	n (%)	OR (95%CI)	P
≥ 35	16 (39,02)	25 (60,98)	41 (12,06)	2,17 (1,1 – 4,31)	0,026
< 35	68 (27,98)	231 (72,02)	299 (87,94)		
BMI					
< 18,5	8 (15,09)	45 (84,91)	53 (15,59)	0,6 (0,27-1,37)	0,232
18,5 - < 23	50 (22,62)	171 (77,38)	221 (65)	1	0,006
≥ 23	26 (39,39)	40 (60,61)	66 (19,41)	2,22 (1,29 – 3,99)	0,008
TS đẻ con					
≥ 3500 gr	32 (47,76)	35 (52,24)	67 (19,71)	3,89 (2,21 – 6,85)	<0,05
< 3500 gr	52 (19,05)	221 (80,95)	273 (80,29)		
TS thai lưu, sảy thai liên tiếp					
Có	24 (36,92)	41 (63,08)	65 (19,11)	2,1 (1,18 – 3,74)	0,012
Không	60 (21,82)	215 (78,18)	275 (80,89)		
TS mắc ĐTĐTK					
Có	8 (61,54)	5 (38,46)	13 (3,82)	5,28 (1,68 – 16,63)	0,004
Không	76 (23,24)	251 (76,76)	327 (96,18)		
Đa nang buồng trứng					
Mắc	7 (28)	18 (72)	25 (7,35)	1,2 (0,48 – 2,99)	0,69
Không mắc	77 (24,44)	238 (75,56)	315 (92,65)		
Glucose niệu					
(+)	10 (100)	0 (0)	10 (2,94)		
(-)	74 (22,42)	256 (77,58)	330 (97,06)		

Nhận xét: Nhóm thai phụ có các yếu tố nguy cơ đều có khả năng mắc bệnh lý ĐTĐTK so với nhóm không có yếu tố nguy cơ, $p < 0,05$. 10 thai phụ (2,94%) có xét nghiệm Glucose niệu dương tính đều mắc bệnh lý ĐTĐTK.

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa số lượng các yếu tố nguy cơ và ĐTĐTK

Số lượng yếu tố nguy cơ	ĐTĐTK n1=84 (%)	Không ĐTĐTK n2=256 (%)	Tổng n (%)	OR (95%CI)	P
Không có	20 (13,79)	125 (86,21)	145 (42,65)	1	<0,05
1 yếu tố	21 (18,1)	95 (81,9)	116 (34,12)	1,38 (0,71 – 2,69)	0,343
2 yếu tố	25 (56,82)	19 (43,18)	44 (12,94)	8,22 (3,84 – 17,6)	<0,05
≥ 3 yếu tố	18 (51,43)	17 (48,57)	35 (10,29)	6,61 (2,93 – 14,93)	<0,05

Nhận xét: Nhóm thai phụ có từ 2 yếu tố nguy cơ trở lên, có nguy cơ mắc ĐĐTĐTK 8,22-6,61 lần so với nhóm thai phụ không có yếu tố nguy cơ, $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Trong thời gian từ 7/2022 đến 6/2023, tại Bệnh viện Phụ sản Tâm Phúc tiến hành nghiên cứu trên 340 thai phụ và các thai phụ được thực hiện NPDNG 75g – 2 giờ và tỷ lệ ĐĐTĐTK trong nghiên cứu của chúng tôi là 24,71% (84/340) (Bảng 3.1).

Tỷ lệ ĐĐTĐTK của các thai phụ trên các nghiên cứu khác nhau có nhiều thay đổi. Nghiên cứu của Trần Đình Vinh cùng các cộng sự năm 2016 trên 230 thai phụ cho thấy tỷ lệ ĐĐTĐTK là 15,2% tại Bệnh viện Phụ sản - Nhi Đà Nẵng [4]. Nguyễn Cảnh Chương thực hiện tại Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội năm 2021, tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ là 33,8% và tỷ lệ này đã tăng lên 37,9% trong giai đoạn 2021 – 2022 [5].

* Mọi liên quan giữa tuổi thai phụ và ĐĐTĐTK: Kết quả bảng 3.2 nhóm thai phụ tuổi ≥ 35 tuổi cao có nguy cơ mắc ĐĐTĐTK gấp 2,17 lần so với thai phụ tuổi < 35 , (95%CI: 1,1 – 4,31; $p < 0,05$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Lê Thị Thanh Tâm nguy cơ mắc ĐĐTĐTK trong nhóm 30 – 34 tuổi và nhóm ≥ 35 tuổi cao hơn lần lượt là 1,9 và 4,0 lần so với nhóm tuổi ≤ 29 [6]. Báo cáo của Vương Thị Hồng tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, nguy cơ thai phụ mắc ĐĐTĐTK trong nhóm 25 - 29 tuổi, nhóm 30 – 34 tuổi và nhóm ≥ 35 tuổi cao hơn lần lượt là 1,8; 4,7 và 3,1 lần so với nhóm dưới 25 tuổi [7].

Như vậy có thể thấy tỷ lệ ĐĐTĐTK có xu hướng tăng dần theo tuổi. Điều này được giải thích bởi tuổi cao kèm theo tăng tích lũy lipid trong máu làm tăng khả năng đề kháng insulin làm tăng nguy cơ rối loạn dung nạp glucose và nguy cơ mắc bệnh ĐĐTĐ nói chung và ĐĐTĐTK nói riêng.

* Mọi liên quan giữa chỉ số BMI và ĐĐTĐTK: Kết quả cho thấy những thai phụ BMI < 18 giảm nguy cơ ĐĐTĐTK 0,6 lần (95%CI: 0,27 – 1,37, $p < 0,05$) và những thai phụ BMI > 23 có nguy cơ mắc ĐĐTĐTK cao hơn 2,22 lần (95%CI: 1,29 – 3,99, $p < 0,05$) so với thai phụ có chỉ số BMI bình thường (Bảng 3.2).

Tác giả Yu Zhang và cộng sự báo cáo nguy cơ ĐĐTĐTK ở những thai phụ thừa cân hoặc béo phì trước khi mang thai cao hơn 2,637 lần so với những thai phụ có chỉ số BMI bình thường ($p < 0,001$) [8].

* Mọi liên quan giữa tiền sử gia đình có người mắc ĐĐTĐ và ĐĐTĐTK: Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ thai phụ mắc ĐĐTĐTK có tiền sử gia đình có người mắc ĐĐTĐ cao hơn 1,61 lần so với nhóm không có tiền sử gia đình đái tháo đường, ($p > 0,05$) (Bảng 3.2).

Theo Vương Thị Hồng, so với nhóm thai phụ không có tiền sử gia đình mắc bệnh thì nguy cơ gặp thai phụ mắc ĐĐTĐTK tăng 4,3 lần ở nhóm người có tiền sử gia đình ĐĐTĐ [7].

* Mọi liên quan giữa tiền sử thai phụ đẻ con to và ĐĐTĐTK: thai phụ có tiền sử sinh con to (≥ 3500 gr) nguy cơ mắc ĐĐTĐTK tăng 3,89 lần so với nhóm thai phụ không có tiền sử sinh con to (95% CI: 2,21 – 6,85; $p <$

0,05; bảng 4.2). Theo Lê Thị Thanh Tâm, nguy cơ mắc ĐĐTĐTK tăng 3,1 lần ở nhóm có tiền sử đẻ con to [6].

* Mọi liên quan giữa tiền sử sản khoa bất thường và ĐĐTĐTK: Theo tác giả Lê Thanh Tùng, thai phụ có tiền sử thai chết lưu không rõ nguyên nhân có nguy cơ ĐĐTĐTK tăng 5,43 lần so với nhóm không có tiền sử [9]. Kết quả nghiên cứu, nhóm thai phụ tiền sử thai lưu, sảy thai có nguy cơ mắc bệnh lý ĐĐTĐTK gấp 2,1 so với nhóm có tiền sử thai sản bình thường, $p < 0,05$ (Bảng 3.2).

* Mọi liên quan giữa tiền sử ĐTD và ĐĐTĐTK: Nguy cơ ĐĐTĐTK ở nhóm thai phụ có tiền sử ĐTD cao hơn 5,28 lần (KTC 95% 1,68 – 16,63) so với nhóm không có tiền sử ĐĐTĐTK (Bảng 3.2).

Theo tác giả Lê Bảo Ngọc cùng các cộng sự, về tiền sử mắc ĐĐTĐTK, so với nhóm không có tiền sử mắc ĐĐTĐTK thì khả năng mắc ĐĐTĐTK tăng 2,27 lần ở nhóm thai phụ có 1 lần tiền sử mắc ĐĐTĐTK; sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$ [10].

* Mọi liên quan giữa số lần sinh con và ĐĐTĐTK: Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với báo cáo của tác giả Lê Thị Thanh Tâm, tỷ lệ thai phụ sinh con so chiếm 42,5%, sinh con thứ 3 trở lên chiếm 20,4%. [6].

* Mọi liên quan giữa hội chứng đa nang buồng trứng và ĐĐTĐTK: kết quả nghiên cứu tại bệnh viện Phụ sản Hải Phòng cho thấy nguy cơ mắc ĐĐTĐTK ở nhóm thai phụ có tiền sử đa nang buồng trứng cao hơn 2,29 lần (KTC 95% CI 1,37 – 3,83) so với nhóm thai phụ không có tiền sử này [11]

* Mọi liên quan giữa Glucose niệu và ĐĐTĐTK: Trong 340 thai phụ tham gia nghiên cứu của chúng tôi có 10 thai phụ (2,94%) có Glucose niệu dương tính, 100% đều được chẩn đoán là ĐĐTĐTK (Bảng 3.2)

* Số lượng yếu tố nguy cơ liên quan đến đái tháo đường thai kỳ: So với nhóm không có yếu tố nguy cơ mắc ĐĐTĐTK thì nguy cơ mắc ĐĐTĐTK tăng 8,22 lần ở nhóm có 2 yếu tố nguy cơ, 6,61 lần ở nhóm có từ 3 yếu tố nguy cơ (Bảng 3.3).

Nghiên cứu của Lê Thị Thanh Tâm cho thấy tỷ lệ ĐĐTĐTK tăng dần ở các nhóm có nhiều yếu tố nguy cơ, 66,7% ở nhóm có từ 3 yếu tố nguy cơ trở lên, so với nhóm không có yếu tố nguy cơ mắc ĐĐTĐTK thì nguy cơ mắc ĐĐTĐTK tăng 1,7 lần ở nhóm thai phụ có 1 yếu tố nguy, 4,9 lần ở nhóm có 2 yếu tố nguy cơ, 12,1 lần ở nhóm có từ 3 yếu tố nguy cơ [6]. Từ các kết quả trên cho thấy mối liên quan thuận giữa số lượng yếu tố nguy cơ và khả năng mắc ĐĐTĐTK.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 340 thai phụ đến khám tại Bệnh viện Phụ sản Tâm Phúc từ ngày 01/07/2022 - 30/06/2023. Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ ở đối tượng nghiên cứu: 24,71% (84/340). Một số yếu tố liên quan của đái tháo đường thai kỳ: các yếu tố tăng nguy cơ mắc ĐĐTĐTK gồm: Tuổi ≥ 35 (OR: 2,17; 95% CI: 1,1 – 4,31); BMI trước khi mang thai ≥ 23 (OR: 2,22; 95% CI: 1,29 – 3,99); Tiền sử sinh con to (OR: 3,89; 95% CI: 2,21 – 6,85); Tiền sử thai lưu, sảy thai liên tiếp ≥ 2 lần (OR 2,1; 95% CI: 1,18 -

3,74); Tiền sử mắc ĐTĐTK (OR 5,28; 95% CI: 1,68 – 16,63); sinh con >2 lần (OR 3,6; 95% CI: 1,8 – 7,07;). Nhóm có 2 yếu tố nguy cơ (OR 8,22; 95% CI: 3,84 – 17,6), nhóm có từ 3 yếu tố nguy cơ (OR 6,61; 95% CI: 2,93 – 14,93); $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tạ Văn Bình.** Quản lý đái tháo đường thai nghén, in Thực hành quản lý và điều trị bệnh đái tháo đường. NXB Y học 2003. 11-22 p.
2. **Bộ Y Tế.** Hướng dẫn quốc gia dự phòng và kiểm soát đái tháo đường thai kỳ. 2018.
3. **Lê Thị Tường Vi.** Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ và các yếu tố liên quan ở thai phụ đến khám thai tại Bệnh viện Quận 1. Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh. 2021;25(1).
4. **Trần Đình Vinh.** Khảo sát tình hình đái tháo đường trong thai kỳ tại Bệnh viện Phụ sản-Nhi Đà Nẵng năm 2016. Tạp chí Phụ Sản. 2016;15.
5. **Nguyễn Cảnh Chương, Nguyễn Thị Thu Phương.** Sàng lọc đái tháo đường thai kỳ: Thời điểm và các yếu tố liên quan. Tạp chí Y Dược học. 2021;37.
6. **Lê Thị Thanh Tâm.** Nghiên cứu phân bố - một số yếu tố liên quan và kết quả sản khoa ở thai phụ đái tháo đường thai kỳ. Trường Đại học Y Hà Nội, 2017; 2017.
7. **Vương Thị Hồng.** Thực trạng đái tháo đường thai kỳ trên phụ nữ mang thai và một số yếu tố liên quan tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội năm 2021-2022. Trường Đại học Quốc Gia Hà Nội 2022.
8. **Zhang Y, Xiao CM, Zhang Y, et al.** Factors Associated with Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Journal of diabetes research. 2021;2021:6692695.
9. **Lê Thanh Tùng.** Nghiên cứu tỷ lệ mắc bệnh, một số yếu tố nguy cơ và đặc điểm lâm sàng của đái tháo đường thai kỳ. Trường Đại học Y Hà Nội; 2010.
10. **Lê Bảo Ngọc, Trần Minh Quang, Lê Khắc Duy và cộng sự.** Prevalence of gestational diabetes and related factors of pregnant women having prenatal care at Tu Du hospital in 2020. VNUHCM Journal of Health Sciences. 2021;2:238-246.
11. **Nguyễn Thị Mai Phương, Vũ Văn Tâm.** Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ và một số yếu tố liên quan tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng năm 2015. Tạp chí Phụ sản. 2016;13(4):34 - 38

LIÊN QUAN GIỮA KIỂM SOÁT GLUCOSE MÁU VÀ RỐI LOẠN LIPID MÁU TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN

Vũ Thị Châm^{1,2}, Trần Thị Chi Mai¹, Nguyễn Minh Hiền², Trương Việt Hải Long, Nguyễn Tiến Long²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: HbA1c là một xét nghiệm được sử dụng để theo dõi kiểm soát glucose máu trên bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ). Các nghiên cứu trước đây cho thấy mối liên quan giữa việc kiểm soát glucose máu và các chỉ số lipid máu ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định mối liên quan giữa chỉ số HbA1c và nồng độ lipid máu ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 tại Bệnh viện Thanh Nhàn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu trên 200 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 đến khám, điều trị ngoại trú tại Khoa khám bệnh, Bệnh viện Thanh Nhàn từ tháng 3 năm 2023 đến tháng 5 năm 2023. **Kết quả:** Ở nhóm HbA1c > 7,0%, tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn lipid máu (các chỉ số TC > 5,2; TG > 1,7; HDL-C < 1,0; Non HDL-C > 3,37 mmol/L) cao hơn ở nhóm HbA1c < 7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Tương tự, ở nhóm HbA1c > 7,0%, tỷ lệ bệnh nhân có các tỷ số lipid bất thường (LDL-C/HDL-C > 3,0, TC/HDL-C > 4,5, TG/HDL-C > 0,87) cao hơn ở nhóm HbA1c < 7,0%, sự khác

biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa HbA1c với cholesterol toàn phần (TC) (r= 0,420), triglycerid (r= 0,226), LDL-C (r= 0,166), non HDL-C (r= 0,466), các tỷ số LDL-C/HDL-C (r= 0,379), TC/HDL-C (r= 0,485), TG/HDL-C (r= 0,219), p<0,05. Có mối tương quan nghịch giữa HbA1c với HDL-C (r= -0.306), p<0,05. **Kết luận:** Mối tương quan có ý nghĩa giữa HbA1c và các thông số lipid máu gợi ý tầm quan trọng của việc kiểm soát glucose máu cũng như quản lý rối loạn lipid máu, nhằm giảm hơn nữa nguy cơ bệnh tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2.

Từ khóa: Đái tháo đường typ 2, HbA1c, rối loạn lipid máu.

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN GLYCAEMIC CONTROL AND LIPID PROFILE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS AT THANH NHAN HOSPITAL

Background: HbA1c is a marker used to monitor blood glucose control in patients with type 2 diabetes. Previous studies have shown a correlation between blood glucose control and blood lipid levels in patients with type 2 diabetes. **Objective:** To determine the relationship between HbA1c levels and blood lipid concentrations in type 2 diabetes patients at Thanh Nhan Hospital. **Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study on 200 type 2 diabetes patients attending outpatient care at the

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Thanh Nhàn

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Châm

SĐT: 0356544104

Email: vuchamxn@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.6.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.6.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Gia Bình

Department of Internal Medicine, Thanh Nhan Hospital from March 2023 to May 2023. **Results:** In the HbA1c > 7.0% group, the proportion of patients with dyslipidemia (TC > 5.2; TG > 1.7; HDL-C < 1.0; Non HDL-C > 3.37 mmol/L) was higher than in the HbA1c < 7.0% group, with a statistically significant difference of $p < 0.05$. Similarly, in the HbA1c > 7.0% group, the proportion of patients with abnormal lipid ratios (LDL-C/HDL-C > 3.0, TC/HDL-C > 4.5, TG/HDL-C > 0.87) was higher than in the HbA1c < 7.0% group, with a statistically significant difference of $p < 0.05$. There was a significant positive correlation between HbA1c and total cholesterol (TC) ($r = 0.420$), triglycerides ($r = 0.226$), LDL-C ($r = 0.166$), non HDL-C ($r = 0.466$), LDL-C/HDL-C ratio ($r = 0.379$), TC/HDL-C ratio ($r = 0.485$), TG/HDL-C ratio ($r = 0.219$), $p < 0.05$. There was a significant negative correlation between HbA1c and HDL-C ($r = -0.306$), $p < 0.05$. **Conclusion:** The significant correlation between HbA1c and blood lipid parameters suggests the importance of blood glucose control as well as the management of dyslipidemia to further reduce the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes patients. The study results provide additional evidence suggesting that HbA1c, besides its function in monitoring blood glucose, may also be used as an important marker to predict dyslipidemia in patients with type 2 diabetes.

Keywords: Type 2 diabetes, HbA1c, dyslipidemia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một rối loạn chuyển hóa được đặc trưng bởi tình trạng tăng glucose máu mạn tính, do hậu quả của sự thiếu hụt hoặc giảm chức năng của insulin hoặc kết hợp cả hai. Số người mắc ĐTĐ

ngày càng gia tăng trên thế giới. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) ước tính số ca mắc bệnh ĐTĐ toàn cầu trong năm 2000 là khoảng 171 triệu người và sẽ tăng lên gần 366 triệu người vào năm 2030 (1). Việc kiểm soát glucose máu kém sẽ dẫn đến các bất thường về lipid và lipoprotein (LP) vì ngày càng có nhiều nghiên cứu cho thấy sự rối loạn lipid máu thứ phát sau tình trạng kháng insulin hoặc các yếu tố liên quan đến tình trạng kháng insulin, chẳng hạn như béo phì (2). Tăng dòng acid béo tự do thứ phát do kháng insulin và tăng adipokine và cytokine từ mô mỡ có thể là yếu tố quyết định môi trường quan này (3).

HbA1c được sử dụng làm tiêu chuẩn để đánh giá kiểm soát glucose máu. HbA1c còn dùng để dự báo nguy cơ biến chứng của bệnh đái tháo đường như rối loạn lipid máu và bệnh lý tim mạch. Người ta ước tính sự tăng nồng độ HbA1c tuyệt đối mỗi 1% ở bệnh nhân ĐTĐ thì sẽ làm tăng 18% nguy cơ bệnh tim mạch. Các nghiên cứu trước đây cho thấy mối liên quan giữa HbA1c và các chỉ số lipid máu (5,6). Vì vậy, sẽ rất có lợi khi đánh giá mức độ của HbA1c ở bệnh nhân ĐTĐ với các rối loạn lipid của họ. Với giả thiết việc sử dụng HbA1c có thể là một chỉ điểm để đồng thời đánh giá tình trạng kiểm soát glucose máu và rối loạn lipid máu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu: ***“Xác định mối liên quan giữa chỉ số HbA1c và nồng độ lipid máu ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 tại Bệnh viện Thanh Nhân”***.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

*** Tiêu chuẩn lựa chọn**

Bệnh nhân trưởng thành (18 tuổi trở lên) đã được chẩn đoán mắc bệnh ĐTĐ typ 2 theo tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ của ADA năm 2022. Những bệnh nhân đã được chẩn đoán ĐTĐ typ 2 tại Bệnh viện Thanh Nhàn (trừ những bệnh nhân đến khám lần đầu chẩn đoán ĐTĐ typ 2) có thực hiện đủ các xét nghiệm Glucose máu, HbA1c, Cholesterol toàn phần (TC), Triglycerid (TG), HDL-C, LDL-C.

*** Tiêu chuẩn loại trừ**

- Bệnh nhân là phụ nữ mang thai, bệnh nhân mắc bệnh lý hemoglobin, bệnh nhân thiếu máu, mắc ĐTĐ typ 1, bệnh nhân ĐTĐ typ 2 đang điều trị thuốc hạ lipid máu.
- Bệnh nhân đến khám lần đầu được chẩn đoán ĐTĐ typ 2.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

-Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang hồi cứu

-Cỡ mẫu: 200 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn.

-Phương pháp thu thập số liệu: các chỉ số được thu thập dựa trên các dữ liệu lưu trữ trong bệnh án của bệnh nhân và trên phần mềm xét nghiệm Labconect. Các thông tin

thu thập bao gồm tuổi; giới tính; thời gian mắc bệnh ĐTĐ; các chỉ số nhân trắc gồm: BMI, huyết áp; các chỉ số sinh hoá máu gồm: Glucose máu lúc đói, HbA1c, Cholesterol toàn phần, Triglycerid, HDL-C, LDL-C.

- Xử lý số liệu: sử dụng phần mềm phân tích SPSS 16.0 để phân tích thống kê. So sánh giá trị trung bình của các biến theo phân phối chuẩn bằng kiểm định Student T-test. Hệ số tương quan Pearson được sử dụng để xác định mối tương quan. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 6/2023 đến tháng 5/2024, hồi cứu số liệu bệnh nhân từ tháng 3/2023 đến tháng 5/2023.

- Địa điểm nghiên cứu: tại Bệnh viện Thanh Nhàn.

- Đạo đức trong nghiên cứu: mọi thông tin về bệnh nhân thuộc đối tượng nghiên cứu được cam kết bảo mật, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu. Tuân thủ đúng quy định về nghiên cứu của Hội đồng đạo đức thuộc trường Đại học y Hà Nội. Nghiên cứu đã được tiến hành khi có sự chấp thuận của bệnh viện Thanh Nhàn và đối tượng tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm nhân chủng học, lâm sàng và hóa sinh của nhóm nghiên cứu

Biến số	n(%)		
Giới			
Nam	94 (47)		
Nữ	106 (53)		
Tuổi (năm)			
<40	3 (1,5)		
40 – 49	11 (5,5)		
50 – 59	25 (12,5)		
60 – 70	88 (44,0)		

>70	73 (36,5)		
Thời gian mắc bệnh			
< 1 năm	18 (9)		
1 – <5 năm	75 (37,5)		
5 - <10 năm	69 (34,5)		
> 10 năm	38 (19,0)		
BMI			
Bình thường	101 (50,5)		
Tăng	99 (49,5)		
Huyết áp			
Bình thường	98 (49,0)		
Tăng	102 (51,0)		
Các chỉ số hóa sinh	Trung vị	Min – Max	Giá trị tham chiếu
TC (mmol/L)	6,08	2,78 - 9,64	3,9 - 5,2
TG (mmol/L)	2,35	0,58 - 19,29	0,46 – 1,88
HDL-C (mmol/L)	1,07	0,41 - 2,55	$\geq 0,9$
LDL-C (mmol/L)	3,19	1,46 - 5,77	$\leq 3,4$
Non HDL-C (mmol/L)	4,96	1,51 - 9,05	$< 3,37$
LDL-C/HDL-C	3,00	0,95 - 9,69	$< 3,0$
TC/HDL-C	5,65	1,59 - 19,85	$< 4,5$
TG/HDL-C	2,27	0,36 - 47,05	$< 0,87$
	Trung bình \pm SD	Min – Max	
Glucose lúc đói (mmol/L)	8,0 + 1,90	4,5 – 15,6	3,9 – 6,4
HbA1c (%)	7,91 + 1,51	4,7 – 13,2	4,0 – 6,0 %

Tỷ lệ nữ giới mắc cao hơn nam giới với tỷ lệ 53%, độ tuổi từ 60 – 70 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (44%), thời gian mắc bệnh từ 1- <5 năm chiếm đa số (37,5%), số bệnh nhân tăng huyết áp chiếm 51% với 102 bệnh nhân, số bệnh nhân có BMI bình thường chiếm đa số 50,5 % với 101 bệnh nhân.

Bảng 2. Mối tương quan của các chỉ số lipid huyết tương với HbA1c và glucose huyết tương khi đói

Tương quan	HbA1c (%)		Glucose huyết tương lúc đói (mmol/L)	
	Hệ số tương quan (r)	P	Hệ số tương quan (r)	P
CT mmol/L	0,420	0,000	0,368	0,000
TG mmol/L	0,226	0,001	0,190	0,007
HDL – C mmol/L	-0,306	0,000	-0,231	0,001
LDL – C mmol/L	0,166	0,019	0,173	0,014
Non HDL-C (mmol/L)	0,466	0,000	0,402	0,000
LDL-C/HDL-C	0,379	0,000	0,340	0,000
TC/HDL-C	0,485	0,000	0,412	0,000
TG/HDL-C	0,219	0,002	0,199	0,005

Kết quả cho thấy chỉ số Glucose máu lúc đói và HbA1c có mối tương quan đồng biến với các chỉ số TC, TG, LDL-C, non HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG ($p < 0,05$). Chỉ số glucose máu lúc đói và HbA1C có

mối tương quan nghịch biến với chỉ số HDL-C với hệ số tương quan là 0,306 và 0,231 ($p < 0,05$). Tuy nhiên, mức độ tương quan của HbA1c mạnh hơn glucose huyết tương lúc đói.

Bảng 3. Mối liên quan giữa HbA1c và rối loạn lipid máu

Nồng độ Lipid		HbA1c > 7,0%		HbA1c < 7,0%		OR	95%CI	P
		n	%	N	%			
TC mmol/L	≥ 5,2	121	83,4	24	16,6	9,553	4,708-19,383	0,000
	< 5,2	19	34,5	36	65,5			
TG mmol/L	≥ 1,7	124	77,0	37	23,0	4,818	2,307-10,058	0,000
	< 1,7	16	41,0	23	59,0			
HDL-C mmol/L	< 1,0	57	85,1	10	14,9	3,434	1,609-7,328	0,001
	> 1,0	83	62,4	50	37,6			
LDL-C mmol/L	≥ 3,4	68	74,7	23	25,3	0,658	0,355-1,220	0,183
	< 3,4	72	66,1	37	33,9			
Non HDL-C mmol/L	> 3,37	139	79,9	35	20,1	99,286	13,003 -758,133	0,000
	< 3,37	1	3,8	25	96,2			
LDL-C/HDL-C	> 3,0	83	83,8	16	16,2	4,004	2,061 – 7,780	0,000
	< 3,0	57	56,4	44	43,6			
TC/HDL-C	> 4,5	133	86,4	21	13,6	35,286	13,966 - 89153	0,000
	< 4,5	7	15,2	39	84,8			
TG/HDL-C	> 0,87	138	72,6	52	27,4	10,615	2,182 – 51,639	0,001
	< 0,87	2	20,0	8	80,0			

Ở nhóm HbA1c > 7,0%, tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn lipid máu (các chỉ số TC > 5,2; TG > 1,7; HDL-C < 1,0; Non HDL-C > 3,37 mmol/L) cao hơn ở nhóm HbA1c < 7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tương tự, ở nhóm HbA1c > 7,0%, tỷ lệ bệnh nhân có các tỷ số lipid bất thường (LDL-C/HDL-C > 3,0, TC/HDL-C > 4,5, TG/HDL-C > 0,87) cao hơn ở nhóm HbA1c < 7,0%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm đối tượng nghiên cứu đa số là nữ giới chiếm

53% với 106 bệnh nhân, kết quả nghiên cứu này giống với kết quả nghiên cứu của các nghiên cứu đã công bố (5,6). Sự giống nhau này là do tỷ lệ mắc bệnh ĐTD chung trong cộng đồng của nữ thường cao hơn nam và phụ nữ phải trải qua những thay đổi lớn về nội tiết và các yếu tố liên quan đến việc sinh sản. Nhóm tuổi từ 60 – 70 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 44%, nhóm tuổi < 40 chiếm ít nhất với 1,5 %, kết quả này khác so với các nghiên cứu trước đây. Trong các nghiên cứu gần đây cho thấy tuổi thọ của người mắc ĐTD cao hơn qua mỗi năm và đối tượng nghiên cứu của chúng tôi hầu hết sống ở thành phố nên hiểu biết về bệnh, cũng đi

khám sớm hơn và theo dõi sức khỏe thường xuyên hơn nên tuổi thọ cao hơn.

Tất cả các thông số lipid máu được tìm thấy có tương quan có ý nghĩa với glucose máu lúc đói và HbA1C. Các chỉ số TC, TG, LDL-C, non HDL-C, các tỷ số LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C có mối tương quan đồng biến với glucose máu lúc đói và HbA1C. Chỉ số HDL-C có mối tương quan nghịch biến với glucose máu lúc đói và HbA1C. Đồng thời, nghiên cứu cũng chỉ ra rằng HbA1C có mối tương quan chặt chẽ hơn với các thông số lipid máu thông qua báo cáo hệ số tương quan của HbA1C cao hơn so với mối tương quan giữa glucose máu lúc đói với TC, TG, HDL-C, non HDL-C, tỷ số LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu SC Thambial và cộng sự (2016) nghiên cứu 214 bệnh nhân ĐTĐ type 2 đã tìm thấy mối tương quan đáng kể giữa glucose máu lúc đói và HbA1C với Cholesterol toàn phần (TC), triglycerid (TG), LDL-C, Non HDL-C và mối tương quan của HbA1C lớn hơn so với glucose máu lúc đói với các chỉ số lipid máu (5). Một nghiên cứu khác của Grant và cộng sự (2004) đã báo cáo hệ số tương quan mạnh hơn đối với HbA1C so với glucose huyết tương ngẫu nhiên với TC, TG và LDL-C. Ý nghĩa của những mối tương quan này là kiểm soát glucose máu tốt có thể cải thiện nồng độ lipid tốt hơn. Wägner và cộng sự đã cho thấy rằng cải thiện glucose máu dựa trên HbA1c từ mức $10,54 \pm 2,05\%$ xuống mức HbA1c $7,01 \pm 0,63\%$ ($p < 0,005$) sau thời gian theo dõi 3,5 tháng đã cho kết quả giảm đáng kể LDL-C từ $3,62 \pm 1,15$ xuống $3,34 \pm 1,02$ mmol/L ($p < 0,05$) và apo B từ $1,17 \pm 0,29$ xuống $1,07 \pm 0,25$ g/L ($p < 0,01$), với sự gia tăng kích thước hạt LDL từ $25,10 \pm 0,31$ lên đến $25,61$

$\pm 0,53$ nm ($p < 0,005$) ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 (6). Vì vậy, HbA1c có thể cung cấp thông tin có giá trị bên cạnh thông tin chính của nó đó là vai trò trong việc theo dõi kiểm soát glucose máu lâu dài.

Ngoại trừ HDL-C, chúng tôi đã quan sát thấy sự tăng cao có ý nghĩa thống kê tất cả các thông số lipid máu và các tỷ số lipid ở những bệnh nhân có HbA1C $> 7\%$ so với những bệnh nhân có HbA1C $< 7\%$. Tương tự nghiên cứu của Hammed và cộng sự (2012) cho thấy bệnh nhân có HbA1c cao ($> 6,5\%$) biểu hiện sự gia tăng đáng kể tỷ lệ TC, TG, Non HDL-C và tỷ số TC/HDL-C so với bệnh nhân có HbA1c bình thường ($< 6,5\%$) (4). Theo Lemieux và cộng sự, tỷ số TC/HDL-C có giá trị hơn LDL-C/HDL-C trong dự báo nguy cơ thiếu máu cơ tim (7). Trong nghiên cứu này, tỷ số TC/HDL-C có mối liên quan với HbA1c mạnh hơn tỷ số LDL-C/HDL-C (Bảng 2, 3). Rối loạn lipid và lipoprotein ở bệnh nhân ĐTĐ có thể do tình trạng kháng insulin. Sự gia tăng nồng độ insulin máu làm tăng quá trình tân tạo glucose ở gan và giải phóng lipid từ sự phân giải lipid từ mô mỡ, gây tăng TG và giảm HDL (8).

Tóm lại, chúng tôi thấy rằng cả glucose máu lúc đói và HbA1c đều tương quan có ý nghĩa với tất cả các thông số lipid trong nghiên cứu này. Tuy nhiên, HbA1c cho thấy mối tương quan mạnh hơn glucose máu lúc đói. Do đó, HbA1c có thể được sử dụng như một dấu ấn sinh học trong dự đoán rối loạn lipid máu ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2. Hơn nữa, mối liên quan trực tiếp giữa HbA1c với TC/HDL-C và non-HDL-C có thể là yếu tố dự báo gián tiếp nguy cơ bệnh tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ type 2, mặc dù các nghiên cứu tiến cứu trên cỡ mẫu lớn là cần thiết để chứng minh giả thiết này.

V. KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu này cho thấy mối tương quan chặt chẽ giữa HbA1c và các loại lipid máu, tỷ lệ lipid; có thể gợi ý tầm quan trọng của việc kiểm soát glucose máu cũng như quản lý rối loạn lipid máu, nhằm giảm hơn nữa nguy cơ bệnh tim mạch ở BN ĐTĐ typ 2. Kết quả nghiên cứu cung cấp thêm bằng chứng gợi ý là HbA1c ngoài chức năng kiểm soát glucose máu còn có thể được sử dụng là dấu hiệu quan trọng để dự đoán rối loạn lipid máu ở bệnh nhân mắc bệnh ĐTĐ typ 2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bener A, Ziric M, Genetics AR** (2005), "Obesity and environmental risk factors associated with Type 2 Diabetes". *Croatian Med J*; 46: 302-307.
2. **Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J et al.** Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):800-11.
3. **Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD.** Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs*. 2013;73(4):327-339. PubMed| Google Scholar.
4. **Hammed IK, Abed BA, Rashid NF.** Glycated haemoglobin as a dual biomarker Association between HbA1c and dyslipidemia in type 2 diabetic patients. *JFacMedBagdad*. 1 April 2012;54(1):88–92.
5. **Thambiah SC, Samsudin IN, George E, Zahari Sham SY, Lee HM, Muhamad MA.** Relationship between dyslipidaemia and glycaemic status in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Malays J Pathol*. August 2016;38(2):123–30.
6. **Wägner AM, Jorba O, Rigla M, Bonet R, De Leiva A, Ordonez-Llanos J et al.** Effect of improving glycemic control on low-density lipoprotein particle size in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2003;52(12): 1576-1578.
7. **Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, et al.** Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 2685-92.
8. **Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K.** Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta*. 2006; 368: 1-19.

ĐÁNH GIÁ NỒNG ĐỘ FRUCTOSAMIN HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y THÁI BÌNH

Bùi Thị Minh Phượng¹, Lê Trần Diệp Anh¹, Hà Thị Thu Hiền¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả sự thay đổi nồng độ Fructosamin huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 (ĐTĐ type 2) điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Thái Bình. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 50 bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ type 2 được định lượng Fructosamin, glucose máu, HbA1C cùng thời điểm để đánh giá mối liên quan giữa Fructosamin và các chỉ số khác. **Kết quả:** Nồng độ Fructosamin tương ứng $334,23 \pm 97,5 \mu\text{mol/L}$. Số bệnh nhân có mức HbA1c cao chiếm 24,0%, số bệnh nhân có mức fructosamin cao chiếm 68,0%. Kết quả cho thấy đa số bệnh nhân có mức kiểm soát glucose máu kém, với HbA1C trung bình là 6,92% và fructosamin trung bình là $334,9 \mu\text{mol/L}$. **Kết luận:** Kết quả cho thấy mức Fructosamin cao chiếm tỷ lệ lớn trong đối tượng nghiên cứu (68,0%).

Từ khóa: Đái tháo đường type 2, Fructosamin, kiểm soát glucose máu, HbA1C.

SUMMARY

EVALUATION OF SERUM FRUCTOSAMINE LEVELS IN TYPE 2

¹Trường Đại học Y Dược Thái Bình

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Minh Phượng
SĐT: 0987585968

Email: phuongbtm@tbump.edu.vn

Ngày nhận bài: 25.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 15.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Thị Hoa

DIABETES MELLITUS PATIENTS TREATED AT THAI BINH UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY HOSPITAL

Objective: To describe the changes in serum Fructosamine levels in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients treated at Thai Binh University of Medicine and Pharmacy Hospital. **Subjects and Methods:** 50 patients diagnosed with T2DM had their Fructosamine, blood glucose, and HbA1C levels measured simultaneously to evaluate the relationship between Fructosamine and other indicators. **Results:** The Fructosamine level was $334.23 \pm 97.5 \mu\text{mol/L}$. The percentage of patients with elevated HbA1C levels was 24.0%, while those with elevated Fructosamine levels accounted for 68.0%. The results indicate that the majority of patients had poor glucose control, with an average HbA1C of 6.92% and an average Fructosamine of $334.9 \mu\text{mol/L}$. **Conclusion:** The results show that a large proportion of the study population (68.0%) had high Fructosamine levels.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Fructosamine, glucose control, HbA1C.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đái tháo đường là một trong những bệnh lý mãn tính phổ biến và có tỉ lệ mắc ngày càng tăng trên toàn cầu. Việc kiểm soát glucose máu là yếu tố then chốt trong quản lý bệnh đái tháo đường, nhằm giảm thiểu nguy cơ biến chứng nghiêm trọng như bệnh tim mạch, suy thận, và tổn thương thần kinh. Để

đánh giá tình trạng kiểm soát glucose máu của bệnh nhân, các chỉ số như glucose máu lúc đói, HbA1C và fructosamin thường được sử dụng. Trong đó, HbA1C phản ánh mức đường huyết trung bình trong 2-3 tháng, còn fructosamin phản ánh mức đường huyết trong khoảng 2-3 tuần. Tuy nhiên, các phương pháp này có sự khác biệt về thời gian và cách thức phản ánh, dẫn đến sự cần thiết phải đánh giá đồng thời nhiều chỉ số để có cái nhìn toàn diện hơn về tình trạng kiểm soát glucose máu của bệnh nhân [2].

Mặc dù có nhiều phương pháp đánh giá, nhưng sự khác biệt trong độ nhạy và đặc hiệu của mỗi phương pháp đặt ra câu hỏi về mức độ đồng thuận và mối tương quan giữa chúng. Điều này đặc biệt quan trọng trong việc tối ưu hóa chiến lược điều trị và quản lý bệnh đái tháo đường. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá đặc điểm của bệnh nhân, phân tích các chỉ số glucose máu, HbA1C và fructosamin, đồng thời xác định mối tương quan và sự đồng thuận giữa các phương pháp đánh giá, qua đó cung cấp thông tin quan trọng cho việc cải thiện hiệu quả điều trị bệnh đái tháo đường [5]. Từ đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: **Đánh giá nồng độ Fructosamin huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Thái Bình.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

50 bệnh nhân ĐTĐ type 2 đang điều trị tại khoa Nội Bệnh viện Đại học Y Thái Bình.

- **Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân mắc ĐTĐ type 2, được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của

ADA. Trong thời gian điều trị bệnh nhân được điều trị bằng insulin đơn độc hoặc được phối hợp thêm với Metformin và/hoặc alpha glucosidase inhibitor.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân ĐTĐ typ 2 đang điều trị cấp cứu vì glucose máu cao, bệnh nhân điều trị các bệnh mạn tính.

- **Tiêu chuẩn kiểm soát glucose máu, HbA1C theo tiêu chuẩn ADA:**

+ Glucose máu lúc đói:

Mức kiểm soát tốt: Glucose máu lúc đói < 7,0 mmol/L (126 mg/dL).

Mức kiểm soát kém: Glucose máu lúc đói ≥ 7,0 mmol/L

+ HbA1C:

Mức kiểm soát tốt: HbA1C < 6,5%.

Mức kiểm soát kém: HbA1C ≥ 6,5%.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{Z^2 \times p \times (p-1)}{d}$$

Trong đó: n: Cỡ mẫu mong muốn.

Z: Hệ số tin cậy (thường Z = 1,96 cho mức tin cậy 95%).

p: Tỷ lệ ước tính.

d: Sai số chấp nhận được (biên độ sai số)

Với Z = 1,96 (mức độ tin cậy 95%), p = 0,5 (tỷ lệ ước tính), biên độ sai số d ≈ 13,87%.

Với công thức trên tính được n=50

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu sau khi thu thập được xử lý theo phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.

2.4. Đạo đức nghiên cứu. Nghiên cứu tuân thủ các nguyên tắc đạo đức y học, bao gồm việc đảm bảo tính bảo mật và quyền riêng tư của bệnh nhân. Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được thông báo và đồng ý trước khi thu thập dữ liệu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân (n=50)

Đặc điểm	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tuổi (năm)	66,25 ± 10,19	33	83		
Giới tính					
Nam				24	48.0
Nữ				26	52.0
Chỉ số BMI (kg/m ²)	24,7 ± 3,1	18.5	32.1		
Thời gian mắc bệnh (năm)	8,2 ± 5,1	1	20		
Huyết áp tâm thu (mmHg)	138,5 ± 18,7	110	180		
Huyết áp tâm trương (mmHg)	84,2 ± 10,3	70	100		

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 66,25 ± 10,19 năm. Chỉ số BMI trung bình của bệnh nhân là 24,7 kg/m², nằm trong phạm vi bình thường nhưng gần mức thừa cân. Huyết áp tâm thu trung bình là 138,5 mmHg và huyết áp tâm trương trung bình là 84,2 mmHg, cho thấy nhiều bệnh nhân có khả năng mắc cao huyết áp.

Bảng 3.2. Đặc điểm về glucose máu HbA1C và Fructosamin trung bình

Chỉ số	Tổng số	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$
Glucose máu	50	3,9	20,2	9,9 ± 4,0
HbA1c	50	4,10	11,95	6,92 ± 1,59
Fructosamin	50	201	713	334,9 ± 97,5

Nhận xét:

Glucose máu: Mức glucose máu dao động từ 3,9 đến 20,2 mmol/L, với giá trị trung bình là 9,9 ± 4,0 mmol/L, cho thấy tình trạng kiểm soát glucose máu chưa tốt.

HbA1C: Chỉ số HbA1C của các bệnh nhân dao động từ 4,10% đến 11,95%, với giá trị trung bình là 6,92 ± 1,59%. Với ngưỡng HbA1C được khuyến nghị để kiểm soát tốt là dưới 6,5%, giá trị trung bình này chỉ ra rằng

phần lớn bệnh nhân có tình trạng kiểm soát glucose máu kém.

Fructosamin: Nồng độ Fructosamin dao động từ 201 đến 713 μmol/L, với giá trị trung bình là 334,9 ± 97,5 μmol/L. Mức Fructosamin trung bình vượt ngưỡng kiểm soát tốt (<285 μmol/L), cũng cho thấy rằng các bệnh nhân này phần lớn có mức kiểm soát glucose máu không đạt yêu cầu.

Bảng 3.3: Nồng độ trung bình HbA1C và Fructosamin theo mức độ kiểm soát glucose máu (n=50)

Mức độ kiểm soát glucose máu	Số lượng (n)	HbA1C (%)	Fructosamin (μmol/L)
Kiểm soát tốt	20	5,8 ± 0,5	290,0 ± 50,0
Kiểm soát không tốt	30	7,8 ± 1,0	370,0 ± 80,0

Nhận xét:

Nhóm kiểm soát tốt (n=20): Có nồng độ HbA1C trung bình là 5,8%, dưới ngưỡng kiểm soát tốt (<6,5%), và nồng độ Fructosamin trung bình là 290 μmol/L, cũng nằm trong giới hạn kiểm soát tốt.

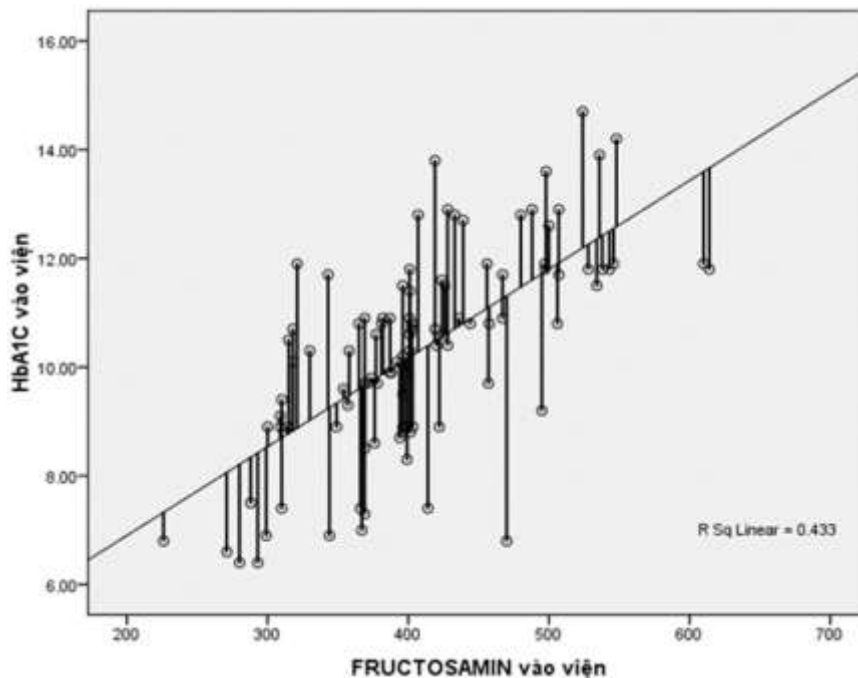
Nhóm kiểm soát không tốt (n=30): Có nồng độ HbA1C trung bình là 7,8%, vượt ngưỡng kiểm soát tốt, và nồng độ Fructosamin trung bình là 370 μmol/L, cũng cao hơn ngưỡng kiểm soát tốt.

Bảng 3.4. Mối tương quan giữa glucose, HbA1C, và fructosamin

Tương quan	R	R ²	p
Glucose với HbA1c trước điều trị	0,810	0,657	<0,001
Glucose với fructosamin trước điều trị	0,499	0,239	<0,001
HbA1C với fructosamin trước điều trị	0,598	0,358	<0,001
Glucose sau điều trị với HbA1c trước điều trị	0,674	0,454	<0,001
Glucose với fructosamin sau điều trị	0,559	0,312	<0,001

Nhận xét: Kết quả cho thấy có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa glucose trung bình với HbA1c trước điều trị, fructosamin trước điều trị và fructosamin sau điều trị với r lần lượt là 0,810, 0,499 và

0,559. Kết quả cũng chỉ ra có mối tương quan giữa HbA1C với fructosamin trước điều trị với r=0,598, và giữa glucose sau điều trị với HbA1c trước điều trị với r=0,674.



Biểu đồ 3.2. Tương quan giữa HbA1C với fructosamin khi vào viện

Nhận xét: Có sự tương quan thuận chặt chẽ giữa nồng độ HbA1c và nồng độ fructosamin khi trước điều trị với R² 0,358 R 0,598 và p < 0,001.

Bảng 3.5. Sự đồng thuận giữa glucose và fructosamin để đánh giá đối tượng nghiên cứu đạt mục tiêu sau điều trị

Fructosamin		Đạt	Không đạt	Tổng
Glucose	Đạt	8	5	13 (26%)
	Không đạt	6	31	37 (74%)
	Tổng	14 (28%)	36 (72%)	50 (100%)
Kappa				0,442
P				0,002

Nhận xét: Có 14 đối tượng nghiên cứu trong số 50 đối tượng có kết quả đánh giá tình trạng kiểm soát glucose máu trùng nhau khi sử dụng xét nghiệm glucose và fructosamin. Chỉ có 36 đối tượng có kết quả khác biệt giữa 2 phương pháp. Hệ số Kappa là 0,442 tức là đồng thuận trung bình giữa 2 phương pháp.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã phân tích tình trạng kiểm soát glucose máu của 50 bệnh nhân ĐTĐ type 2 thông qua các chỉ số HbA1C và Fructosamin. Kết quả cho thấy rằng nhóm bệnh nhân có kiểm soát glucose máu tốt có nồng độ HbA1C trung bình là 5,8% và Fructosamin trung bình là 290 $\mu\text{mol/L}$, trong khi nhóm kiểm soát không tốt có HbA1C trung bình là 7,8% và Fructosamin trung bình là 370 $\mu\text{mol/L}$. Những kết quả này tương thích với các ngưỡng xác định quốc tế, trong đó HbA1C < 6,5% được coi là kiểm soát tốt, và Fructosamin dưới 285 $\mu\text{mol/L}$ được xem là dấu hiệu của kiểm soát glucose máu ngắn hạn tốt.

Kết quả tương quan giữa glucose máu với HbA1C ($r=0,810$) và Fructosamin ($r=0,499$ trước điều trị và $r=0,559$ sau điều trị) nhấn mạnh rằng HbA1C là chỉ số tốt nhất phản ánh kiểm soát glucose máu dài hạn, phù hợp với các nghiên cứu trước đó của Stratton và cộng sự (2000) [6] đã cho thấy mối tương quan mạnh giữa HbA1C và nguy cơ biến chứng đái tháo đường. Tuy nhiên, sự tương quan thấp hơn của Fructosamin với glucose máu có thể được giải thích do Fructosamin phản ánh nồng độ glucose trong thời gian ngắn hơn (2-3 tuần) so với HbA1C (2-3 tháng).

Khi so sánh với các nghiên cứu trong nước, kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Trần Thị Thanh Hà và cộng sự (2018) [1] trên bệnh nhân đái tháo đường type 2, trong đó cũng chỉ ra rằng chỉ một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân đạt được mức kiểm soát HbA1C dưới 6,5%. Điều này cho thấy rằng tình trạng kiểm soát glucose máu tại Việt Nam vẫn còn nhiều thách thức, có thể do các yếu tố như tuân thủ điều trị kém, hạn chế về kiến thức của bệnh nhân, và sự khác biệt trong các phương pháp điều trị.

So sánh quốc tế, nghiên cứu của UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [7] cho thấy khoảng 50% bệnh nhân đái tháo đường type 2 ở Anh đạt được HbA1C dưới 7%, cao hơn nhiều so với kết quả của chúng tôi. Sự khác biệt này có thể do sự khác biệt trong chất lượng chăm sóc y tế, mức độ tuân thủ điều trị, và chế độ dinh dưỡng giữa các quốc gia.

Đáng chú ý là hệ số Kappa chỉ đạt 0,442, cho thấy sự đồng thuận trung bình giữa glucose và Fructosamin trong việc đánh giá kiểm soát glucose máu. Điều này khẳng định rằng việc sử dụng kết hợp nhiều chỉ số sẽ cung cấp một cái nhìn toàn diện hơn về kiểm soát glucose máu, như được đề xuất bởi các nghiên cứu của Goldstein và cộng sự (2004) [4].

Nghiên cứu này đã đóng góp vào việc hiểu rõ hơn về hiệu quả của các phương pháp đánh giá kiểm soát glucose máu. Kết quả cho thấy rằng việc kết hợp chỉ số HbA1C và Fructosamin có thể cải thiện độ chính xác trong đánh giá kiểm soát glucose máu, từ đó hỗ trợ tốt hơn cho việc quản lý và điều trị bệnh đái tháo đường, góp phần giảm thiểu nguy cơ biến chứng cho bệnh nhân. Điều này đặc biệt quan trọng trong bối cảnh tỉ lệ kiểm

soát bệnh đái tháo đường tại Việt Nam vẫn còn thấp so với các nước phát triển.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị qua chỉ số glucose và fructosamin tương ứng là 26% và 28%. Hệ số Kappa là 0,442 (đồng thuận trung bình)

Mối tương quan mạnh giữa glucose máu và HbA1C ($r=0,810$) cùng với Fructosamin ($r=0,499$ trước điều trị và $r=0,559$ sau điều trị) khẳng định rằng cả hai chỉ số này đều quan trọng trong việc đánh giá tình trạng kiểm soát glucose máu.

Tỷ lệ bệnh nhân đạt kiểm soát glucose máu tốt còn thấp, điều này nhấn mạnh sự cần thiết phải cải thiện các biện pháp can thiệp và quản lý bệnh đái tháo đường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Thị Thanh Hà, Lê Văn Thắng, Nguyễn Thị Thanh Xuân (2018). Đánh giá kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. Tạp chí Y học Việt Nam, 468(1), 45-49.
2. **American Diabetes, Association** (2021), "Standards of Medical Care in Diabetes-2021 Abridged for Primary Care Providers", Clin Diabetes. 39(1), pp. 14-43.
3. **Asorose SA, Selowo TT*, Imoh LC, et.al** (2023), "Fructosamine as an index of glycaemia of type 2 diabetes mellitus patients at jos university teaching hospital." Jos Journal of Medicine. 17(1-10).
4. **Goldstein, D. E., Little, R. R., Lorenz, R. A., Malone, J. I., Nathan, D., Peterson, C. M., & Sacks, D. B.** (2004). Tests of glycemia in diabetes. Diabetes care, 27(7), 1761-1773.
5. **Harshvardhan, Patel and Anuradha, N.** (2023), "Comparative analysis of fructosamine and HbA1c as a glycemic control marker in Type 2 diabetes patients in a tertiary care hospital study", Asian Journal of Medical Sciences. 14(10), pp. 73-78.
6. **Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A.,... & Holman, R. R.** (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ, 321(7258), 405-412.
7. **UKPDS Group** (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet, 352(9131), 837-853.

KHẢO SÁT TỈ LỆ ALBUMIN/CREATININE NIỆU VÀ ĐỘ LỌC CẦU THẬN ƯỚC TÍNH TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

Trần Thị Thanh Hương¹, Khương Thị Thanh Tâm¹,
Nguyễn Phương Linh¹, Vũ Thành Trung²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát tỉ lệ Albumin/Creatinine niệu (uACR) và độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương năm 2024. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 399 bệnh nhân đái tháo đường type 2 (BN ĐTĐ type 2) đang điều trị tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương từ tháng 01 đến tháng 07 năm 2024. Các thông tin bệnh nhân và kết quả xét nghiệm được hồi cứu từ phần mềm quản lý thông tin phòng xét nghiệm tại Khoa Xét nghiệm. **Kết quả:** Trên BN ĐTĐ type 2 tỉ lệ BN có uACR(+) là 32,8%, tỉ lệ BN có eGFR < 60 là 20,1%. Kết hợp uACR và eGFR để đánh giá cho thấy: tỉ lệ nhóm BN có nguy cơ tiến triển bệnh thận mạn (BTM) là 42,6%, trong đó nguy cơ trung bình là 27,3%, nguy cơ cao 8,8% và nguy cơ rất cao là 6,5%. **Kết luận:** Nguy cơ tiến triển bệnh thận mạn trên BN ĐTĐ type 2 được phát hiện sớm hơn khi đánh giá kết hợp uACR và eGFR.

Từ khóa: Đái tháo đường type 2, uACR, eGFR, bệnh thận mạn, Bệnh viện Lão khoa Trung ương.

¹Bệnh viện Lão khoa Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Thanh Hương
SĐT: 0912348156

Email: bstranthithanhhuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

SUMMARY

SURVEY ON THE URINE ALBUMIN/CREATININE RATIO AND ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Aim: Survey the urine Albumin/Creatinine ratio (uACR) and estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in patients with type 2 diabetes at National Geriatric Hospital in 2024.

Objects and Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 399 type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) patients treated at National Geriatric Hospital from January to July 2024. Patient information and laboratory results were retrospectively collected from the laboratory information management system of the Laboratory Department. **Results:** Among the type 2 DM patients, the proportion of patients with a uACR(+) was 32,8%, and an eGFR < 60 (stages G3a-G5) was 20,1%. When assessing combined risk, the group at risk of development of chronic kidney disease (CKD) progression was 42,6%, including moderate risk (27,3%), high risk (8,8%), and very high risk (6,5%).

Conclusion: The risk of development of CKD in patients with type 2 diabetes is detected earlier when assessing uACR and eGFR combined.

Keywords: Type 2 diabetes, uACR, eGFR, CKD, National Geriatric Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh lý rối loạn chuyển hóa mạn tính, có đặc điểm tăng

đường máu kéo dài gây ra tổn thương tại nhiều cơ quan. Bệnh thận ĐTĐ là một biến chứng mạn tính thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường, cũng là căn nguyên hàng đầu gây suy thận mạn giai đoạn cuối. Tổn thương thận diễn ra một cách âm thầm, do vậy bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn muộn, khi đã suy thận mạn tính, cần phải lọc máu chu kỳ hoặc ghép thận và dẫn đến tử vong. Kiểm soát đường huyết với mục tiêu HbA1c < 7% là một yếu tố quan trọng giúp làm chậm quá trình tiến triển bệnh thận ĐTĐ [1],[5].

Bệnh thận mạn (BTM) là những tổn thương hoặc suy giảm chức năng của thận kéo dài trên 3 tháng làm ảnh hưởng tới sức khoẻ của người bệnh. Trong đó, xét nghiệm uACR vượt ngưỡng 30 mg/g là một chỉ điểm quan trọng được sử dụng để phát hiện và đánh giá mức độ tổn thương thận và xét nghiệm eGFR giảm dưới 60 ml/phút/1,73 m² da giúp xác định sự suy giảm chức năng thận. Theo các hướng dẫn về sàng lọc và quản lý BN ĐTĐ type 2 và BTM, khuyến cáo cần thực hiện đồng thời xét nghiệm uACR và eGFR ngay tại thời điểm phát hiện bệnh và theo dõi định kỳ hàng năm. Việc kết hợp 2 chỉ số uACR và eGFR cung cấp cái nhìn toàn diện về tình trạng thận của BN ĐTĐ type 2, từ đó giúp đưa ra các dự đoán và tiên lượng cho người bệnh [5],[6].

Tại Việt Nam hiện chưa có nhiều nghiên cứu về việc đánh giá kết hợp uACR và eGFR trên bệnh nhân đái tháo đường type 2. Vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện với mục tiêu: **“Khảo sát tỉ lệ Albumin/Creatinine niệu và độ lọc cầu thận ước tính ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương năm 2024”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân đái tháo đường type 2 thuộc đối tượng bảo hiểm y tế, đến khám và điều trị theo chương trình quản lý bệnh ĐTĐ tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương từ tháng 01 đến 07 năm 2024. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đái tháo đường type 1, bệnh nhân có tình trạng cấp tính: hôn mê, tiền hôn mê, nhiễm khuẩn huyết, hoại tử cơ, đợt cấp các bệnh mạn tính, bệnh nhân có bệnh lý ảnh hưởng đến chức năng thận như: đái máu, nhiễm trùng tiết niệu, bệnh nhân đang có bệnh lý ác tính, suy giảm miễn dịch.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Chọn mẫu thuận tiện, cỡ mẫu tối thiểu 380 bệnh nhân.

2.3. Phương pháp thu thập số liệu:

❖ Kỹ thuật xét nghiệm được sử dụng:

- Xét nghiệm HbA1c bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao trên máy xét nghiệm Tosoh G11.

- Định lượng Creatinine bằng phương pháp động học Jaffe và Albumin niệu bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục trên máy xét nghiệm Abbott Architect C8000.

- Giá trị eGFR được tính dựa trên công thức MDRD sử dụng nồng độ Creatinine máu được định lượng theo phương pháp Jaffe, tuổi và giới tính:

$$eGFR = 186 \times \left\{ \frac{\text{Creatinine máu}}{(\mu\text{mol/L})/88,4} \right\}^{-1,154} \times (\text{Tuổi})^{-0,203} \times (0,742 \text{ nếu là nữ}).$$

- Giá trị uACR được tính bằng tỷ số giữa nồng độ Albumin niệu và Creatinine niệu, thực hiện trên máy xét nghiệm Abbott Architect C8000, đơn vị mg/g.

❖ Các phân loại sử dụng trong nghiên cứu:

- Đánh giá tiên lượng và tiên triển của bệnh thận mạn theo KDIGO 2024 [6].

- Phân loại kiểm soát đường máu theo mục tiêu điều trị đường máu trên bệnh nhân đái tháo đường Bộ Y tế với mục tiêu HbA1c $\leq 7,5\%$ [1].

- Phân loại tỉ lệ Albumin/Creatinine niệu: uACR (+) khi ≥ 30 mg/g; uACR (-) khi < 30 mg/g.

2.4. Xử lý số liệu và đạo đức y học trong nghiên cứu

Dữ liệu nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS v20. Các test kiểm định,

thống kê có ý nghĩa khi $p < 0,05$. Nghiên cứu không vi phạm đạo đức y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân đái tháo đường type 2

Nghiên cứu trên 399 bệnh nhân ĐTĐ type 2 trong đó nữ giới chiếm 57,4%; nam giới chiếm 42,6%. Tuổi trung bình $69,4 \pm 10,7$ tuổi, tuổi cao nhất là 93 và tuổi thấp nhất là 41. Độ tuổi > 65 chiếm 68.9%.

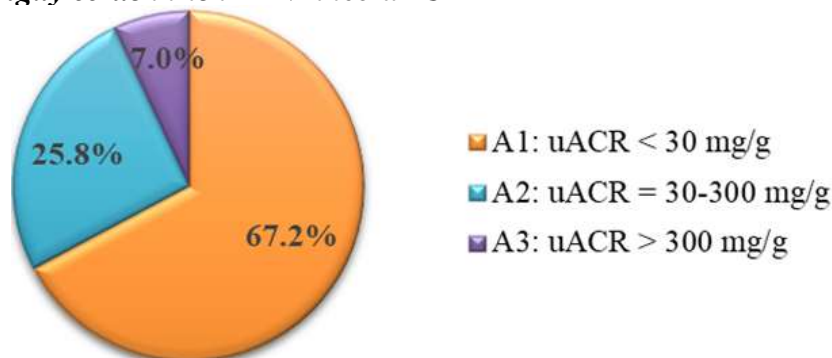
Bảng 1: Đặc điểm về HbA1c, uACR, eGFR và HGB của nhóm nghiên cứu

Chỉ số	Giá trị
HbA1c (%) ($\bar{X} \pm SD$)	$7,17 \pm 1,39$
eGFR (ml/phút/m ² da) Trung vị (tứ phân vị)	82,9 (65,08 – 96,75)
uACR (mg/g) Trung vị (tứ phân vị)	16,8 (10,13 – 41,57)
HGB (g/L) Trung vị (tứ phân vị)	134,0 (126,75 – 146,9)

Nhận xét: Trong nhóm BN ĐTĐ type 2, giá trị trung bình HbA1c $7,17 \pm 1,39\%$; eGFR có giá trị trung vị là 82,9 (65,08 – 96,75) ml/phút/m² da; uACR có giá trị trung vị là 16,8 (10,13 – 41,57) mg/g; giá trị trung vị của HGB là 134,0 (126.75 – 146.9) g/L.

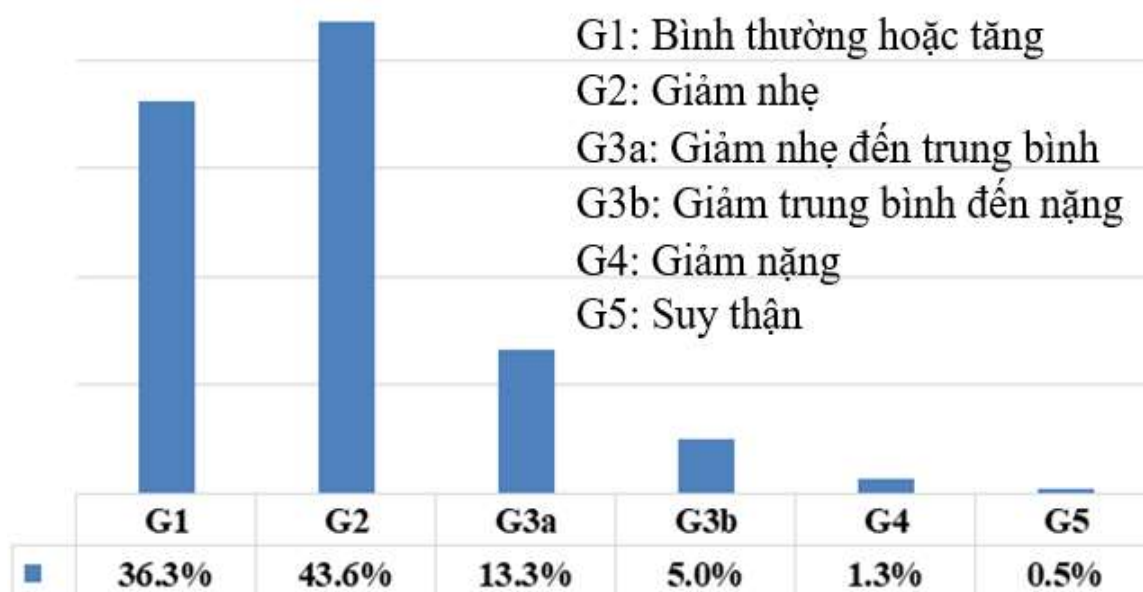
3.2. Khảo sát uACR và eGFR trên bệnh nhân đái tháo đường type 2

Đánh giá nguy cơ tiên triển BTM theo uACR



Biểu đồ 1: Phân loại bệnh nhân theo uACR

Nhận xét: Tỉ lệ BN ĐTĐ type 2 có uACR(+) là 32,8%, trong đó nhóm tăng trung bình chiếm 25,8%, nhóm tăng nhiều chiếm 7,0%. Tỉ lệ BN có uACR(-) là 67,2%.

Đánh giá nguy cơ tiến triển BTM theo eGFR**Biểu đồ 2 : Phân loại bệnh nhân theo giai đoạn bệnh thận mạn**

Nhận xét: Tỷ lệ BN ĐTĐ type 2 có eGFR < 60 (giai đoạn G3a-G5) chiếm 20,1%. Tỷ lệ BN có eGFR ≥ 60 là 79,9%.

Đánh giá nguy cơ tiến triển BTM khi kết hợp uACR và eGFR**Bảng 2: Tiên lượng tiến triển của bệnh thận mạn theo KDIGO 2024**

				Phân loại Albumin/Creatinine niệu (mg/g)		
				A1	A2	A3
				Bình thường đến tăng nhẹ	Tăng trung bình	Tăng nhiều
				<30mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
				n (%)	n (%)	n (%)
Phân loại theo eGFR ml/phút/m ² da	G1	Bình thường hoặc tăng	≥ 90	110 (27.57%)	32(8.02%)	3(0.75%)
	G2	Giảm nhẹ	60-89	119 (29.83%)	48(12.03%)	7(1.75%)
	G3a	Giảm nhẹ đến trung bình	45-59	29(7.27%)	17(4.26%)	7(1.75%)
	G3b	Giảm trung bình đến nặng	30-44	8(2.01%)	4(1.00%)	8(2.01%)
	G4	Giảm nặng	15-29	2(0.50%)	1(0.25%)	2(0.50%)
	G5	Suy thận	<15	0(0.00%)	1(0.25%)	1(0.25%)

Nhận xét: Tỷ lệ BN ĐTĐ TYPE 2 có nguy cơ tiến triển bệnh thận mạn tính là 42,6%, trong đó nhóm nguy cơ trung bình (G1A2, G2A2, G3aA1) là 27,3%; nguy cơ cao (G1A3, G2A3, G3aA2, G3bA1) là 8,8% và nguy cơ rất cao (G3aA3, G3bA2, G3bA3, G4A1, G4A2, G4A3, G5A1-2-3) là 6,5%.

3.3. Đánh giá mối liên quan giữa uACR và một số yếu tố

Bảng 3: Mối liên quan giữa uACR và một số yếu tố

Đặc điểm		uACR(-)	uACR(+)	OR (95%CI)	p
Giới tính	Nam	121(71.2%)	49(28.8%)	1.377 (0.898-2.113)	>0.05
	Nữ	147(64.2%)	82(35.8%)		
Tuổi	<65	96(77.4%)	28(22.6%)	2.053 (1.262-3.340)	<0.01
	≥65	172(62.5%)	103(37.5%)		
HbA1c	≤7.5	201(72.6%)	76(27.4%)	2.171 (1.393-3.383)	<0.01
	>7.5	67(54.9%)	55(45.1%)		

Nhận xét: Trên BN ĐTĐ type 2, các nhóm độ tuổi (<65 và ≥ 65) và mức độ kiểm soát đường huyết (HbA1c ≤7.5% và >7.5%) có sự khác biệt về chỉ số uACR (-) hoặc (+), có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu hồi cứu trên 399 BN ĐTĐ type 2 tại bệnh viện Lão khoa Trung ương, do vậy độ tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu của chúng tôi sẽ cao hơn kết quả nghiên cứu của các tác giả khác cùng trên đối tượng BN ĐTĐ type 2. Trên thực tế, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 69.4 ± 10.7 tuổi, BN lớn tuổi nhất là 93 tuổi, nhỏ tuổi nhất là 41 tuổi. Phần lớn BN ở độ tuổi trên 65. Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu chúng tôi cao hơn các nhóm nghiên cứu của các tác giả Hoàng Thu Hà là 65.9 ± 8.37 tuổi và Lê Công Trứ là 67.8 ± 11.17 tuổi. Tỷ lệ nhóm nữ (57.4%) cao hơn nhóm nam (42.6%), kết quả này cũng tương tự như kết quả của các tác giả Hoàng Thu Hà, Lê Công Trứ [2],[3].

Bệnh thận mạn là những tổn thương hoặc suy giảm chức năng thận kéo dài trên 3 tháng. Trong đó, xét nghiệm uACR ≥ 30 mg/g là một biểu hiện chỉ ra có tổn thương thận và xét nghiệm eGFR < 60 ml/phút/m²

đánh dấu sự suy giảm chức năng lọc của cầu thận. Bệnh thận ĐTĐ có đặc điểm xuất hiện Albumin trong nước tiểu với lượng nhỏ và từ từ tăng dần theo mức độ tổn thương của màng lọc cầu thận. Do vậy việc phát hiện và theo dõi mức độ Albumin niệu là chìa khoá then chốt trong kiểm soát nguy cơ tiến triển bệnh thận mạn. Đối tượng BN ĐTĐ type 2 phần lớn gặp ở nhóm người cao tuổi, ở độ tuổi này thận và các cơ quan trong cơ thể có sự suy giảm chức năng. Theo phân loại uACR trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ BN có uACR(+) là 32,8%. Tỷ lệ BN có uACR ở mức A1 chiếm 66,6%, nhóm A2 chiếm 26,4% và nhóm A3 chiếm 7,0%. Phân loại theo eGFR thì tỷ lệ BN có eGFR < 60 (giai đoạn G3a-G5) chiếm 20,1%. Nhóm có eGFR ở giai đoạn G2 có tỷ lệ cao nhất chiếm 43,6%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như của tác giả Nguyễn Cao Thắng cũng cho kết quả phân loại uACR ở giai đoạn A1, A2, A3 lần lượt là 67,4%, 28,4% và 4,2%; phân loại BN theo giai đoạn BTM chủ yếu ở giai đoạn G2 và giai đoạn G3a-G5 là 17,9%. Kết quả nghiên cứu cũng tương tự như của tác giả Jitraknatee Janjira tại Thái Lan [4],[7].

Để có thể theo dõi và đánh giá một cách hiệu quả về tổn thương màng lọc cầu thận

cũng như tốc độ lọc cầu thận, KDIGO và ADA khuyến cáo trong sàng lọc BTM trên BN ĐTĐ type 2, cần thực hiện đồng thời 2 xét nghiệm uACR và eGFR ngay tại thời điểm phát hiện bệnh và tăng số lần tầm soát khi BN có nguy cơ tiến triển ở mức trung bình trở lên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi đánh giá nguy cơ tiến triển BTM riêng lẻ theo uACR là 32.8%; theo eGFR là 20.1%. Điều này cho thấy sự phù hợp với diễn biến bệnh lý bệnh thận mạn khi các tổn thương màng lọc cầu thận dẫn đến làm xuất hiện Albumin niệu (thông qua chỉ số uACR) đến sớm hơn so với suy giảm mức lọc cầu thận (thông qua eGFR).

Khi đánh giá phối hợp bằng 2 xét nghiệm uACR và eGFR trên nhóm đối tượng nghiên cứu này thì nguy cơ tiến triển BTM đã tăng lên mức 42.6%, trong đó nhóm có nguy cơ trung bình là 27.6%, nguy cơ cao là 9.0% và nguy cơ rất cao là 6.3%. Tỷ lệ tiến triển BTM theo nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với tác giả Nguyễn Cao Thắng là 44.3% và thấp hơn tác giả Serena KM Low là 53% [4],[8]. Trong phân nhóm tỷ lệ BN tiến triển BTM, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Cao Thắng có nhóm nguy cơ thấp là 32,6%, nguy cơ trung bình là 8,7%, nguy cơ cao là 3,1%; kết quả nghiên cứu của tác giả Serena KM Low có nhóm nguy cơ trung bình là 27.2%, nguy cơ cao là 12.8% và nguy cơ rất cao là 13%. Sự khác biệt giữa nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu này đến từ tình trạng kiểm soát đường máu của đối tượng nghiên cứu cũng như sự thay đổi trong phân loại nguy cơ bệnh thận mạn, khi chúng tôi sử dụng phân loại KDIGO 2024. Trong nghiên cứu của tác giả Serena KM Low có

độ tuổi trung bình trẻ hơn, nhưng có tỉ lệ kiểm soát đường máu kém và rối loạn chuyển hóa lipid khá cao.

Qua phân tích thống kê, kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng có mối liên quan giữa các yếu tố tuổi > 65, HbA1c > 7.5% với uACR(+). Sự lão hoá của toàn bộ các cơ quan làm cho nhóm người cao tuổi xuất hiện các bệnh lý mãn tính không lây nhiễm như: ĐTĐ type 2, BTM, thiếu máu,... làm ảnh hưởng trực tiếp đến chức năng thận. Tình trạng kiểm soát đường huyết với mục tiêu chung HbA1c duy trì ở mức <7%, có thể nói lỏng hơn từ 7%-8% với các đối tượng có nhiều bệnh lý kèm theo và thể trạng kém. Duy trì đường máu ổn định ở mức dưới mục tiêu điều trị và kèm theo phác đồ điều trị thích hợp là một trong những yếu tố chủ chốt làm chậm quá tiến triển bệnh thận mạn trên bệnh nhân ĐTĐ. Xét nghiệm eGFR < 60 đánh dấu sự giảm mức lọc cầu thận của bệnh nhân, tình trạng kéo dài trên 3 tháng được xác định là bệnh thận mạn. Sự giảm mức lọc cầu thận thường là hậu quả của suy giảm chức năng thận với nhiều nguyên nhân như: tuổi cao, ĐTĐ, tăng huyết áp.

V. KẾT LUẬN

Nguy cơ tiến triển bệnh thận mạn trên BN ĐTĐ type 2 được phát hiện sớm hơn khi đánh giá kết hợp uACR và eGFR

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2020). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh đái tháo đường tít 2 ban hành kèm theo Quyết định số 5481/QĐ-BYT ngày 30/12/2020.
2. **Hoàng Thu Hà** (2017). Nghiên cứu tỷ lệ Microalbumin niệu dương tính trên bệnh

- nhân đái tháo đường. Tạp chí y học TpHCM;21-3:42-49.
3. **Lê Công Trứ, Trần Thị Nga, Trần Thị Thu Thảo** (2024). Khảo sát nồng độ microalbumin, creatinin và chỉ số microalbumin/creatinin ở mẫu nước tiểu ngẫu nhiên ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Tạp chí Y học Việt Nam.; 533(2)doi:10.51298/vmj.v533i2.7922
 4. **Nguyễn Cao Thắng, Nguyễn Thanh Xuân** (2020). Khảo sát đặc điểm tổn thương thận theo Kdigo 2012 ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 tại bệnh viện Quân y 17 - Quân khu 5. Tạp chí Y - Dược học Quân sự; 8; 54-60.
 5. **Association American Diabetes** (2022). Standards of Care in Diabetes-2023 Clin Diabetes.;46(1)
 6. **KDIGO** (2024). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int;105(4s): S117-s314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018
 7. **Jitraknatee Janjira, Ruengorn Chidchanok, Nochaiwong Surapon** (2020). Prevalence and Risk Factors of Chronic Kidney Disease among Type 2 Diabetes Patients: A Cross-Sectional Study in Primary Care Practice. Scientific Reports.;10(1):6205. doi:10.1038/s41598-020-63443-4
 8. **Serena KM Low, Sum Chee Fang, Yeoh Lee Ying, et al** (2015). Prevalence of chronic kidney disease in adults with type 2 diabetes mellitus. Ann Acad Med Singapore.;44(5):164-171.

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ FSH, LH VÀ TESTOSTERON Ở BỆNH NHÂN NAM ĐƯỢC CHẨN ĐOÁN VÔ TINH

Trần Đức Minh¹, Tạ Thị Thanh Tú², Nguyễn Thị Phương Thúy¹,
Vũ Thị Minh Phương¹, Nguyễn Hoàng Nam¹,
Phạm Linh Chi¹, Đoàn Thị Hoa¹, Lê Tú Lệ¹

TÓM TẮT.

Để nhận biết các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các bất thường di truyền liên quan đến tình trạng vô tinh, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 200 bệnh nhân nam vô sinh không có tinh trùng. Kết quả cho thấy tỷ lệ vô tinh do tắc nghẽn chiếm 30,5%, tỷ lệ vô tinh không do tắc nghẽn chiếm 69,5% số bệnh nhân vô sinh nam. Nồng độ hormon FSH, LH, Testosteron huyết thanh có trung vị (giá trị nhỏ nhất – giá trị lớn nhất) lần lượt là 18,1 (0,69 – 61,17) IU/L; 9,5 (0,10 – 37,68) IU/L và 11,9 (0,087 - 49,47) nmol/l. Nồng độ FSH và LH ở nhóm bệnh nhân vô tinh tắc nghẽn (OA) khác biệt có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm vô tinh không do tắc nghẽn (NOA) trong khi nồng độ Testosteron ở hai nhóm này không có sự khác biệt ($p = 0,057 > 0,05$). Bất thường NST với Karyotype 47,XXY chiếm tỉ lệ 16,5%. Nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể 47, XXY ở bệnh nhân vô tinh giảm nồng độ Testosteron ($< 9,9$ nmol/L) cao gấp 3,85 lần so với bệnh nhân vô tinh có nồng độ Testosteron bình thường hoặc tăng ($\geq 9,9$ nmol/L).

Từ khóa: Vô tinh; FSH; LH; testosteron; Karyotype 47, XXY

SUMMARY

THE SURVEY OF FSH, LH AND TESTOSTERONE CONCENTRATIONS IN MALE PATIENTS SUFFERED FROM AZOOSPERMIA

To identify clinical and paraclinical characteristics and genetic abnormalities related to azoospermia, we conducted research on 200 infertile male patients with azoospermia. The results showed that the rate of obstructive azoospermia accounted for 30.5%, in comparison with the percentage of non-obstructive azoospermia, which contributed 69.5% of infertile male patients. The median serum FSH, LH, and Testosterone hormone concentrations (minimum value - maximum value) were 18.1 (0.69 - 61.17) IU/L, 9.5 (0.10 - 37.68) IU/L and 11.9 (0.087 - 49.47) nmol/l, respectively. FSH and LH concentrations in the group of patients with obstructive azoospermia (OA) were statistically different from those in the group of non-obstructive azoospermia (NOA), while Testosterone concentrations in these two categories had no difference. ($p = 0.057 > 0.05$). Chromosomal abnormalities with Karyotype 47,XXY accounted for 16.5%. The risk of chromosome 47, XXY abnormalities in azoospermic patients with reduced Testosterone levels (< 9.9 nmol/L) was 3.85 times higher than

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Phương Thúy. SĐT: 0983406880

Email: nguyenphuongthuy.1508@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

in azoospermic patients with normal or increased Testosterone levels (≥ 9.9 nmol/L).

Keywords: Azoospermia; FSH; LH; testosterone; Karyotype 47, XXY

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vô tinh – hay còn gọi là Azoospermia (AZOO) là một bệnh lý đặc trưng bởi sự vắng mặt hoàn toàn của tinh trùng trong mẫu tinh dịch [1,2]. Vô tinh chiếm tỉ lệ khoảng 1% trong cộng đồng nam giới nói chung và chiếm tỉ lệ 10 - 20% trong cộng đồng nam giới vô sinh, hiếm muộn nói riêng [3]. Trên lâm sàng, vô tinh được chia làm hai nhóm nguyên nhân là vô tinh do tắc nghẽn và vô tinh không do tắc nghẽn. Vô tinh do tắc nghẽn (Obstructive Azoospermia - OA) là hậu quả của sự tắc nghẽn các ống dẫn tinh ngoài (có thể do nhiều nguyên nhân) ở bất kỳ vị trí nào nằm giữa lưới tinh hoàn và ống phóng tinh từ đó dẫn tới việc tinh trùng dù được sản xuất một cách bình thường nhưng không thể xuất ra ngoài được. Vô tinh không do tắc nghẽn (Non Obstructive Azoospermia - NOA) thường do các yếu tố bẩm sinh như hội chứng Klinefelter và vi mất đoạn vùng AZF của nhiễm sắc thể Y hoặc NOA vô căn [2].

Lấy tinh trùng từ phẫu thuật tinh hoàn (TESE) hoặc vi phẫu thuật tinh hoàn (micro-TESE) kết hợp với thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) hoặc tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn (ICSI) là lựa chọn duy nhất để điều trị vô sinh cho những bệnh nhân vô sinh không có tinh trùng không do tắc. Tuy nhiên, TESE không thể tìm thấy tinh trùng ở tất cả bệnh nhân [2]. Nhiều yếu tố dự đoán được cho là có ảnh hưởng đến sự thành công của việc lấy tinh trùng từ tinh hoàn đã được nghiên cứu như tuổi tác, chỉ số khối cơ thể (BMI), tiền sử bệnh tật, kích thước tinh hoàn, các bất

thường cơ quan sinh dục, các thông số nội tiết tố và các bất thường di truyền [4]. Trong thực tế lâm sàng để giảm bớt gánh nặng kinh tế cho điều trị và để tránh các can thiệp không cần thiết việc tìm hiểu các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của những bệnh nhân vô tinh là rất cần thiết, giúp các bác sĩ lâm sàng đưa ra những tư vấn, hướng điều trị phù hợp và tiên lượng điều trị cho từng trường hợp. Tại Việt Nam, cho tới nay mới chỉ có một vài nghiên cứu nhỏ về vấn đề vô sinh nam không có tinh trùng[4,5]. Những nghiên cứu này tập trung chủ yếu nghiên cứu kết quả điều trị cho những bệnh nhân vô sinh không có tinh trùng. Số lượng những nghiên cứu về đặc điểm cận lâm sàng, mối liên quan giữa nồng độ hormone sinh sản với các nguyên nhân gây vô tinh còn nhiều hạn chế. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài: “Khảo sát nồng độ FSH, LH và testosterone ở bệnh nhân nam được chẩn đoán vô tinh” nhằm mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm nồng độ FSH, LH và Testosterone ở nam giới bị vô tinh.
2. Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ FSH, LH và testosterone với nguyên nhân vô tinh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện trên 200 bệnh nhân nam vô sinh vô tinh tại Bệnh viện nam học và hiếm muộn Hà Nội từ tháng 8/2023 đến tháng 4/2024.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Bệnh nhân đã thực hiện 2 mẫu tinh dịch đồ và có kết quả không có tinh trùng trong tinh dịch.

+ Bệnh nhân được đánh giá đầy đủ về các đặc điểm lâm sàng (tuổi, cân nặng, chiều cao, tình trạng hút thuốc, tiền sử sức khỏe,

khám và siêu âm tinh hoàn), xét nghiệm cận lâm sàng và di truyền (định lượng FSH, LH và testosterone huyết thanh, nhiễm sắc đồ).

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân chỉ có 1 kết quả xét nghiệm tinh dịch đồ hoặc thiếu thông tin lâm sàng, cận lâm sàng.

- Phân loại nguyên nhân vô tinh dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán vô tinh không có tinh trùng không do tắc của Huang I.S. với FSH > 9,2 mIU/ml và trên siêu âm kích thước tinh hoàn 2 bên trung bình < 15 mL [6].

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện

2.3. Xử lý số liệu:

Sử dụng phần mềm SPSS 20 cho ra kết quả tỷ lệ phần trăm, mean, độ lệch chuẩn, Min, Max, mức $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê; sử dụng kiểm định phi tham số Mann – Whitney với tỉ suất chênh OR và khoảng tin cậy (95% CI) được dùng để tính toán cho sự liên quan giữa các yếu tố.

2.4. Đạo đức nghiên cứu:

Toàn bộ thông tin của bệnh nhân được bảo mật tuyệt đối và nghiên cứu chỉ nhằm mục đích khoa học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

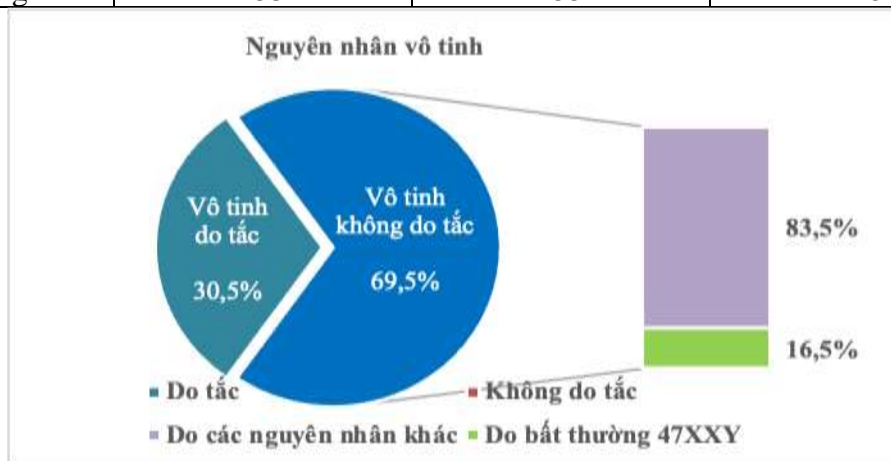
Bảng 1. Đặc điểm tuổi của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	n	%	Trung vị	Min-Max
Tuổi (tuổi)	200	100	32	23 – 49

Đối tượng nghiên cứu có độ tuổi từ 23 đến 49 tuổi và phân phối không chuẩn. Tuổi của đối tượng nghiên cứu có giá trị trung vị là 32 tuổi.

Bảng 2. Đặc điểm tiền sử, thói quen hút thuốc và phân loại vô tinh ở đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Tiền sử quai bị (n = 200)	Hút thuốc lá (n = 200)	Phân loại vô tinh (n = 200)
Có	47	45	116
Không	153	155	84



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân vô tinh theo nguyên nhân

3.2. Đặc điểm nồng độ FSH, LH và testosterone huyết thanh của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3. Nồng độ FSH, LH và testosterone huyết thanh của đối tượng nghiên cứu

Nồng độ	n	%	Trung vị	Min – Max
FSH (IU/L)	200	100	18,1	0,69 – 61,17
≤ 12,4 IU/L	81	40,5		
> 12,4 IU/L	119	59,5		
LH (IU/L)	200	100	9,5	0,10 – 37,68
≤ 8,6 IU/L	117	58,5		
> 8,6 IU/L	83	41,5		
Testosteron (nmol/L)	200	100	11,9	0,087 - 49,47
< 9,9 nmol/L	73	36,5		
≥ 9,9 nmol/L	127	63,5		

(Khoảng tham chiếu: FSH: 1,5 – 12,4 IU/L; LH: 1,7 – 8,6 IU/L;
Testosteron: 9,9 – 27,8 nmol/L)

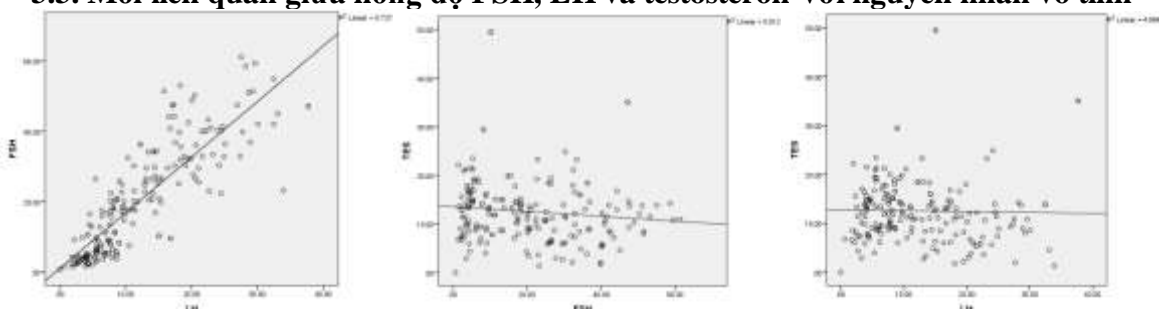
Nồng độ FSH, LH huyết thanh của nhóm nghiên cứu có xu hướng tăng cao hơn giá trị bình thường, trong khi nồng độ testosterone huyết thanh trong giới hạn bình thường.

Bảng 4. Nồng độ FSH, LH và Testosteron ở bệnh nhân OA và NOA

Nồng độ	n	%	Median	Min - Max	P
FSH	200	100			
Nhóm OA (IU/L)	61	30,5	4,4	1,45 - 9,15	< 0,001
Nhóm NOA (IU/L)	139	69,5	25,9	0,69 – 61,17	
LH	200	100			
Nhóm OA (IU/L)	61	30,5	5,4	0,68 – 10,53	< 0,001
Nhóm NOA (IU/L)	139	69,5	14,4	0,10 – 37,68	
Testosteron	200	100			
Nhóm OA (nmol/L)	61	30,5	13,4	2,91 – 29,42	0,057
Nhóm NOA (nmol/L)	139	69,5	11,6	0,087 – 49,47	

(OA: Vô tinh do tắc nghẽn; NOA: Vô tinh không do tắc nghẽn)

Trung vị nồng độ FSH và LH ở nhóm bệnh nhân vô tinh tắc nghẽn (OA) khác biệt có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm vô tinh không do tắc nghẽn (NOA) trong khi trung vị nồng độ testosterone ở hai nhóm này không có sự khác biệt ($p = 0,057 > 0,05$).

3.3. Mối liên quan giữa nồng độ FSH, LH và testosterone với nguyên nhân vô tinh

$p = 0,001, r = 0,886$

$p = 0,039, r = -0,146$

$p = 0,107, r = -0,114$

Biểu đồ 2. Mối tương quan của nồng độ FSH, LH và testosterone ở đối tượng nghiên cứu

Tương quan giữa nồng độ FSH với LH ở các đối tượng nghiên cứu là tương quan thuận có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) với mức tương quan khá cao $r = 0,886$. Tương quan giữa nồng độ FSH với Testosterone và tương quan giữa nồng độ LH với testosterone đều có mối tương quan nghịch với mức tương quan rất thấp.

Bảng 5. Mối liên quan giữa nồng độ testosterone với nguyên nhân vô tinh

Nồng độ testosterone	Do bất thường NST 47, XXY (n)	Do tất cả các nguyên nhân khác (n)	OR (95%CI)	P
$\geq 9,9$ nmol/L	8	119	1	
$< 9,9$ nmol/L	15	58	3,85 (1,58 – 10)	0,003

Bệnh nhân vô tinh giảm nồng độ Testosterone ($< 9,9$ nmol/L) có nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể 47XXY cao gấp 3,85 lần so với bệnh nhân vô tinh có nồng độ Testosterone bình thường hoặc tăng ($\geq 9,9$ nmol/L).

IV. BÀN LUẬN

Trong thực hành lâm sàng việc chẩn đoán chính xác nguyên nhân không có tinh trùng trong tinh dịch là rất quan trọng, nó giúp các bác sĩ tiên lượng và đưa ra những phương pháp điều trị phù hợp cho những bệnh nhân vô sinh nam. Tuy nhiên việc chẩn đoán phân biệt giữa các nguyên nhân không có tinh trùng là không hề đơn giản. Để chẩn đoán xác định nguyên nhân không có tinh trùng thì sinh thiết tinh hoàn đóng vai trò quyết định, tuy nhiên phương pháp này mang tính xâm lấn và nhiều nguy cơ biến chứng. Để tránh

các can thiệp xâm lấn, chúng tôi lấy giá trị tham khảo trong nghiên cứu của Huang I.S (2014) làm tiêu chuẩn để lựa chọn những bệnh nhân NOA dựa trên nồng độ FSH và kích thước tinh hoàn để đưa vào nghiên cứu [6]. Theo cách phân loại đó, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ vô tinh do tắc nghẽn chiếm 30,5 % số bệnh nhân vô sinh nam còn tỷ lệ vô tinh không do tắc nghẽn chiếm 69,5% số bệnh nhân vô sinh nam (Biểu đồ 1). Kết quả này tương tự với tác giả Iman Shamohammadi (2022) với tỷ lệ vô tinh do tắc nghẽn là 30,9% và không do tắc nghẽn là 69,1% [7].

Trong cơ chế điều hòa sinh tinh trùng và testosterone có mối quan hệ chặt chẽ của trục hạ đồi- tuyến yên – tinh hoàn. Chính vì vậy FSH, LH và testosterone được xem như những chỉ số đánh giá chức năng hoạt động của tinh hoàn. Trong nghiên cứu của chúng

tôi, nồng độ testosterone trung bình ở phần lớn đối tượng nghiên cứu nằm trong giới hạn bình thường, trong khi nồng độ FSH và LH ở phần lớn đối tượng nghiên cứu ở mức tăng rất cao (Bảng 3). Khi so sánh nồng độ FSH, LH và Testosterone theo nguyên nhân vô tình thấy nồng độ FSH ở nhóm vô tình không do tác nghẽn cao gấp khoảng 6 lần so với nhóm vô tình do tác nghẽn; nồng độ LH ở nhóm vô tình không do tác nghẽn cao gấp gần 3 lần so với nhóm vô tình do tác nghẽn; còn nồng độ Testosterone ở 2 nhóm này không có sự khác biệt (Bảng 4). Kết quả trong nghiên cứu này hoàn toàn tương đồng với các tác giả, Nguyễn Hoài Bắc (2021) [4], Huang (2018) [6], Iman Shamohammadi (2022) [7], Goluzza (2014) [8] ở đặc điểm nồng độ Testosterone ở hầu hết các bệnh nhân vô tình không do tác nghẽn đều nằm trong giới hạn bình thường còn nồng độ FSH, LH tăng cao trong huyết thanh. Điều này có thể được lý giải do ở hầu hết những bệnh nhân không có tình trạng không do tác nghẽn có sự tổn thương các tế bào mầm tinh và suy giảm chức năng sinh tinh trùng của tinh hoàn, còn các tế bào Leydig chỉ bị tổn thương một phần và có sự hoạt động bù chức năng của các tế bào Leydig bình thường còn lại dưới sự kích thích của nồng độ LH cao trong máu, đảm bảo sản xuất đủ testosterone để duy trì mức huyết thanh bình thường [4]. Ngoài ra, kết quả khảo sát mối tương quan của FSH, LH và Testosterone trong nghiên cứu này tại biểu đồ 2 một lần nữa cho thấy cơ chế hoạt động của trục hạ đồi- tuyến yên – tinh hoàn. Cụ thể nồng độ FSH có tương quan thuận với nồng độ LH ở mức tương quan khá cao ($r = 0,886$, $p < 0,05$). Tuy nhiên, có thể do cỡ

mẫu trong nghiên cứu này chưa đủ lớn nên mới chỉ thu được tương quan giữa nồng độ FSH với Testosterone ($r = -0,146$, $p = 0,039$) và tương quan giữa nồng độ LH với testosterone ($r = -0,114$, $p = 0,107$) đều là các mối tương quan nghịch với mức tương quan rất thấp thậm chí chưa có ý nghĩa thống kê.

Vô sinh nam giới do nhiều nguyên nhân gây nên, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng những bất thường về di truyền tế bào và phân tử như bất thường về số lượng nhiễm sắc thể (NST) hoặc đột biến trên NST giới tính Y là các nguyên nhân di truyền chính gây vô sinh ở nam giới, đặc biệt ở những bệnh nhân NOA [3,5]. Nghiên cứu đặc điểm di truyền của nhóm đối tượng nghiên cứu chúng tôi cho thấy tỉ lệ bất thường NST dạng Karyotype 47, XXY là 16,5% (Biểu đồ 1). Kết quả này hoàn toàn tương đồng với các thống kê trước đây, tỉ lệ bất thường di truyền ở những bệnh nhân vô tình có đột biến số lượng NST với Karyotype 47,XXY chiếm 10-20%[8]. Tiếp tục phân tích nguy cơ bất thường NST dạng Karyotype 47, XXY thông qua nồng độ Testosterone thấy bệnh nhân vô tình giảm nồng độ Testosterone ($< 9,9$ nmol/L) có nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể 47, XXY cao gấp 3,85 lần so với bệnh nhân vô tình có nồng độ Testosterone bình thường hoặc tăng ($\geq 9,9$ nmol/L) (Bảng 5).

Như vậy cùng với xét nghiệm NST đồ, xét nghiệm định lượng các hormon sinh dục có ý nghĩa lâm sàng quan trọng trong việc chẩn đoán nguyên nhân vô tình giúp cho bệnh nhân giảm thời gian và chi phí điều trị cũng như tránh được những can thiệp không cần thiết.

V. KẾT LUẬN

Ở những bệnh nhân vô tinh, tỷ lệ vô tinh do tắc nghẽn là 30,5%, không do tắc nghẽn là 69,5% trong đó bất thường về di truyền được xem là những nguyên nhân chính dẫn tới tình trạng không có tinh trùng không do tắc. Tỷ lệ bất thường số lượng NST với Karyotype 47, XXY chiếm tỉ lệ khá cao (16,5%) cùng với kết quả khảo sát nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể 47, XXY ở bệnh nhân vô tinh giảm nồng độ Testosteron (< 9,9 nmol/L) cao gấp 3,85 lần so với bệnh nhân vô tinh có nồng độ Testosteron bình thường hoặc tăng (\geq 9,9 nmol/L) cho thấy vai trò quan trọng của xét nghiệm sàng lọc tìm nguyên nhân vô tinh giúp cho bệnh nhân giảm thời gian và chi phí điều trị cũng như tránh được những can thiệp không cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hội hỗ trợ sinh sản Hà Nội, Cẩm Nang Của Tổ Chức Y Tế Thế Giới Cho Xét Nghiệm Chẩn Đoán và Xử Lý Tinh Dịch Người - ấn bản thứ VI**, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2021.
2. **Nguyễn Việt Tiến**, Các Quy Trình Chẩn Đoán và Điều Trị vô Sinh, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2013.
3. **Nguyễn Hoài Bắc, Trần Văn Kiên**, Tìm hiểu các nguyên nhân gây vô sinh ở nam giới. Tạp chí Nghiên cứu Y học, 2020;125:119-128
4. **Nguyễn Hoài Bắc, Trần Văn Kiên, Hoàng Long**, Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và di truyền của những bệnh nhân vô sinh không có tinh trùng không do tắc. Tạp chí y học Việt Nam tập 498 tháng 1 số . 2021; 111-115.
5. **Lương Thị Lan Anh và Hoàng Thu Lan**, Ứng dụng kỹ thuật Real-time PCR phát hiện mất đoạn AZF ở bệnh nhân vô sinh nam không có tinh trùng. Khoa học và công nghệ Việt Nam, 2019, 61(2), tr. 8-12
6. **S. Huang, W. J. Huang, và A. T. Lin**, Distinguishing non-obstructive azoospermia from obstructive azoospermia in Taiwanese patients by hormone profile and testis size. J Chin Med Assoc, 2018, 81(6), tr. 531-535
7. **Shamohammadi I, Sadighi Gilani MA, Kazemeyni SM, Hasanzadeh T, Taqi Dizaj AV, Dizavi A**. Evaluation of Azoospermic Patients to Distinguish Obstructive from Non-Obstructive Azoospermia, and Necessity of Diagnostic Testis Biopsy: A Retrospective Study. Int J Fertil Steril. 2022;16(3): 156-161. doi:10.22074/IJFS.2021.532258.1140
8. **Goluža T, Boscanin A, Cvetko J, et al**. Macrophages and Leydig Cells in Testicular Biopsies of Azoospermic Men. Biomed Res Int. 2014; 2014:828697. doi:10.1155/2014/828697

KHẢO SÁT GIÁ TRỊ THANG ĐIỂM ALBI, PALBI Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN TẠI KHOA NỘI GAN MẬT BỆNH VIỆN E

Hán Minh Thủy¹, Nguyễn Thị Bình Minh²,
Nguyễn Phương Mai², Vũ Việt Sơn³, Nguyễn Ngọc Đại Lâm³

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát chỉ số ALBI và PALBI ở bệnh nhân xơ gan tại Khoa Nội gan mật Bệnh viện E và đánh giá ý nghĩa của chỉ số ALBI và PALBI với biến chứng xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang trên 135 bệnh nhân xơ gan tại Khoa Nội Gan mật Bệnh viện E từ tháng 1/2023 đến hết tháng 6/2024. **Kết quả:** Giá trị trung bình của chỉ số ALBI là $-1,4 \pm 0,657$; thường gặp ở ALBI nhóm 3 (48,9%). Giá trị trung bình của chỉ số PALBI là $-1,93 \pm 0,55$, thường gặp ở PALBI nhóm 3 (73,3%). Chỉ số ALBI, PALBI có mối tương quan tuyến tính chặt chẽ với thang điểm Child-Pugh, có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Diện tích dưới đường cong ROC của ALBI và PALBI với biến chứng xuất huyết tiêu hóa lần lượt là 0,468 và 0,491. Có sự khác biệt giữa các phân nhóm PALBI với biến chứng xuất huyết tiêu hóa và các biến chứng khác của xơ gan, với $p < 0,05$. **Kết luận:** Thang điểm ALBI, PALBI có tương quan tốt với thang điểm Child-Pugh trong đánh giá chức năng gan.

Có mối liên quan giữa các phân nhóm PALBI với biến chứng XHTH và các biến chứng xơ gan khác. Bước đầu chưa tìm thấy giá trị dự báo biến chứng XHTH do vỡ giãn TMTQ của ALBI, PALBI.

Từ khóa: ALBI, PALBI, xuất huyết tiêu hóa, xơ gan

SUMMARY

INVESTIGATION OF ALBI AND PALBI SCORES IN CIRRHOSIS PATIENTS AT THE HEPATOLOGY DEPARTMENT OF E HOSPITAL

Objective: To investigate the ALBI and PALBI indices in cirrhotic patients at the Hepatology Department of E Hospital and assess their significance in predicting gastrointestinal bleeding from esophageal variceal rupture. **Subjects and methods:** A descriptive cross-sectional study was conducted on 135 cirrhotic patients at E Hospital from January 2023 to June 2024. **Results:** The mean of ALBI was $-1,4 \pm 0,657$, most common in ALBI group 3 (48,9%). The mean of PALBI was $-1,93 \pm 0,55$, most common in PALBI group 3 (73,3%). Both indices strongly correlated with the Child-Pugh score ($p < 0,001$). The AUC for ALBI and PALBI concerning gastrointestinal bleeding were 0,468 and 0,491, respectively. Differences were found between PALBI subgroups and bleeding and other cirrhosis complications ($p < 0,05$). **Conclusion:** ALBI and PALBI scores correlated well with the Child-Pugh score in assessing liver function. PALBI subgroups were linked to

¹Trường Đại học Y Dược, ĐHQGHN

²Khoa Sinh hóa – Bệnh viện E.

³Khoa Nội gan mật – Bệnh viện E

Chịu trách nhiệm chính: Hán Minh Thủy
SĐT: 0359120296

Email: hanminhthuy@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

bleeding and other cirrhosis complications, but neither ALBI nor PALBI predicted bleeding from variceal rupture.

Keywords: ALBI score, PALBI score, gastrointestinal bleeding, cirrhosis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan là tình trạng các tế bào gan bị tổn thương liên tục trong một thời gian dài, các mô sẹo thay thế các mô tổn thương. Khi các mô sẹo xuất hiện ngày càng nhiều, sẽ ngăn chặn dòng máu lưu thông qua gan, làm suy giảm chức năng gan nghiêm trọng. Đồng thời, khi xơ gan tiến triển, bệnh nhân dễ gặp các biến chứng đe dọa tính mạng và cuối cùng là tử vong[3]. Năm 2019, xơ gan có liên quan đến 2,4% số ca tử vong trên toàn cầu. Người ta dự đoán rằng bệnh xơ gan sẽ ảnh hưởng đến hơn 50 triệu người trên toàn thế giới vào năm 2025[7]. Tại Việt Nam, theo Viện đo lường và đánh giá sức khỏe: dự đoán năm 2019, xơ gan là nguyên nhân thứ 9 gây tử vong và tàn tật, tăng 47,3% so với năm 2009[6]. Mục tiêu điều trị xơ gan là điều trị triệu chứng, dự phòng biến chứng, hạn chế tử vong và kéo dài tuổi thọ. Như vậy, việc đánh giá chức năng gan ở bệnh nhân xơ gan là điểm cốt yếu trong điều trị bệnh nhân xơ gan giúp hạn chế biến chứng và giảm tỷ lệ tử vong trong xơ gan.

Lâm sàng hiện nay phần lớn đánh giá chức năng gan dựa trên thang điểm Child Pugh. Tuy nhiên, hạn chế của thang điểm này là phân loại cổ trướng và bệnh não gan có thể mang tính chủ quan phụ thuộc vào nhận định của bác sĩ. Trong khi đó các chỉ số mới như ALBI và PALBI có thể khắc phục được hạn chế này. Với ưu điểm sử dụng các kết quả xét nghiệm thường quy đánh giá chức năng gan, khách quan và có tính ứng dụng rộng rãi, ALBI, PALBI bước đầu đã

được 1 số nghiên cứu áp dụng và thu được những kết quả khả quan [1],[2],[4]. Vì vậy, xuất phát từ nhu cầu tìm hiểu về các chỉ số ALBI và PALBI ở bệnh nhân xơ gan, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài nhằm mục tiêu: Khảo sát chỉ số ALBI và PALBI ở bệnh nhân xơ gan và đánh giá ý nghĩa của chỉ số ALBI và PALBI với biến chứng xuất huyết tiêu hóa (XHTH) do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản (TMTQ) ở bệnh nhân xơ gan tại Khoa Nội gan – mật Bệnh viện E.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu 135 bệnh nhân được chẩn đoán xác định xơ gan trên lâm sàng, điều trị nội trú tại Khoa Nội Gan mật Bệnh viện E từ tháng 1/2023 đến hết tháng 6/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán xơ gan gồm 2 hội chứng chính là hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa và hội chứng suy tế bào gan. Bệnh nhân có đầy đủ các xét nghiệm theo yêu cầu nghiên cứu. Bệnh nhân chấp nhận tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có bất kỳ một trong các dấu hiệu sau: Xơ gan ung thư hóa hoặc nghi ngờ ung thư; XHTH không do tăng áp lực tĩnh mạch cửa; cổ trướng do nguyên nhân không phải xơ gan. Bệnh nhân làm xét nghiệm sau khi được truyền Albumin trong 20 ngày; đang dùng một số thuốc lợi mật trong thời gian 5 ngày trước đó. Bệnh nhân mắc các bệnh lý rối loạn đông cầm máu, bệnh lý gây suy giảm tiểu cầu hoặc đang dùng các thuốc điều trị rối loạn đông cầm máu, thuốc chống kết tập tiểu cầu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả, cắt ngang.

2.2.2. Phương pháp thu thập và phân tích số liệu:

Thu thập số liệu: Thông tin về tuổi, giới và biến chứng, phân loại Child Pugh của bệnh nhân được thu thập từ hồ sơ bệnh án. Mẫu máu của bệnh nhân lấy tại thời điểm vào Khoa Nội gan – mật và tiến hành định lượng các chỉ số xét nghiệm máu trên hệ thống máy Beckman Coulter AU5800 tại Khoa Sinh hóa. Chỉ số ALBI và PALBI được tính toán theo công thức:

$ALBI = (\log_{10} \text{bilirubin } (\mu\text{mol/L}) \times 0,66) + (\text{albumin}(\text{g/L}) \times -0,085)$. Chỉ số ALBI được chia thành 3 nhóm đánh giá: ALBI nhóm 1 ($\leq -2,60$); ALBI nhóm 2 ($> -2,60$ đến $-1,39$); ALBI nhóm 3 ($> -1,39$).

$PALBI = 2,02 \times \text{Log}_{10} \text{Bilirubin} - 0,37 \times (\text{Log}_{10} \text{Bilirubin})^2 - 0,04 \times \text{Albumin} - 3,48 \times \text{Log}_{10} \text{Tiểu cầu} + 1,01 \times (\text{Log}_{10} \text{Tiểu cầu})^2$. Chỉ số PALBI được chia thành 3 nhóm: PALBI nhóm 1 ($< -2,53$); PALBI nhóm 2: $> -2,53$ đến $\leq -2,09$; PALBI nhóm 3: $> -2,09$

Phân tích số liệu: Các số liệu được phân tích trên phần mềm SPSS.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

- Trong nghiên cứu có 127 bệnh nhân nam (chiếm 94,1%) và 8 bệnh nhân nữ (chiếm 5,9%). Tỷ lệ bệnh nhân nam/nữ = 15,8;1.

- Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $55,6 \pm 10,785$. Trong đó, bệnh nhân có tuổi thấp nhất là 35 tuổi và tuổi cao nhất là 90 tuổi. Bệnh nhân xơ gan chủ yếu gặp ở nhóm tuổi 45-55 tuổi với 47 bệnh nhân (chiếm 34,8%), sau đó là nhóm 55-65 tuổi có 39 bệnh nhân (chiếm 28,9%), nhóm <45 tuổi và >65 tuổi chiếm tỷ lệ thấp lần lượt là 27 và 22%. Sự khác biệt về nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Trong các biến chứng xơ gan, XHTH do giãn vỡ TMTQ là biến chứng hay gặp nhất (51,1%), hội chứng gan thận là biến chứng hiếm gặp, chỉ có 1 bệnh nhân gặp biến chứng này (0,74%).

3.2. Khảo sát chỉ số ALBI và PALBI ở nhóm bệnh nhân

3.2.1. Chỉ số ALBI và chỉ số PALBI

Bảng 3.1. Phân loại ALBI theo nhóm

Nhóm	Bệnh nhân (n, %)	P	Điểm ALBI trung bình
ALBI nhóm 1	5 (3,7)	0,002	-1,4±0,657
ALBI nhóm 2	64 (47,4)		
ALBI nhóm 3	66 (48,9)		

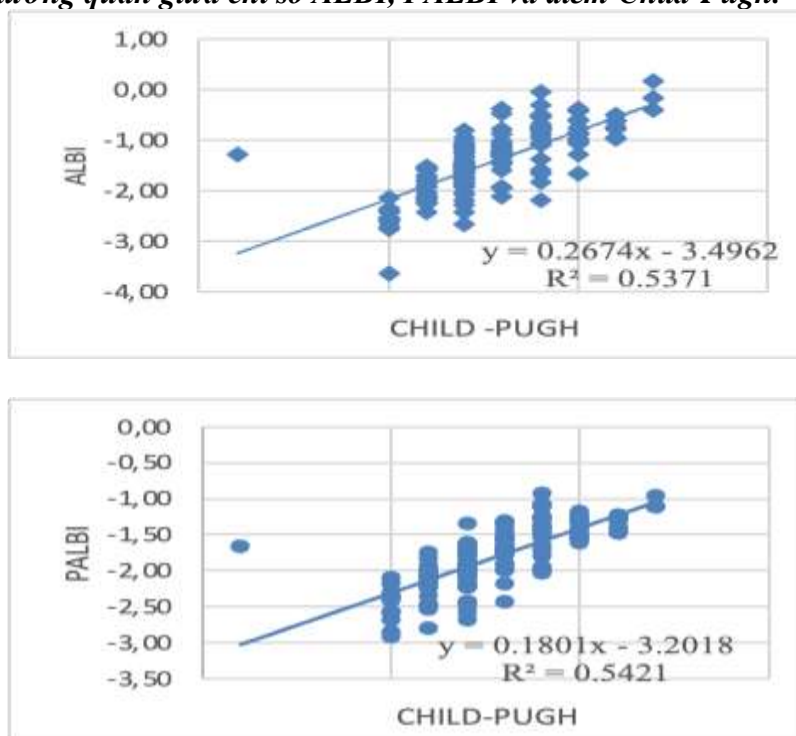
Giá trị trung bình của chỉ số ALBI là $-1,4 \pm 0,657$. Chỉ số ALBI tập trung chủ yếu ở ALBI nhóm 3 chiếm 48,9%, thấp nhất là nhóm 1 chỉ chiếm 3,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ALBI ($p < 0,05$)

Bảng 3.2. Phân loại PALBI theo nhóm

Nhóm	Bệnh nhân (n, %)	p	Điểm PALBI trung bình
PALBI nhóm 1	8 (5,9)	0,004	-1,8 ±0,44
PALBI nhóm 2	28 (20,7)		
PALBI nhóm 3	99 (73,3)		

Giá trị trung bình của chỉ số PALBI là $-1,8 \pm 0,44$. Chỉ số PALBI chủ yếu phân bố ở PALBI nhóm 3 chiếm 73,3%; thấp nhất ở PALBI nhóm 1 chiếm 5,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm PALBI ($p < 0,05$)

3.2.2. Mối tương quan giữa chỉ số ALBI, PALBI và điểm Child-Pugh.



Hình 3.1. Mối tương quan giữa chỉ số ALBI, PALBI với thang điểm Child-Pugh

Hệ số tương quan giữa chỉ số ALBI, PALBI với thang điểm Child-Pugh lần lượt là $r = 0,733$ và $r = 0,736$, thể hiện mối tương quan tuyến tính chặt chẽ, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3. Đánh giá ý nghĩa của chỉ số ALBI và PALBI với biến chứng XHTH do vỡ giãn TMTQ

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa phân nhóm ALBI với biến chứng XHTH

Nhóm	Tổng (n, %)	Xơ gan chưa biến chứng (n, %)	Xơ gan có biến chứng XHTH (n, %)	Xơ gan biến chứng khác (n, %)	P
ALBI nhóm 1-2	69(51,1)	29(42)	34 (35,3)	6(8,7)	0,215
ALBI nhóm 3	66(48,9)	20(30,3)	35 (33,7)	11(16,7)	
Tổng	135(100)	49(36,3)	69(51,1)	17(12,6)	

Bệnh nhân xơ gan chưa biến chứng chủ yếu nằm trong ALBI nhóm 1-2 với 29 bệnh nhân chiếm 42%; xơ gan có biến chứng XHTH phần lớn nằm ở nhóm ALBI-3 với 35 bệnh nhân, chiếm 33,7%. Sự khác biệt giữa các phân nhóm ALBI với biến chứng XHTH và các biến chứng khác của xơ gan không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa phân nhóm PALBI với biến chứng XHTH

Nhóm	Tổng (n, %)	Xơ gan chưa biến chứng (n, %)	Xơ gan có biến chứng XHTH (n, %)	Xơ gan biến chứng khác (n, %)	P
PALBI nhóm 1-2	36(26,7)	19(52,8)	16(44,4)	1(4,5)	0,02
PALBI nhóm 3	99(73,3)	30(30,3)	53(53,5)	16(16,2)	
Tổng	135(100)	49(36,3)	69(51,1)	17(12,6)	

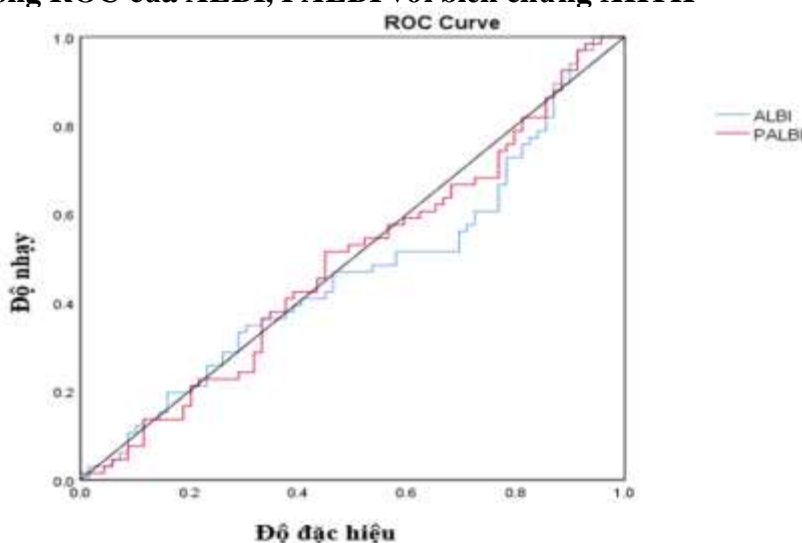
Bệnh nhân xơ gan chưa biến chứng có chỉ số PALBI thuộc nhóm 1-2 chiếm tỷ lệ lớn nhất với 19 bệnh nhân (52,8%); xơ gan có biến chứng XHTH phần lớn nằm ở nhóm PALBI-3 với 53 bệnh nhân, chiếm 53,5%. Sự khác biệt giữa các phân nhóm PALBI với biến chứng XHTH và các biến chứng khác của xơ gan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.5. Mối liên quan giữa chỉ số ALBI, PALBI với biến chứng XHTH

XHTH	n	ALBI		PALBI	
		$\bar{X} \pm SD$	P	$\bar{X} \pm SD$	p
Không	66	-1,44 ± 0,64	0,72	-1,8 ± 0,42	0,99
Có	69	-1,4 ± 0,67		-1,8 ± 0,46	

Điểm ALBI và PALBI trung bình của nhóm bệnh nhân xơ gan không biến chứng XHTH đều thấp hơn điểm ALBI, PALBI của nhóm bệnh nhân xơ gan có biến chứng XHTH, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

*** Đường cong ROC của ALBI, PALBI với biến chứng XHTH**



Diện tích dưới đường cong ROC của ALBI và PALBI với biến chứng XHTH lần lượt là 0,468 và 0,491. Như vậy, ALBI và PALBI không có giá trị dự báo biến chứng XHTH.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Trong nhóm nghiên cứu, nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới; tỷ lệ nam/nữ là 15,8:1. Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả nghiên cứu của Dương Quang Huy và

Nguyễn Thị Linh [2],[3]. Đa số các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ nam giới cao hơn nữ giới. Các nghiên cứu phân tích tổng hợp về bệnh gan do virus viêm gan B, viêm gan C đều cho thấy tỷ lệ mắc bệnh xơ gan ở các bệnh nhân nam là nhiều hơn và nam giới được coi như là một đối tượng có nguy cơ mắc xơ gan trong các mô hình đánh giá nguy cơ các bệnh gan. Độ tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là $55,6 \pm 10,785$. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 45-55 tuổi với 34,8%, sau đó đến nhóm 55-65 tuổi với 28,9%, chủ yếu nằm trong khoảng tuổi trung niên, tương tự như kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Bích[1]. Xơ gan là một quá trình xơ hoá lan toả và quá trình này tiến triển kéo dài trong nhiều năm nên ít gặp ở người trẻ tuổi. Điều này được chứng minh với kết quả $p = 0,024 < 0,05$ thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi. Biến chứng hay gặp nhất là XHTH với tỷ lệ 51,1%, hội chứng gan thận là biến chứng hiếm gặp, chỉ có 1 bệnh nhân gặp biến chứng này (0,74%), tương tự như trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Bích trên các bệnh nhân xơ gan có biến chứng[1].

4.2. Đặc điểm chỉ số ALBI và PALBI

Giá trị trung bình chỉ số ALBI của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $-1,4 \pm 0,657$. Chỉ số ALBI tập trung chủ yếu ở ALBI nhóm 3 chiếm 48,9%, sau đó là ALBI nhóm 2 chiếm 47,4% và cuối cùng thấp nhất là nhóm 1 chỉ chiếm 3,7%. Chỉ số ALBI trung bình trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Bích là $1,11 \pm 0,7$ [1]. Chỉ số ALBI trung bình giữa các nghiên cứu có sự khác nhau do cách thức lựa chọn đối tượng nghiên cứu. Bên cạnh đó, các nghiên cứu đều cho thấy ALBI nhóm 1 có tuổi thọ dài hơn đáng kể so với ALBI nhóm 2 và nhóm 3[4],[5]. Về PALBI, giá trị trung bình của chỉ số PALBI là $-1,8 \pm 0,44$,

chỉ số PALBI chủ yếu phân bố ở PALBI nhóm 3 chiếm 73,3%; thấp nhất ở PALBI nhóm 1 chiếm 5,9%. Kết quả này tương tự với kết quả Elshaarawy [4]. Điều này phù hợp với bệnh cảnh lâm sàng của bệnh nhân xơ gan điều trị nội trú. Xơ gan là bệnh lý mạn tính, tiến triển âm thầm và không có triệu chứng đặc hiệu. Chính vì vậy, bệnh nhân khi nhập viện điều trị thường đã xuất hiện các biến chứng hoặc có biểu hiện rõ ràng của tình trạng suy giảm chức năng gan nên bệnh nhân ALBI và PALBI nhóm 3 chiếm tỷ lệ cao trong nhóm nghiên cứu.

Chỉ số ALBI, PALBI là những chỉ số rất mới trong thực hành lâm sàng. Hai chỉ số này chỉ cần tới các biến số như là Albumin, Bilirubin, tiểu cầu, là những xét nghiệm thường quy ban đầu được chỉ định ở bệnh nhân xơ gan nên có thể giúp bác sĩ lâm sàng đánh giá chức năng gan trong thời gian ngắn nhằm phân loại điều trị từ khi tiếp nhận bệnh nhân vào viện. ALBI, PALBI có ưu điểm hơn so với thang điểm Child-Pugh cổ điển, khắc phục được hạn chế của thang điểm này là phân loại cổ trướng và bệnh não gan có thể mang tính chủ quan theo nhận định của bác sĩ. Một số nghiên cứu trong và ngoài nước gần đây đã tập trung vào đánh giá hiệu quả của 2 thang điểm nói trên ở bệnh nhân xơ gan [1],[2],[4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 2 chỉ số ALBI và PALBI cũng thể hiện mối tương quan tuyến tính chặt chẽ với thang điểm Child-Pugh. Như vậy, ALBI, PALBI có tiềm năng trở thành các chỉ số thay thế thang điểm Child-Pugh trong đánh giá chức năng gan với ưu điểm đơn giản và có khả năng ứng dụng rộng rãi.

4.3. Khảo sát ý nghĩa của chỉ số ALBI, PALBI với biến chứng XHTH

Biến chứng XHTH là biến chứng nguy hiểm có thể gây tử vong và thường gặp ở

bệnh nhân xơ gan. Chúng tôi tìm hiểu mối liên quan giữa các phân nhóm ALBI và PALBI theo 3 nhóm bệnh nhân gồm nhóm không biến chứng, nhóm XHTH và nhóm biến chứng khác. Kết quả thu được bệnh nhân xơ gan chưa biến chứng chủ yếu nằm trong ALBI nhóm 1-2 với 42%; xơ gan có biến chứng XHTH phần lớn nằm ở nhóm ALBI-3 chiếm 33,7%. Tương tự, bệnh nhân xơ gan chưa biến chứng có chỉ số PALBI thuộc nhóm 1-2 chiếm tỷ lệ lớn nhất với 52,8%; xơ gan có biến chứng XHTH phần lớn nằm ở nhóm PALBI-3 với chiếm 53,5%. Hơn nữa, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa phân nhóm PALBI với các nhóm bệnh nhân xơ gan. Điều này cho thấy, PALBI có tiềm năng là một chỉ số giúp phân loại nguy cơ biến chứng XHTH ở bệnh nhân xơ gan. Mặt khác, các nghiên cứu trong và ngoài nước đều nhận định ALBI, PALBI có khả năng là những yếu tố dự báo đáng tin cậy về giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan, cụ thể theo nghiên cứu của Glisic và cộng sự đánh giá trên 386 bệnh nhân xơ gan thấy rằng có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa điểm ALBI và PALBI với sự hiện diện của giãn TMTQ trong nhóm nghiên cứu[5]. Bên cạnh đó, theo kết quả nghiên cứu của Dương Quang Huy trên 222 bệnh nhân xơ gan có XHTH, chỉ số ALBI và PALBI đều có giá trị trong dự đoán tái xuất huyết sớm và tử vong tại bệnh viện. Tuy nhiên, ở nghiên cứu này, chúng tôi chưa nhận thấy giá trị dự báo biến chứng của ALBI và PALBI đối với XHTH, với diện tích dưới đường cong khá khiêm tốn lần lượt là 0,468 và 0,491. Có thể do nghiên cứu của chúng tôi thực hiện theo phương pháp mô tả cắt ngang mang tính chất thời điểm, hạn chế trong việc phản ánh mối quan hệ giữa ALBI và PALBI với biến chứng XHTH.

V. KẾT LUẬN

Thang điểm ALBI, PALBI có tương quan tốt với thang điểm Child-Pugh trong đánh giá chức năng gan. Có mối liên quan giữa các phân nhóm PALBI với biến chứng XHTH và các biến chứng xơ gan khác. Bước đầu chưa tìm thấy giá trị dự báo biến chứng XHTH do vỡ giãn TMTQ của ALBI, PALBI.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Ngọc Bích.** Sự thay đổi và giá trị tiên lượng tử vong trong 30 ngày của chỉ số ALBI và PALBI ở bệnh nhân xơ gan có biến chứng. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 535, số 1, 2024, tr.341-346.
2. **Dương Quang Huy.** Nghiên cứu giá trị của thang điểm ALBI, PALBI trong tiên lượng xuất huyết tiêu hóa cấp do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan. Tạp chí Y dược học quân sự số 6, 2022, tr.88-96.
3. **Nguyễn Thị Linh,** Nghiên cứu mức độ nặng bệnh nhân xơ gan tại khoa tiêu hoá bệnh viện Bạch Mai năm 2016 thông qua điểm MELD và Child Pugh. Luận văn thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội, 2017.
4. **Elshaarawy, O., N. Allam, E. Abdelsameea, A. Gomaa, and I. Waked,** Platelet-albumin-bilirubin score-a predictor of outcome of acute variceal bleeding in patients with cirrhosis. World Journal of Hepatology, 2020. 12(3): p. 99.
5. **Glisic T, et al.** Diagnostic Value of Non-invasive Scoring Systems in the Prediction of Esophageal Varices in Patients with Liver Cirrhosis-Single Center Experience. Medicina. 2022; 58(2):158.
6. **Gupta, S. and S. Walker,** Testing for cirrhosis. Aust Prescr, 2021. 44(6): p. 197-199.
7. **S. Yamamoto,** Nutritional status and nutritional practice of cirrhotic patients at Hanoi Medical University Hospital, 2020. Asian Journal of Dietetics, 2021. 3(1): p. 7-12.

CHỈ SỐ HOÁ SINH, TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG VÀ THIẾU MÁU Ở NGƯỜI BỆNH THẬN MẠN LỌC MÁU CHU KỲ

Hoàng Xuân Sơn¹, Nguyễn Thị Kiều Oanh², Nguyễn Thị Thu Hiền¹,
Triệu Thị Biền¹, Nông Hà Mỹ Khánh¹, Nguyễn Thu Huyền¹,
Hoàng Thị Diễm¹, Phùng Đức Hiến¹, Nông Văn Diệp¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá chỉ số hoá sinh, tình trạng dinh dưỡng và thiếu máu ở người bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ. **Đối tượng:** Nghiên cứu được thực hiện trên 82 người bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ điều trị tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Kạn năm 2024. **Phương pháp nghiên cứu:** Lựa chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn, tính toán chỉ số BMI, các xét nghiệm hoá sinh trên máy AU680 Beckman Coulter và xét nghiệm huyết học trên máy DXH 600 Beckman Coulter. **Kết quả:** Nồng độ ure và creatinin huyết tương lần lượt là $19,3 \pm 6,5$ mmol/L và 771 ± 248 μ mol/L, tăng cao so với giá trị tham chiếu trong khi các chỉ số hoá sinh khác gồm glucose, bilirubin TP, bilirubin TT, protein TP, GOT, GPT, natri, kali, clo không có sự thay đổi rõ rệt; tỷ lệ bệnh nhân suy dinh dưỡng theo BMI, albumin huyết tương lần lượt là 28%, 46%; tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu với đặc điểm hồng cầu nhỏ, nhược sắc là 95,1%; có mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng theo BMI và tình trạng thiếu máu ($p < 0,05$). **Kết luận:** Ở người bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ tại Bệnh

viện đa khoa tỉnh Bắc Kạn, nồng độ ure, creatinin tăng; tỷ lệ bệnh nhân suy dinh dưỡng và thiếu máu cao. Vì vậy, cần quan tâm đến vấn đề tư vấn dinh dưỡng và chế độ ăn cho bệnh nhân.

Từ khóa: Bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ, suy dinh dưỡng, albumin huyết tương, BMI, thiếu máu.

SUMMARY

BIOCHEMICAL INDEX, NUTRITIONAL STATUS AND ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Objective: Evaluation of biochemical indexes, nutritional status and anemia in chronic kidney disease patients on hemodialysis. **Subjects:** The study was conducted in 82 chronic kidney disease patients undergoing periodic dialysis at Bac Kan Provincial General Hospital in 2024. **Methods:** Select eligible patients, calculate BMI, perform biochemical tests using Beckman Coulter AU680 and hematology tests using Beckman Coulter DXH 600. **Results:** Plasma urea and creatinine concentrations were $19,3 \pm 6,5$ mmol/L and 771 ± 248 μ mol/L, respectively, significantly higher than the reference value, while other biochemical indices including glucose, total bilirubin, direct bilirubin, protein, GOT, GPT, sodium, potassium, and chloride did not change significantly; the rate of malnourished patients according to BMI and plasma albumin was 28% and 46%, respectively; the rate of anemic patients with microcytic and

¹Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Kạn

²Trường Đại học Y tế Công cộng

Chịu trách nhiệm chính: Nông Văn Diệp

SĐT: 0981125822

Email: nongvandiep1093@gmail.com

Ngày nhận bài: 28.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

hypochromic red blood cells was 95,1%; there was a correlation between nutritional status according to BMI and anemia ($p < 0,05$).

Conclusions: In patients with chronic kidney disease undergoing periodic hemodialysis at Bac Kan Provincial General Hospital, urea and creatinine concentrations increased; the rate of malnourished and anemic patients were high. Therefore, attention should be paid to nutritional counseling and diet for patients.

Keywords: Chronic kidney disease patients on dialysis, malnutrition, plasma albumin, BMI, anemia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thận mạn (BTM) là bệnh lý nghiêm trọng ảnh hưởng đến hàng triệu người trên toàn thế giới, với tỷ lệ mắc ngày càng gia tăng. Theo báo cáo của Hiệp hội thận học thế giới, hiện có hơn 500 triệu người đang mắc bệnh thận mạn trên toàn thế giới, trong đó phần lớn (80%) đến từ các nước có nền kinh tế kém và đang phát triển [6]. Người bệnh khi điều trị bảo tồn không hiệu quả sẽ phải điều trị thay thế thận bằng các phương pháp thận nhân tạo chu kỳ, thẩm phân phúc mạc hoặc ghép thận. Năm 2010, ước tính trên thế giới có khoảng hơn 2 triệu người chạy thận, và các mô hình dự đoán con số này sẽ tăng lên gấp đôi vào năm 2030 [5]. Bệnh nhân (BN) BTM thường phải đối mặt với nhiều biến chứng, trong đó có suy dinh dưỡng (SDD) và thiếu máu. SDD không chỉ làm giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân mà còn tăng nguy cơ biến chứng và tử vong. Thiếu máu là một biến chứng phổ biến của BTM, có thể làm tình trạng sức khỏe của bệnh nhân trở nên nghiêm trọng hơn, gây ra mệt mỏi, suy giảm chức năng thể chất và tinh thần. Để đánh giá tình trạng dinh dưỡng của BN BTM lọc máu chu kỳ, nhiều phương

pháp đã được áp dụng trong đó bao gồm chỉ số khối cơ thể BMI và nồng độ albumin huyết tương. Các chỉ số này giúp xác định mức độ SDD và theo dõi tiến triển của bệnh. Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Kạn năm 2024, với mục tiêu đánh giá chỉ số hoá sinh, tình trạng dinh dưỡng của BN BTM lọc máu chu kỳ dựa trên các chỉ số albumin huyết tương và BMI, đồng thời xác định mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng với tình trạng thiếu máu. Kết quả của nghiên cứu sẽ cung cấp cơ sở khoa học cho việc tư vấn và cải thiện chế độ dinh dưỡng và quản lý BN BTM lọc máu chu kỳ, nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống và góp phần giảm thiểu các biến chứng liên quan.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: BN được chẩn đoán mắc BTM giai đoạn cuối có chỉ định lọc máu chu kỳ 3 lần 1 tuần tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Kạn từ tháng 3 đến tháng 6 năm 2024. Các BN chưa được điều trị thay thế bằng lọc màng bụng liên tục hoặc ghép thận trước đó.

Tiêu chuẩn lựa chọn: BN trên 18 tuổi; BN BTM giai đoạn cuối do các nguyên nhân: viêm cầu thận mạn, viêm thận bể thận mạn, hội chứng thận hư... được điều trị lọc máu chu kỳ ba lần một tuần, chất lượng lọc máu phù hợp (Kt/V cân bằng 1,2 g/kg/ngày); BN được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN có 1 trong các tình trạng: Rối loạn đông máu, phù, đang mang thai, mắc bệnh lý ác tính, có biểu hiện suy gan, gù vẹo cột sống, suy giảm miễn dịch, BN rối loạn tâm thần, BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện trên BN BTM lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Kạn.

Chọn mẫu thuận tiện: Toàn bộ BN BTM lọc máu chu kỳ đang điều trị tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Kạn thoả mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:

Đánh giá các chỉ số hoá sinh sử dụng giá trị tham chiếu của Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc kạn gồm: Ure: 2,5-7,5 mmol/L; Creatinin: 53-120 μ mol/L; Glucose: 3,9-6,4 mmol/L; Bilirubin TP: \leq 17,1 μ mol/L; Bilirubin TT: \leq 4,3 μ mol/L; Protein TP: 65-82 g/L; GOT: \leq 37 U/L; GPT: \leq 40 U/L; Natri: 135-145mmol/L; Kali: 3,5-5,0 mmol/L; Clo: 98-106 mmol/L.

BMI (Body Mass Index) được tính bằng công thức: BMI= Cân nặng(kg)/chiều cao(m)² với phân loại theo WHO: SDD (BMI<18,5kg/m²), bình thường(BMI:18,5-24,9 kg/m²) và thừa cân béo phì(BMI \geq 25 kg/m²).

Nồng độ albumin huyết tương được đo bằng phương pháp Bromocresol Green (BCG) trên máy AU680 Beckman Coulter. Theo WHO dựa vào nồng độ albumin huyết tương bệnh nhân được chia thành hai nhóm: SDD (nồng độ albumin <35 g/L) và bình thường (nồng độ albumin \geq 35 g/L).

Các chỉ số hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCH và MCHC được phân tích bằng máy đếm tế bào tự động DXH600 Beckman Coulter. Theo Hội tiết niệu Thận học Việt nam 2013: Thiếu máu khi hemoglobin<130g/L với nam và <120 g/L với nữ.

Phân tích dữ liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 22.0 xác định các giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị, min, max, tỷ lệ phần trăm mô tả các kết quả nghiên cứu và kiểm định Chi-square test để xác định mối liên quan giữa các chỉ số dinh dưỡng và tình trạng thiếu máu. Mức ý nghĩa thống kê được xác định tại p<0,05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Thông tin chung đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	n(%)	Đặc điểm	n(%)
Nhóm tuổi		Nghề nghiệp	
(X \pm SD)	52,27 \pm 14,4 tuổi	Nông dân	51 (62,2%)
18-40	15 (18,3%)	Lao động tự do	14 (17,1%)
41-60	44 (53,7%)	Cán bộ, công chức, hưu trí	17 (20,7%)
>60	23 (28%)	Dân tộc	
Giới tính		Tày	59 (72,0%)
Nam	36 (43,9%)	Kinh	11 (13,4%)
Nữ	46 (56,1%)	Khác	12 (14,6%)
Thời gian chạy thận		Thu nhập bình quân/tháng	
<1 năm	11 (13,4%)	< 3 triệu	41 (50%)
1-4 năm	30 (36,6%)	3-6 triệu	31 (37,8%)
Từ 5 năm trở lên	41 (50%)	> 6 triệu	10 (12,2%)

Nhận xét: BN BTM lọc máu chu kỳ tại Bắc Kạn tập trung chủ yếu ở độ tuổi trung niên 53,7% và cao tuổi 28%. Tỷ lệ ở nữ nhiều hơn nam. Thời gian chạy thận với 50% từ 5 năm trở lên. Nghề nghiệp chủ yếu là nông dân 62,2%, dân tộc Tày chiếm 72% và thu nhập dưới 6 triệu/tháng chiếm 87,8%.

Bảng 2. Các chỉ số xét nghiệm hoá sinh đối tượng nghiên cứu

Xét nghiệm	n	($\bar{X} \pm SD$)	Trung vị	Min-max	Giá trị tham chiếu
Ure (mmol/L)	82	19,3±6,5	18,4	9,2-36,0	2,5-7,5
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	82	771±248	719	228-1577	53-120
Glucose (mmol/L)	82	5,6±0,8	5,5	3,5-7,6	3,9-6,4
Bilirubin TP ($\mu\text{mol/L}$)	82	9,3±3,8	8,4	5,5-30,2	≤17,1
Bilirubin TT ($\mu\text{mol/L}$)	82	1,9±1,4	1,6	0,4-9,9	≤4,3
Protein TP (g/L)	82	73,5±5,5	74	59-84	65-82
GOT (U/L)	82	31,8±16,5	28	12-98	≤37
GPT (U/L)	82	34,3±23,6	26,5	7-96	≤40
Natri (mmol/L)	82	136±2,4	136	129-149	135-145
Kali (mmol/L)	82	4,1±0,6	4,1	2,2-6,5	3,5-5,0
Clo (mmol/L)	82	102±3,7	103	94-110	98-106

Nhận xét: So với giá trị tham chiếu, nồng độ ure và creatinin tăng cao trong khi các xét nghiệm hoá sinh khác trong giới hạn bình thường.

Bảng 3. Đánh giá dinh dưỡng dựa vào chỉ số khối cơ thể (BMI, kg/m²)

	n	%
Cân nặng ($\bar{X} \pm SD$)	49,9±8,9	
Chiều cao ($\bar{X} \pm SD$)	1,56±0,07	
BMI ($\bar{X} \pm SD$)	20,37±2,75	
Suy dinh dưỡng (BMI < 18,5 kg/m ²)	23	28%
Bình thường (BMI 18,5-24,9 kg/m ²)	54	65,9%
Thừa cân - béo phì (BMI ≥ 25kg/m ²)	5	6,1%
Tổng	82	100%

Nhận xét: BMI trung bình của mẫu là 20,37±2,75 kg/m², với 65,9% trong phạm vi bình thường (18,5-24,9 kg/m²). Tuy nhiên, 28% BN SDD (BMI < 18,5 kg/m²) và 6,1% thừa cân (BMI > 25 kg/m²).

Bảng 4. Đánh giá dinh dưỡng theo nồng độ albumin huyết tương(g/L)

	n	%
Albumin(g/L) ($\bar{X} \pm SD$)	34,63±3,9	
Suy dinh dưỡng (Albumin<35g/L)	38	46%
Bình thường (Albumin≥35g/L)	44	54%
Tổng	82	100%

Nhận xét: Nồng độ albumin trung bình 34,63±3,9 g/L, SDD: 46% (38/82 BN), dinh dưỡng bình thường: 54% (44/82 BN).

Bảng 5. Đặc điểm thiếu máu

Chỉ số	n	%
Hồng cầu ($\bar{X} \pm SD$)	3,58±0,95	
Hemoglobin ($\bar{X} \pm SD$)	87,3±19,1	
Hematocrit ($\bar{X} \pm SD$)	0,25±0,06	
MCV ($\bar{X} \pm SD$)	81,4±9,3	
MCH ($\bar{X} \pm SD$)	24,8±4,0	
MCHC ($\bar{X} \pm SD$)	307±30	
Thiếu máu	78	95,1
Không thiếu máu	4	4,9
Tổng	82	100%

Nhận xét: Các chỉ số hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCH, MCHC đều rất thấp. Tỷ lệ thiếu máu cao chiếm 95,1% (78/82 BN).

Bảng 6. Mối liên quan giữa thiếu máu và tình trạng dinh dưỡng

		Không thiếu máu	Thiếu máu	p
BMI	Suy dinh dưỡng(n,%) (BMI < 18,5 kg/m ²)	4(17,4%)	19(82,6%)	0,005
	Bình thường(n,%) (BMI 18,5-24,9 kg/m ²)	0(0%)	54(100%)	
	Thừa cân- béo phì (n,%) (BMI > 25kg/m ²)	0(0%)	5(100%)	
Albumin	Suy dinh dưỡng(n,%) (Albumin<35g/L)	3(6,8%)	41(93,2%)	0,380
	Bình thường(n,%) (Albumin≥35g/L)	1(2,6%)	37(97,4%)	

Nhận xét: Có sự khác biệt giữa các nhóm dinh dưỡng theo BMI với tình trạng thiếu máu ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt giữa các nhóm albumin <35 g/L và albumin ≥35g/L với tình trạng thiếu máu ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

BTM là một bệnh lý mạn tính, ảnh hưởng nhiều đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống và tính mạng của người bệnh. Với độ tuổi trung bình là 52,27±14,4 tuổi và độ tuổi trên 40 chiếm 81,7% (53,7% từ 41-60 tuổi và 28% từ trên 60 tuổi) cho thấy bệnh gặp chủ yếu lứa tuổi trung niên và cao tuổi tương đương kết quả của Ngô Thị Hà năm 2020 tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên với 82% trên 40 tuổi [2], tuy nhiên kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Hoàng

Hạ Vi năm 2022 tại Bệnh viện đa khoa Hà Đông với chỉ 68,2% trên 40 tuổi [1].Giới tính nam chiếm 43,9% và nữ 56,1%. Chi phí điều trị cao, đặc biệt là chi phí chạy thận nhân tạo lọc máu chu kỳ luôn ở mức cao với tần suất 3 lần/tuần trong khi thu nhập của BN BTM ở mức thấp, không đủ khả năng chi trả cho việc điều trị. Tại Bắc Kạn có đặc điểm đa phần người bệnh trong nghiên cứu là dân tộc Tày chiếm 72% với công việc làm ruộng chiếm 62,2% nên với mức thu nhập thấp dưới 6 triệu/tháng chiếm 87,8% dẫn đến có nhiều hạn chế trong việc được tiếp cận dịch vụ sức khỏe và chăm sóc về y tế.

Kết quả bảng 2 cho thấy chỉ số ure và creatinin huyết tương tăng cao so với giá trị tham chiếu điều này phù hợp với chẩn đoán và đặc điểm xét nghiệm của bệnh nhân thận

mạn trong khi đó các chỉ số hoá sinh khác bao gồm: Glucose, bilirubin TP, bilirubin TT, protein TP, GOT, GPT, Natri, Kali, Clo huyết tương không có sự biến đổi. Đặc biệt protein TP trong nghiên cứu của chúng tôi là $73,5 \pm 5,5$ g/L trong khi albumin giảm thấp gần tương đương kết quả của tác giả Arnaud Kouraogo protein TP $71,44 \pm 12,33$ g/L trong khi albumin cũng giảm thấp [4]. Điều này có thể lý giải phần nào do các tình trạng viêm hay gặp gây nên tình trạng tăng các globulin khác.

Đánh giá dinh dưỡng dựa vào chỉ số khối cơ thể theo BMI cho kết quả tỷ lệ suy dinh dưỡng chiếm 28% phần lớn gặp ở bệnh nhân có thời gian điều trị lọc máu lâu năm và tỷ lệ thừa cân béo phì chiếm 6,1% thường gặp ở đối tượng mới bắt đầu có chỉ định chạy thận dưới 1 năm, chưa có nhiều biến đổi và thiếu hụt về dinh dưỡng. Cho thấy có tỷ lệ đáng kể người thiếu cân và thừa cân trong nghiên cứu này, kết quả này tương đương kết quả nghiên cứu của Ngô Thị Hà năm 2020 lần lượt SDD chiếm 27,8% và thừa cân béo phì chiếm 6,7% [2]. Đây là vấn đề đáng quan tâm vì cả thiếu cân và thừa cân đều có thể dẫn đến hậu quả sức khỏe tiêu cực. Người thiếu cân, suy dinh dưỡng, mệt mỏi và hệ miễn dịch suy yếu và ảnh hưởng đến quá trình điều trị bệnh. Ngược lại người thừa cân béo phì có nguy cơ mắc thêm các bệnh béo phì, bệnh tim, đột quỵ và tiểu đường tít 2 là tăng nặng tình trạng bệnh tật chung trên người bệnh.

Đánh giá dinh dưỡng theo chỉ số albumin huyết tương phản ánh đánh giá dự trữ protein nội tạng. Kết quả nghiên cứu nồng độ albumin huyết tương của chúng tôi $34,63 \pm 3,9$ g/L tương đương kết quả nghiên

cứu của tác giả Arnaud Kouraogo $34,8 \pm 7,09$ g/L [4]. Có thể thấy rằng hơn một nửa số bệnh nhân với 54% trong nghiên cứu có nồng độ albumin ổn định, cho thấy tình trạng dinh dưỡng của họ ổn định. Tuy nhiên, 46% bệnh nhân còn lại suy dinh dưỡng, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Hoàng Hạ Vi năm 2022 với tỷ lệ SDD là 24,5% [1]. Cần nhận thức và can thiệp kịp thời để cải thiện dinh dưỡng và điều trị hiệu quả bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ. Đánh giá nồng độ albumin giúp xác định được tình trạng dinh dưỡng nội tạng và hướng đi trong quản lý sức khỏe của các bệnh nhân này.

Kết quả nghiên cứu về chỉ số huyết học của 82 BN BTM lọc máu chu kỳ là một yếu tố quan trọng trong đánh giá sức khỏe và tình trạng cơ thể phản ánh phần nào qua thiếu máu. Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu gặp phải tình trạng thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc chiếm 95,1% với các chỉ số hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCH, MCHC đều giảm rõ rệt, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương kết quả của Nguyễn Văn Tuấn là 92,3%[3], ảnh hưởng đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống của BN. Điều này đặt ra một vấn đề nghiêm trọng trong việc quản lý bệnh và cung cấp chăm sóc phù hợp cho bệnh nhân bị bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ. Cần tiếp tục nghiên cứu và tìm ra các hướng hỗ trợ điều trị để cải thiện tình trạng huyết học của BN.

Kết quả từ Bảng 6 chỉ ra rằng có mối liên quan giữa suy dinh dưỡng theo BMI và tình trạng thiếu máu ở BN BTM lọc máu chu kỳ với $p < 0,05$. Đánh giá theo albumin không cho thấy mối liên kết rõ ràng với tình trạng

thiếu máu trong nghiên cứu này với $p > 0,05$. Kết quả nghiên cứu cho thấy tình trạng suy dinh dưỡng phổ biến ở bệnh nhân thận mạn lọc máu chu kỳ, với tỷ lệ suy dinh dưỡng cao và mối liên quan chặt chẽ với thiếu máu (phương pháp BMI). Điều này có thể ảnh hưởng tiêu cực đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Cần có các biện pháp quản lý và cải thiện dinh dưỡng nhằm giảm tỷ lệ thiếu máu và cải thiện tình trạng sức khỏe tổng thể của bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 82 người bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ tại Bắc Kạn năm 2024, kết quả nồng độ ure và creatinin tăng cao trong khi các chỉ số hoá sinh khác gồm glucose, bilirubin TP, bilirubin TT, protein TP, GOT, GPT, natri, kali, clo không có sự biến đổi rõ rệt; tỷ lệ bệnh nhân suy dinh dưỡng cao và thiếu máu rất cao. Vì vậy, cần quan tâm đến vấn đề tư vấn dinh dưỡng và chế độ ăn cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hoàng Hạ Vi, Nguyễn Vinh Hiển và cộng sự**, Tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân chạy thận nhân tạo dưới 70 tuổi đang được quản lý tại bệnh viện đa khoa Hà Đông năm

2022, Tạp chí dinh dưỡng & thực phẩm, 2022, p.57-62.

2. **Ngô Thị Hà, Trương Thị Thuỳ Dương, Trần Tuấn Tú**, Tình trạng suy dinh dưỡng của bệnh nhân suy thận mạn tính có lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện trung ương Thái Nguyên, Tạp chí y học Việt nam, 2021, 501(2), p. 218-222.
3. **Nguyễn Văn Tuấn, Trần Thị Anh Thơ**, Khảo sát đặc điểm thiếu máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ, Tạp chí y học Việt Nam, 2021, 503(2), p. 193-198.
4. **Arnaud Kouraogo, Fabienne Soudre et al**, Abnormalities of Serum Protein Fractions in Hemodialysis Patients with Chronic Renal Failure at Ouagadougou, Burkina Faso, Advances in Biological Chemistry, 2022, 12(6), p.196-206.
5. **Christopher T Chal et al**, Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conferenc, Kidney international, 2019, p37-47.
6. **Mills, K.T et al.**, A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. Kidney Int, 2015. 88(5): p. 950-957.

THỰC TRẠNG CHẤT LƯỢNG PHÒNG XÉT NGHIỆM Ở CÁC BỆNH VIỆN HÀ NỘI THEO KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG BỆNH VIỆN TỪ 2021 ĐẾN 2023 VÀ THEO QUYẾT ĐỊNH 2429/QĐ-BYT NĂM 2021

Nguyễn Đình Hưng¹, Phạm Xuân Anh¹, Hoàng Thu Hà²,
Nguyễn Thị Hoa³, Nguyễn Minh Hiền⁴,
Phùng Thị Hồng Hạnh⁴, Nguyễn Thị Thu Lê⁴

TÓM TẮT.

Đánh giá chất lượng bệnh viện là công việc hàng năm của sở Y tế Hà Nội. Phòng xét nghiệm (PXN) là một bộ phận của bệnh viện và có ảnh hưởng đến chất lượng bệnh viện. Đánh giá thực trạng của các phòng xét nghiệm trong các bệnh viện ở Hà Nội nhằm tìm ra những tồn tại để cải thiện chất lượng cho các phòng xét nghiệm. **Mục tiêu:** Đánh giá chất lượng phòng xét nghiệm theo quyết định 6858/QĐ-BYT về bộ tiêu chí chất lượng bệnh viện Việt Nam phiên bản 2.0 từ năm 2021 đến năm 2023 và theo quyết định 2429/QĐ-BYT năm 2021. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả trên số liệu kết quả kiểm tra đánh giá chất lượng bệnh viện và khảo sát sự hài lòng người bệnh, nhân viên y tế của sở Y tế Hà Nội từ 2021 đến 2023, báo cáo của đầu ngành xét nghiệm Hà Nội. **Kết quả:** Chất lượng PXN theo các tiêu chí C8.1, mức 3 chiếm tỷ lệ 44,7 % (2021), 44,3% (2022), 41,2%

(2023). Tính đến năm 2023 còn mười tám PXN (22,5%) ở mức 1 và 2. Chất lượng PXN theo các tiêu chí C8.2, mức 3 chiếm tỷ lệ 44% (2021), 45% (2022), 75,5% (2023), còn hai PXN (2,5%) ở mức 1 tính đến năm 2023. Đánh giá chất lượng PXN theo bộ tiêu chí của quyết định 2429/QĐ-BYT, có 10/18 PXN chưa xếp mức do chưa đạt tiêu mục (*). **Kết luận:** Kết quả đánh giá theo quyết định 6858/QĐ-BYT, các PXN ở mức 1 và 2 phần lớn là các bệnh viện chuyên khoa mắt, tâm thần, Y học cổ truyền, Phục hồi chức năng. Theo quyết định 2429/QĐ-BYT các PXN chưa xếp mức liên quan đến chưa đạt tiêu chí (*).

Từ khóa: chất lượng bệnh viện, chất lượng phòng xét nghiệm, quyết định 2429/QĐ-BYT, quyết định 6858/QĐ-BYT.

SUMMARY

CURRENT STATUS OF LABORATORY QUALITY IN HANOI HOSPITALS ACCORDING TO THE RESULTS OF HOSPITAL QUALITY ASSESSMENT FROM 2021 TO 2023 AND 2429/QĐ-BYT DECISION IN 2021

Hospital quality assessment is an annual task of Hanoi Department of Health. The laboratory is a part of the hospital and has an impact on the hospital quality. Assessing the current status of laboratories in hospitals in Hanoi to find out existing problems to improve the quality of laboratories. **Objectives:** Laboratory quality assessment based on the hospital quality criteria

¹Sở Y tế Hà Nội

²Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn

³Bệnh viện Đức Giang

⁴Bệnh viện Thanh Nhàn

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Hiền

SĐT: 0949595886

Email: hienshbvt@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

version 2.0 from 2021 to 2023 and decision 2429 / QĐ-BYT in 2021. **Subjects and methods:** Description of the study was based on the results of hospital quality evaluation and surveys on patient and healthcare staff satisfaction by the Hanoi Department of Health from 2021 to 2023, as well as reports from leading laboratories in Hanoi. **Results:** The quality of laboratories according to criteria C8.1, level 3 accounted for 44.7% (2021), 44.3% (2022), 41.2% (2023). As of 2023, there were 18 laboratories (22.5%) at levels 1 and 2. The quality of laboratories according to criteria C8.2, level 3 accounted for 44% (2021), 45% (2022), 75.5% (2023), leaving 2 laboratories (2.5%) at level 1 by 2023. In evaluating laboratories' quality according to the criteria of 2429/QĐ-BYT decision, 10 out of 18 laboratories had not been ranked due to not meeting the sub-criteria (*). **Conclusion:** The evaluation results according to 6858/QĐ-BYT decision at levels 1 and 2 are mostly hospitals specializing in ophthalmology, psychiatry, traditional medicine, and rehabilitation. According to 2429/QĐ-BYT decision, laboratories that have not been ranked are related to unmet criteria (*).

Keywords: hospital quality, laboratory quality, 2429/QĐ-BYT decision, 6858/QĐ-BYT decision.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm có vai trò hết sức quan trọng, ngoài việc tham gia vào các quyết định chẩn đoán, sàng lọc, theo dõi điều trị của người bệnh, các chỉ số xét nghiệm còn là các bằng chứng khoa học cho các nghiên cứu liên quan đến sức khỏe. Với sự phát triển mạnh mẽ về kỹ thuật y sinh, các xét nghiệm ngày càng được mở rộng, các yếu tố mới được phát hiện mang lại lợi ích to lớn cho người bệnh. Để giữ vững vai trò của mình, các

phòng xét nghiệm đã không ngừng nỗ lực để đảm bảo chất lượng cho các sản phẩm đầu ra của mình. Theo các quy định, hướng dẫn từ bộ Y tế như: Thông tư số 01/2013/TT-BYT (1), hướng dẫn thực hiện quản lý chất lượng xét nghiệm tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh; Quyết định 6858/QĐ-BYT, ngày 18/11/2016 ban hành bộ tiêu chí chất lượng bệnh viện Việt Nam (2); Quyết định 85/QĐ-BYT, ban hành nội dung kiểm tra, đánh giá chất lượng bệnh viện năm 2021; Quyết định số 316/QĐ-TTg, phê duyệt Đề án Tăng cường năng lực hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm y học giai đoạn 2016-2025 (3), quyết định 2429/QĐ-BYT ngày 12/6/2017 ban hành tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học (4). Dựa trên những văn bản hướng dẫn sở Y tế Hà Nội và đầu ngành xét nghiệm đã tổ chức đào tạo hướng dẫn và đồng thời kiểm tra đánh giá chất lượng các phòng xét nghiệm tại các bệnh viện do sở Y tế Hà Nội quản lý, từ đó phát hiện các tồn tại, hạn chế và cơ hội cải tiến cho các phòng xét nghiệm.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả chất lượng của các phòng xét nghiệm trong các bệnh viện ở Hà Nội dựa theo quyết định 6848/QĐ-BYT từ năm 2021 đến năm 2023 và quyết định 2429/QĐ-BYT năm 2021.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Số liệu kết quả kiểm tra đánh giá chất lượng bệnh viện và khảo sát sự hài lòng người bệnh, nhân viên y tế năm 2021, 2022, 2023 của sở Y tế Hà Nội.

Số liệu kết quả đánh giá chất lượng PNXN (phòng xét nghiệm) Theo quyết định 2429/QĐ-BYT năm 2021

của Sở Y tế Hà Nội.

Báo cáo đầu ngành Xét nghiệm Hà Nội năm 2021, 2022, 2023

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

- Phương pháp đánh giá theo quyết định 6858/QĐ-BYT:

✓ Ba chuyên gia theo 3 đoàn đánh giá chất lượng bệnh viện của sở Y tế: quan sát, kiểm tra số liệu...

✓ Các chuyên gia đánh giá đã được tập huấn, có kinh nghiệm đánh giá nhiều năm và đánh giá theo tiêu chí C8.1, C8.2 trong số 83 tiêu chí.

✓ Các chuyên gia thảo luận nhóm thống nhất ở các đơn vị có mức đánh giá khác với chuyên gia đánh giá trước đó.

- Phương pháp đánh giá theo quyết định 2429/QĐ-BYT: Sở Y tế thành lập một đoàn đánh giá các thành viên là đại diện trung tâm kiểm chuẩn Đại học Y Hà Nội, các chuyên gia các chuyên ngành, sinh hóa, huyết học, vi sinh, Công nghệ thông tin...

2.3. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 3/2024 đến tháng 7/2024

2.4. Địa điểm nghiên cứu: Sở Y tế Hà Nội, bệnh viện Thanh Nhàn

2.5. Vấn đề đạo đức:

Được sự chấp thuận của lãnh đạo sở Y tế Hà Nội

Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích phục vụ cho khoa học

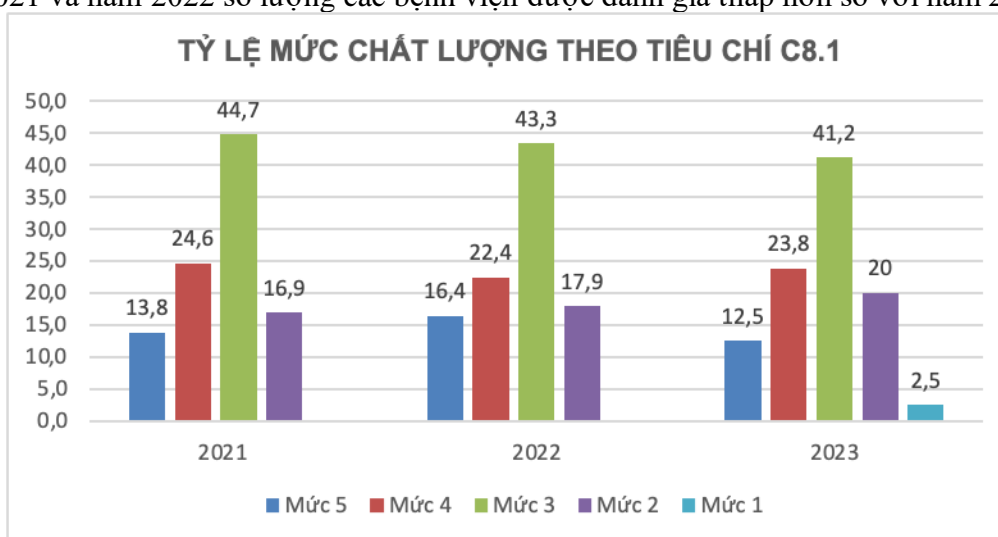
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả đánh giá chất lượng PXN theo quyết định 6858/QĐ-BYT

Bảng 1: Tỷ lệ các bệnh viện được đánh giá từ 2021-2023

Số lượng các bệnh viện	Năm 2021	Năm 2022	Năm 2023
Chung (tổng số có 85 bệnh viện)	76 (89,4%)	67 (78,8%)	80 (94,0%)
Công lập (tổng số có 42 bệnh viện)	41 (97,6%)	40 (95,2%)	42 (100%)

Nhận xét: Năm 2023, sở Y tế đã đánh giá chất lượng cho 80/85 bệnh viện chiếm 94,4%. Năm 2021 và năm 2022 số lượng các bệnh viện được đánh giá thấp hơn so với năm 2023.



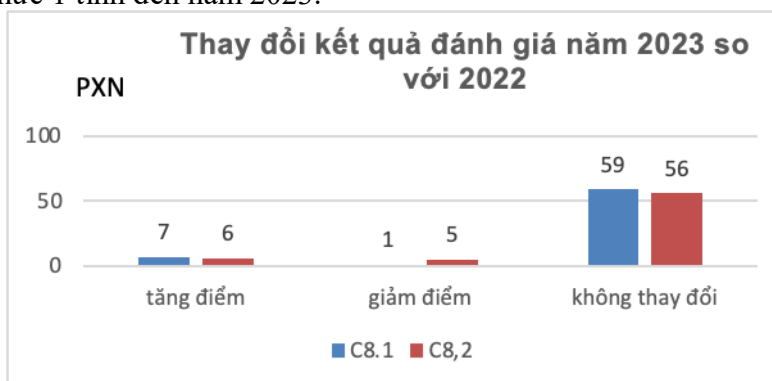
Biểu đồ 1: Tỷ lệ các mức điểm chất lượng theo tiêu chí C8.1

Nhận xét: Năm 2023 có nhiều PXN mức 1 và 2 là những PXN được kiểm tra ngoài các PXN đánh giá năm 2021, 2022, Vẫn còn 18 bệnh viện ở mức 1 và 2 tính đến hết 2023 (22.5%).



Biểu đồ 2: Tỷ lệ các mức điểm chất lượng theo tiêu chí C8.2

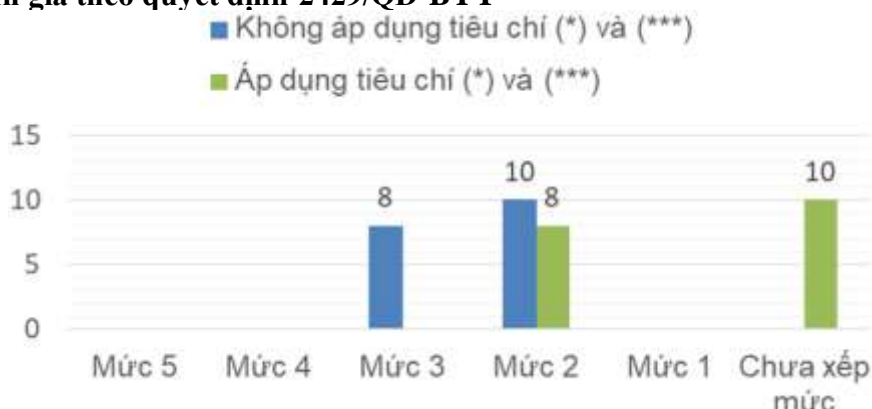
Nhận xét: Tỷ lệ bệnh viện đạt mức 3 là 44% (2021), 45% (2022), 75,5% (2023), còn 2 PXN (2,5%) ở mức 1 tính đến năm 2023.



Biểu đồ 3: Thay đổi điểm chất lượng của các PXN năm 2023 so với năm 2022

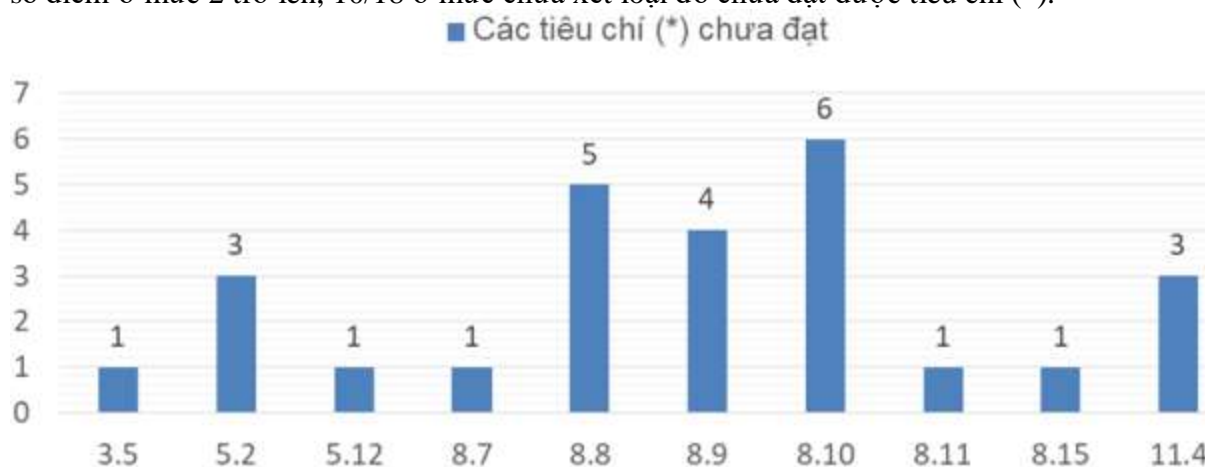
Nhận xét: Xem xét 67 PXN được đánh giá năm 2022 so với năm 2023 các tiêu mục C8.1 chỉ có 1 PXN giảm điểm, ở tiêu mục C8.2 có 5 PXN giảm điểm

3.2. Đánh giá theo quyết định 2429/QĐ-BYT



Biểu đồ 4: Kết quả đánh giá CLXN theo quyết định 2429/QĐ-BYT

Nhận xét: Có 18 PXN được đánh giá theo quyết định 2429/QĐ-BYT, trong đó 18/18 đạt số điểm ở mức 2 trở lên, 10/18 ở mức chưa xét loại do chưa đạt được tiêu chí (*).



Biểu đồ 5: Các tiêu chí * chưa đạt ở các bệnh viện đánh giá theo quyết định 2429/QĐ-BYT

Nhận xét: Phần lớn các bệnh viện chưa đạt tiêu chí (*) ở các tiêu mục 8.8, 8.9, 8.10

IV. BÀN LUẬN

Trong sự phát triển khoa học công nghệ mạnh mẽ, xét nghiệm là lĩnh vực được ứng dụng nhiều thành tựu khoa học kỹ thuật mới cho kết quả sớm và tin cậy. Kết quả xét nghiệm không chỉ giúp các bác sỹ lâm sàng chẩn đoán chính xác để điều trị kịp thời mà còn có thể dự báo những nguy cơ mắc bệnh, theo dõi, sàng lọc, tầm soát bệnh. Nhu cầu xét nghiệm không chỉ dành riêng cho bệnh nhân mà còn dành cho người khỏe mạnh nhằm phát hiện bệnh sớm. Để giữ được sứ mệnh của mình thì xét nghiệm phải đảm bảo chất lượng. Bằng chứng về chất lượng là bằng chứng bắt buộc đối với việc công nhận đạt chuẩn của một phòng xét nghiệm, cũng để khẳng định uy tín của phòng xét nghiệm đối với khách hàng, là cơ sở để cho việc liên thông, công nhận kết quả giữa các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh. Chính phủ, bộ Y tế đã ban hành nhiều văn bản hướng dẫn đánh giá chất lượng cho bệnh viện nói chung trong đó có phòng xét nghiệm. Dựa vào các văn bản này các PXN có thể tự đánh giá và xếp

mức cho mình. Hàng năm sở Y tế Hà Nội đều thành lập các đoàn phúc tra để đánh giá lại chất lượng bệnh viện và PXN nằm trong các bệnh viện thuộc sở Y tế quản lý về mặt chuyên môn, hoạt động. Năm 2021, 2022 việc kiểm tra trong thời kỳ chống dịch COVID-19 nên số bệnh viện được đánh giá ít hơn so với năm 2023 (bảng 1).

Theo quyết định số 6858/QĐ-BYT ban hành 83 tiêu chí đánh giá chất lượng bệnh viện thì PXN có 2 tiêu chí là C8.1 và C8.2. Ở mục C8.1: Bảo đảm năng lực thực hiện các xét nghiệm huyết học, hóa sinh, vi sinh và giải phẫu bệnh gồm 25 tiêu mục (2). Đánh giá ở tiêu mục này phần lớn các PXN đạt mức 3 với các tỷ lệ trên 40%. Phần lớn các bệnh viện ở mức 1,2 là các bệnh viện chuyên khoa: chuyên khoa mắt, tâm thần, y học cổ truyền... do đặc thù chuyên khoa số lượng xét nghiệm ít nên bệnh viện không đầu tư trang thiết bị hoặc để trang thiết bị hỏng kéo dài nhưng không được sửa chữa. Có mười bệnh viện ở mức 5 là bệnh viện Xanh pôn, Thanh Nhân, Phụ Sản Hà Nội, Ung Bướu Hà

Nội, bệnh viện Tim (cơ sở 1,2), Vinmec, Tâm Anh, bệnh viện Medlatec, Việt Pháp. Đây là những bệnh viện được đầu tư trang thiết bị hiện đại có nhân lực trình độ tiến sĩ đứng chuyên ngành và có công trình nghiên cứu được công bố. Kết quả đánh giá ở tiêu chí C8.1 ở năm 2023 so với 2022 có bảy bệnh viện tăng điểm và một bệnh viện giảm điểm. Trong số các bệnh viện tăng điểm có năm bệnh viện tăng từ mức 3 lên mức 4 (bệnh viện Đông Đô, Đa khoa Đống Đa, Bệnh viện huyện Phúc Thọ, bệnh viện 16A Hà Đông, bệnh viện Nam học hiếm Hà Nội) do đã có bộ phận giải phẫu bệnh chủ động trong việc đọc kết quả giải phẫu bệnh và có nhân lực phụ trách PXN có trình độ sau đại học. Để đạt mức cao ở tiêu mục C8.1, liên quan đến đầu tư cơ sở hạ tầng, trang thiết bị và nguồn nhân lực, PXN cần có sự ủng hộ, đồng hành rất lớn từ ban lãnh đạo bệnh viện. Các tiêu chí khó đạt được mức 5 là nhân sự có trình độ tiến sĩ, có thực hiện nghiên cứu và công bố. Đây là vấn đề khó khăn với các PXN vừa và nhỏ đặc biệt là khối tư nhân, bệnh viện từ mức 5 xuống mức 4 cũng do không đạt tiêu chí này ở thời điểm đánh giá.

Đánh giá PXN theo tiêu chí C8.2: Thực hiện quản lý chất lượng các xét nghiệm gồm 22 tiêu mục liên quan đến công tác nội kiểm, ngoại kiểm, hiệu chuẩn, đào tạo liên tục... Ở tiêu chí này mức 3 vẫn chiếm đa số, nhiều PXN đã đạt ISO nhưng vẫn chưa lên mức 4 do trong tiêu chí yêu cầu đánh giá chất lượng theo quyết định 2429/QĐ-BYT chưa đạt mức 4. Tồn tại lớn nhất để mười tám PXN vẫn chưa lên được mức 3 thậm chí có 2 PXN vẫn ở mức 1 đó là thực hiện nội kiểm, ngoại kiểm, hiệu chuẩn... Các PXN chưa tuân thủ nội kiểm ít nhất hai mức trước khi chạy mẫu. Với những mẫu số lượng không nhiều, các PXN lựa chọn chạy nội kiểm mỗi tuần một,

hai lần (xét nghiệm miễn dịch) hoặc mỗi ngày chỉ chạy một mức (xét nghiệm đông máu, miễn dịch) điều này dẫn đến kết quả xét nghiệm không đảm bảo. Một số PXN khó khăn trong công tác gửi ngoại kiểm khi số lượng, danh mục xét nghiệm ít và chi phí ngoại kiểm khá cao, vấn đề này sẽ được cải thiện nếu cơ quan quản lý có quy định về phòng xét nghiệm tham chiếu và so sánh liên phòng. Đôi khi các PXN chưa xem xét khi kết quả ngoại kiểm không đạt để tìm nguyên nhân gốc rễ. Vấn đề hiệu chuẩn cũng là những tồn tại của một số PXN khi chưa biết cách lựa chọn đơn vị hiệu chuẩn có năng lực, chỉ hiệu chuẩn nhiệt kế, ẩm kế mà chưa hiệu chuẩn các thiết bị đo lường khác hoặc chỉ hiệu chuẩn mà chưa hiệu chỉnh khi thiết bị đo không đạt chỉ số kỹ thuật. Đào tạo liên tục cũng là những khó khăn thách thức đối với các bệnh viện huyện ở xa trung tâm và các bệnh viện tư nhân nhỏ. So với năm 2022 năm 2023 có sáu PXN tăng điểm ở tiêu chí C8.2 là các bệnh viện Thanh Oai, Thanh Trì, Phú Xuyên, YHCT Hà Nội, Văn Đình. Sự tăng điểm ở các bệnh viện cho thấy những nỗ lực cải tiến chất lượng PXN của các bệnh viện tuyến huyện. Bên cạnh đó năm bệnh viện giảm điểm chủ yếu là các bệnh viện chuyên khoa đặc thù như mắt, phục hồi chức năng... có một số nguyên nhân khách quan như cung cấp hóa chất chậm do đầu thầu, thiếu nhân lực, kinh phí hiệu chuẩn.

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng của một phòng xét nghiệm mà các cơ sở y tế cần xem xét để cải thiện. Để có cơ sở đánh giá chi tiết các yếu tố liên quan đến chất lượng PXN, ngày 12/6/2017 bộ Y tế đã ban hành quyết định 2429/QĐ-BYT về tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học, tạo cơ sở để liên thông kết quả

xét nghiệm giữa các bệnh viện. Nội dung tiêu chí đánh giá gồm 12 chương, 169 tiêu chí và các tiêu mục kèm theo gồm các tiêu chí về quản lý và kỹ thuật là các yêu cầu thiết yếu của hệ thống quản lý chất lượng dựa vào các yêu cầu này cán bộ, nhân viên PXN cũng có thể lập kế hoạch và tiến hành các hoạt động cải tiến liên tục chất lượng PXN. Năm 2021 sở Y tế Hà Nội đã thành lập đoàn đánh giá chất lượng PXN ở 18 bệnh viện công lập gồm có 9 BV chuyên khoa và 9 BV đa khoa hạng II, kết quả cho thấy có 18/18 PXN đều có điểm trên 40% và đạt từ mức 2 trở lên tuy nhiên vẫn còn 10 bệnh viện chưa thực hiện được tiêu chí (*) nên theo đúng quy định là ở mức chưa xếp hạng. Các tiêu chí (*) mà các PXN mắc là tiêu chí 5.12, PXN có thực hiện bảo trì, bảo dưỡng trang thiết bị theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Có 3 PXN chưa đạt tiêu chí này, khi các thiết bị PXN đã sử dụng nhiều năm, nhà sản xuất không có cơ sở bảo hành bảo dưỡng tại Việt Nam. Có năm PXN chưa đạt tiêu chí 8.8, thực hiện nội kiểm chứng âm, chứng dương đối với các xét nghiệm định tính... Nhìn chung các vấn đề về nội kiểm test nhanh, theo dõi các chỉ số chất

lượng thường xuyên là vấn đề còn hạn chế ở các PXN.

V. KẾT LUẬN

- Kết quả đánh giá chất lượng PXN theo quyết định 6858/QĐ-BYT còn 18/80 PXN ở mức 1,2 ở tiêu chí C8.1, C8.2, chủ yếu là các bệnh viện chuyên khoa nhỏ như nhóm bệnh viện Mắt, Phục hồi chức năng, Tâm thần, Y học cổ truyền.

- Kết quả đánh giá chất lượng xét nghiệm theo quyết định 2429/QĐ-BYT còn 10/18 PXN ở mức chưa xếp mức, nguyên nhân chủ yếu do chưa đạt tiêu chí (*).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2013), thông tư 01/TT-BYT, hướng dẫn thực hiện quản lý chất lượng xét nghiệm tại cơ sở khám bệnh, chữa bệnh.
2. **Bộ Y tế** (2016), quyết định 6858/QĐ-BYT, ban hành bộ tiêu chí chất lượng bệnh Việt Nam phiên bản 2.0.
3. **Thủ tướng chính phủ** (2016), quyết định 316/QĐ-TTg, phê duyệt Đề án Tăng cường năng lực hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm y học giai đoạn 2016-2025.
4. **Bộ Y tế** (2017), Quyết định 2429/QĐ-BYT, tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học

TÌNH HÌNH KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG XÉT NGHIỆM DỰA TRÊN KẾT QUẢ PHÂN TÍCH DỮ LIỆU CHƯƠNG TRÌNH NGOẠI KIỂM TRA SINH HÓA NĂM 2023

**Võ Ngọc Nguyên¹, Lê Thị Thùy Như¹, Nguyễn Đàm Châu Bảo¹,
Trần Thanh Hà Vy, Nguyễn Thị Trúc Linh¹, Bùi Trắc Ngọc Hân¹,
Đinh Thị Khánh Như¹, Trần Tú Ái¹, Lê Trường Thịnh¹, Liên Thị Lâm Oanh¹**

TÓM TẮT.

Ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm là công cụ quan trọng để kiểm tra chất lượng xét nghiệm. Trong giai đoạn từ năm 2007 đến năm 2024, số lượng phòng xét nghiệm (PXN) tham gia ngoại kiểm tra do Trung tâm Kiểm chuẩn Xét nghiệm TP. HCM triển khai đã tăng nhanh từ 50 PXN (năm 2007) đến 3.450 PXN (năm 2024), trong đó chương trình ngoại kiểm tra (CT NKT) Sinh hóa là 50 PXN (2007) tăng lên 752 PXN (năm 2024). Tiến hành nghiên cứu về khảo sát và đánh giá tỉ lệ % z-score vượt ± 3 của CT NKT Sinh hóa năm 2023 nhằm đánh giá chất lượng xét nghiệm Sinh hóa của các cơ sở y tế tham gia ngoại kiểm tra với Trung tâm Kiểm chuẩn Xét nghiệm TP. HCM.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ % z-score vượt ± 3 của các PXN giảm từ 18,6% (2007) còn 6,5% (2023). Các PXN tại thành phố Hồ Chí Minh (TP. HCM) kiểm soát sai số tốt hơn các PXN khu vực đồng bằng sông cừ Long (ĐBSCL). Tại TP.HCM, các PXN thuộc tuyến tỉnh/thành phố (tỉnh/TP) kiểm soát sai số tốt nhất

trong các phân tuyến. Ngược lại, các PXN tuyến quận/huyện và phòng khám đa khoa/phòng xét nghiệm (PKĐK/PXN) thực hiện ngoại kiểm tra chưa tốt. Ở khu vực ĐBSCL, bệnh viện chuyên khoa thuộc tỉnh/TP, các PXN thuộc tuyến quận/huyện và PKĐK/PXN có tỉ lệ sai số cao nhất. Nhóm PXN tham gia từ 10 năm trở lên có tỉ lệ sai số 2,0%, thấp hơn nhiều so với nhóm tham gia từ 1 đến 5 năm (4,9%).

Từ khoá: ngoại kiểm, phòng xét nghiệm, z-score

Từ viết tắt: Đồng bằng Sông Cừ Long: ĐBSCL, thành phố Hồ Chí Minh: TP. HCM, phòng khám đa khoa: PKĐK, phòng xét nghiệm: PXN, chương trình ngoại kiểm tra: CT NKT

SUMMARY

SITUATION OF TEST QUALITY CONTROL BASE ON ANALYSIS OF BIOCHEMICAL EXTERNAL QUALITY ASSURANCE DATA IN 2023

External quality assurance (EQA) is an important tool to control quality test. In the period from 2007 to 2024, the number of laboratories participating in EQA by Center for standardization and quality control in medical laboratory of Ho Chi Minh city has rapidly increased from 50 participants (2007) to 3,450 participants (2024), especially, the program of EQA of Biochemistry is 50 laboratories (2007) increasing to 752 laboratories (2024). Researching on surveying and evaluating the

¹Trung tâm Kiểm chuẩn Xét nghiệm Thành phố Hồ Chí Minh (TTKCCXN TP.HCM)

Chịu trách nhiệm chính: Võ Ngọc Nguyên

Email: vnnguyen.esqlhcm@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

percentage of z-score exceeding ± 3 of 681 medical facilities participating in the Biochemical EQA Program in 2023, to evaluate the quality of Biochemical tests of medical facilities participating in EQA with Center for standardization and quality control in medical laboratory of Ho Chi Minh city

Research results show that the percentage of z-score exceeding ± 3 in laboratories decreased from 18.6% (2007) to 6.5%(2023). Laboratories in Ho Chi Minh City (HCMC) control errors better than laboratories in the Mekong. In Ho Chi Minh City, laboratories at the provincial/city/central level (province/city/central level) have the best error control within the lines. In contrast, district-level laboratories and polyclinics/laboratories perform EQA poorly. In the Mekong Delta region, specialized hospitals in the province/city, laboratories at the district/district - level and clinics/laboratories have a highest error rate. The laboratory group participating for 10 years or more had an error rate of 2.0%, much lower than the group participating from 1 to 5 years (4.9%).

Keywords: EQA, laboratory, z-score

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm được sử dụng rộng rãi như một công cụ để giám sát chất lượng PNX. Ngoại kiểm tra chất lượng đánh giá hiệu suất phân tích của một PNX so với các PNX cùng nhóm (phương pháp hoặc thiết bị), các tiêu chuẩn tham chiếu và/ hoặc các PNX tham chiếu. Ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm còn là tiền đề đặc biệt quan trọng, hướng tới việc liên thông và công nhận kết quả xét nghiệm lẫn nhau giữa các cơ sở khám chữa bệnh, tiết kiệm thời gian và chi phí của người bệnh, đồng thời góp phần nâng cao hiệu quả điều trị [2]. Dữ liệu thu thập được từ các kết quả

ngoại kiểm tra thông qua đơn vị triển khai ngoại kiểm được công nhận bởi quốc gia sẽ giúp Nhà nước thực hiện vai trò quản lý, điều hành, hoạch định. Thông qua hoạt động ngoại kiểm tra, cơ quan kiểm chuẩn nắm được thực trạng, tình hình thực hiện xét nghiệm của các PNX và kiểm soát được PNX tham gia có kết quả chưa đạt, từ đó hoạch định, chiến lược lâu dài trong việc giám sát chất lượng xét nghiệm, có những chính sách điều phối, hỗ trợ kịp thời cho các PNX từng khu vực và toàn quốc gia [3], [4].

Từ các vấn đề nêu trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu để đánh giá chất lượng xét nghiệm Sinh hóa thông qua kết quả ngoại kiểm tra năm 2023 của các cơ sở y tế tham gia ngoại kiểm với Trung tâm Kiểm chuẩn Xét nghiệm TP. HCM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

681 bệnh viện, PKĐK, PNX có tham gia CT NKT chất lượng xét nghiệm Sinh hóa với Trung tâm Kiểm chuẩn Xét nghiệm TP.HCM năm 2023, tham gia từ tháng 1/2023 đến tháng 12/2023 tương ứng với 12 đợt mẫu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp: hồi cứu, cắt ngang mô tả.
- Thiết kế nghiên cứu: triển khai ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm sinh hóa thường quy cho 681 bệnh viện, PKĐK, PNX trên cả nước với 201 loại thiết bị, thực hiện từ tháng 1 đến tháng 12 năm 2023.

- + Đánh giá kết quả thực hiện từ tháng 1 đến tháng 12 năm 2023 (tương ứng với 12 đợt mẫu);

- + Chia nhóm PNX theo phân tuyến (tuyến tỉnh/TP, quận/huyện, bệnh viện tư nhân và PKĐK/PNX) và theo khu vực (TP. HCM và ĐBSCL);

+ Chia nhóm PXN theo thời gian tham gia ngoại kiểm: ≤ 5 năm, 6-9 năm và ≥ 10 năm.

- Phương pháp thu thập số liệu:

+ Tỷ lệ sai số cho kết quả ngoại kiểm Sinh hóa được đánh giá và được theo dõi liên tục từ năm triển khai đầu tiên (năm 2007) đến nay (năm 2023) thông qua chỉ số z-score: chỉ số độ lệch chuẩn được tính cho từng xét nghiệm riêng biệt giúp đánh giá độ

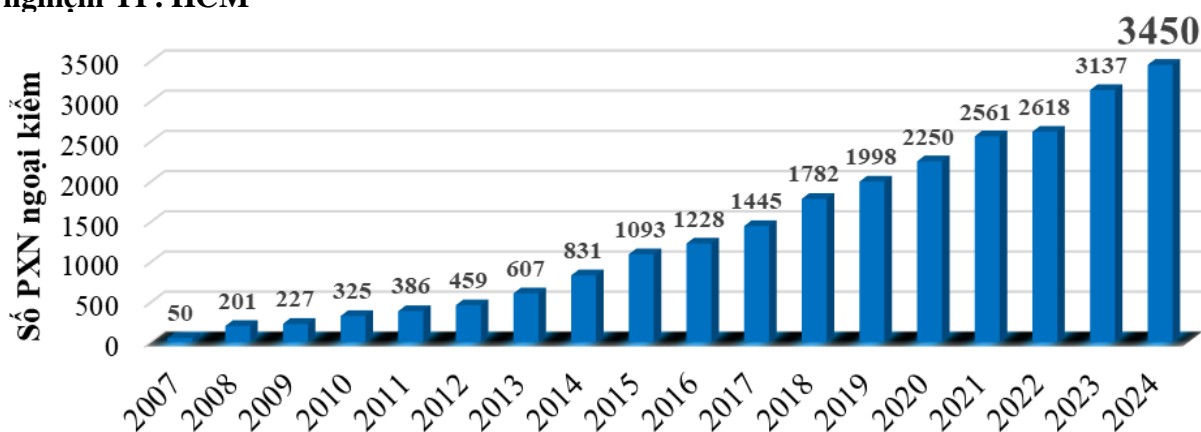
chênh của xét nghiệm so với trị số ấn định của nhóm tương đương cùng tham gia ngoại kiểm tra. (Đánh giá: $|z\text{-score}| < 2$: kết quả chấp nhận; $2 \leq |z\text{-score}| < 3$: kết quả cảnh báo, cần chú ý theo dõi; $|z\text{-score}| \geq 3$: kết quả không chấp nhận) [3].

- Thu thập các giá trị z-score vượt ± 3 theo các thí nghiệm đã thiết kế.

- Tính toán số liệu bằng phần mềm Excel 2010.

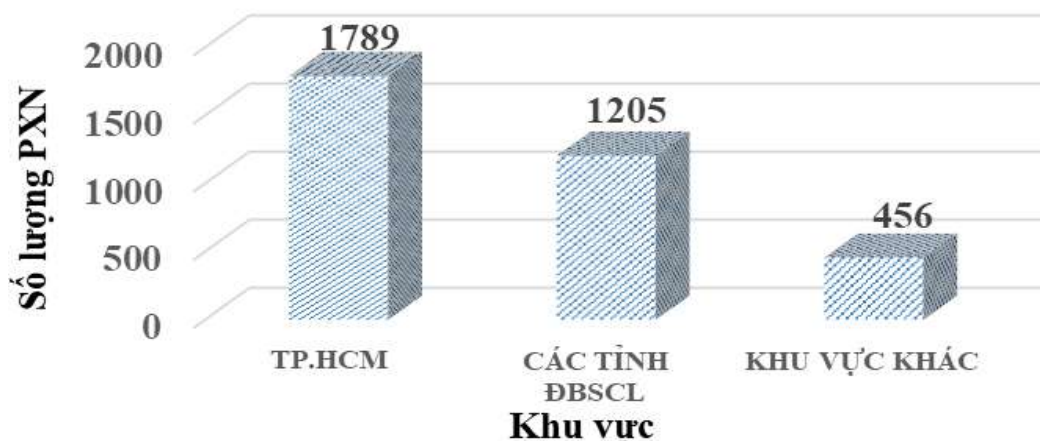
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Số lượng phòng xét nghiệm tham gia ngoại kiểm với Trung tâm Kiểm chuẩn Xét nghiệm TP. HCM



Hình 1. Số lượng phòng xét nghiệm ngoại kiểm qua các năm

Số liệu từ hình 1 cho thấy sự gia tăng số lượng PXN tham gia ngoại kiểm từ 50 PXN (năm 2007) tăng đến 3.450 PXN (năm 2024).



Hình 2. Số lượng PXN ngoại kiểm theo phân tuyến

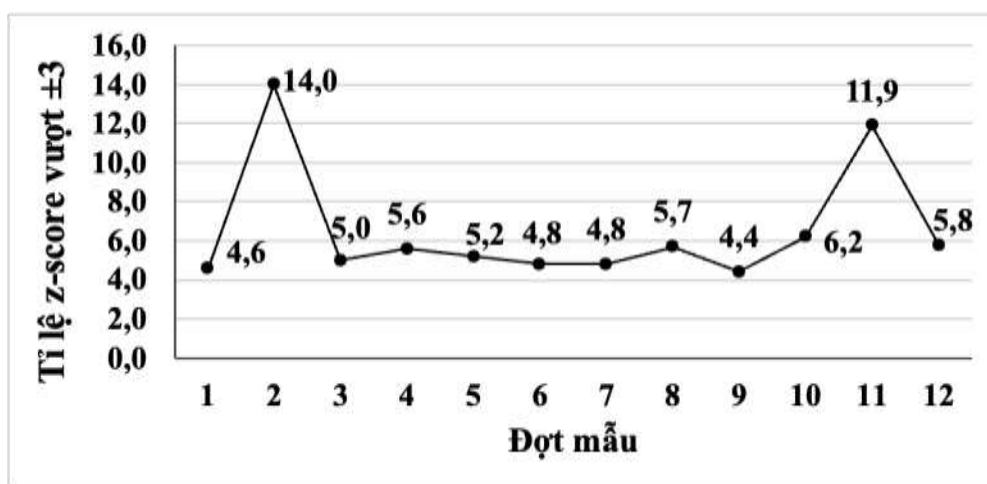
Nghiên cứu cho thấy số lượng PXN tham gia ngoại kiểm tra theo khu vực và phân tuyến từ trung ương đến quận/huyện và các PKĐK/PXN tư nhân (bảng 1). Trong đó, số lượng PXN tại TP.HCM là 1.789, tại các tỉnh ĐBSCL là 1.205 và khu vực khác gồm miền Bắc, Trung, Tây Nguyên và Đông Nam Bộ là 456.

3.2. Tình hình thực hiện ngoại kiểm chương trình Sinh hóa

CT NKT Sinh hóa được triển khai với 56 xét nghiệm thường quy. Số lượng đơn vị tham gia ngoại kiểm tăng dần qua từng năm,

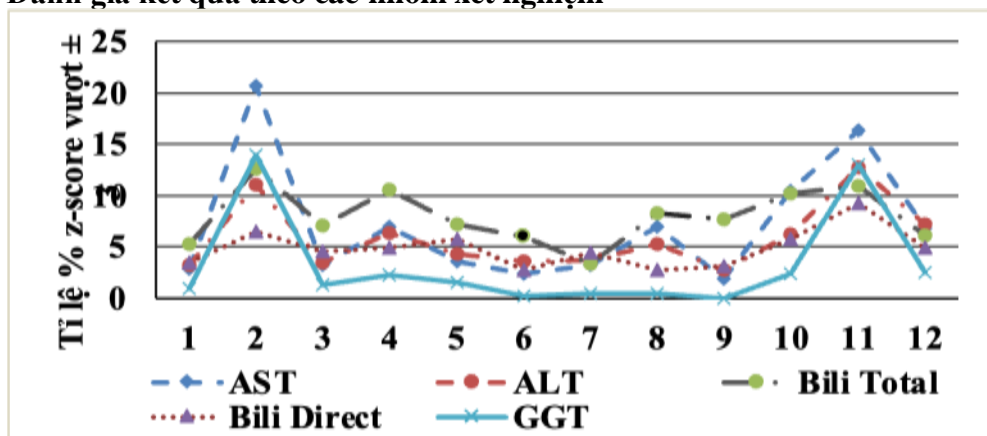
từ 50 PXN ở năm đầu tiên, đến nay đã đạt mốc 752 PXN. Trong chu kỳ 2023, Trung tâm đã triển khai được 123.304 lượt kiểm chuẩn (số lượt xét nghiệm triển khai cho PXN qua các đợt mẫu) cho 681 PXN với hơn 201 loại thiết bị. Kết quả thống kê, xử lý và phân tích dữ liệu cụ thể như sau:

Hình 2 thể hiện sự biến thiên tỉ lệ % z-score vượt ± 3 qua 12 đợt mẫu. Theo đó, tỉ lệ % z-score vượt ± 3 cao nhất được ghi nhận ở đợt mẫu 2 (14,0%) và kế tiếp là đợt mẫu 11 với tỉ lệ là 11,9%, các đợt mẫu còn lại tương đối ổn định (dao động từ 4,4% đến 6,2%).



Hình 3. Tỉ lệ % z-score vượt ± 3 qua từng mẫu

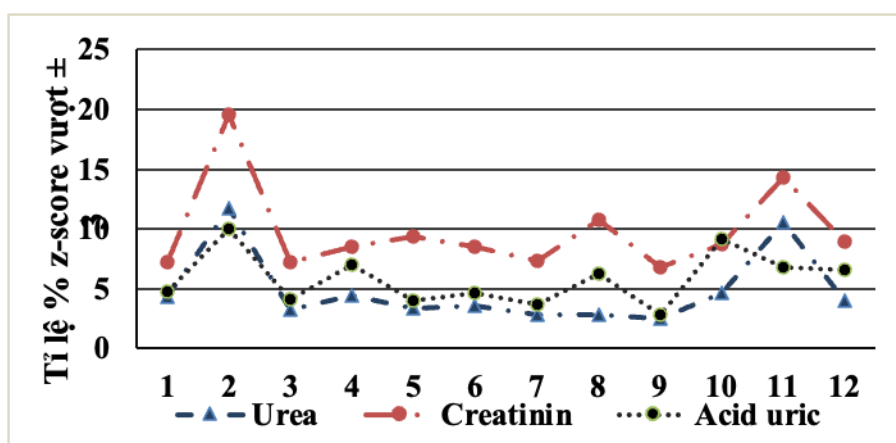
3.3. Đánh giá kết quả theo các nhóm xét nghiệm



Hình 3. Tỉ lệ % z-score vượt ± 3 qua từng đợt mẫu của các xét nghiệm nhóm chuyển hóa chức năng gan

Đánh giá kết quả ngoại kiểm của nhóm chuyển hóa chức năng gan, ở đợt mẫu 2 và 11, tỉ lệ % z-score vượt ± 3 cao bất thường ghi nhận ở tất cả các xét nghiệm. Khi đánh giá trung bình tỉ lệ % z-score vượt ± 3 qua các đợt mẫu, xét nghiệm GGT có tỉ lệ thấp nhất trong nhóm (3,3%), ngược lại xét nghiệm Bilirubin Total có tỉ lệ cao nhất

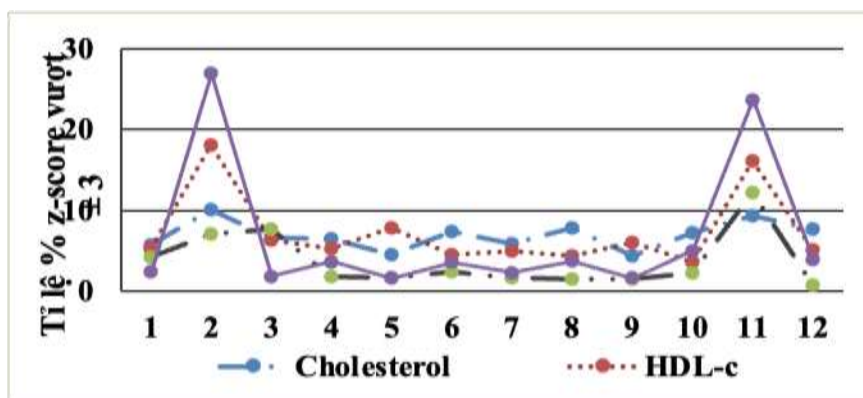
(8,0%) (hình 3). Hoá chất/thuốc thử của xét nghiệm này thường bị thay đổi hoạt tính và giảm chất lượng do bảo quản ở nơi có ánh sáng trực tiếp, quá trình bảo quản không đúng nhiệt độ, quá thời gian sử dụng theo khuyến cáo sau khi mở nắp của từng nhà sản xuất.



Hình 4. Tỉ lệ % z-score vượt ± 3 qua từng đợt mẫu của các xét nghiệm nhóm chuyển hóa chức năng thận

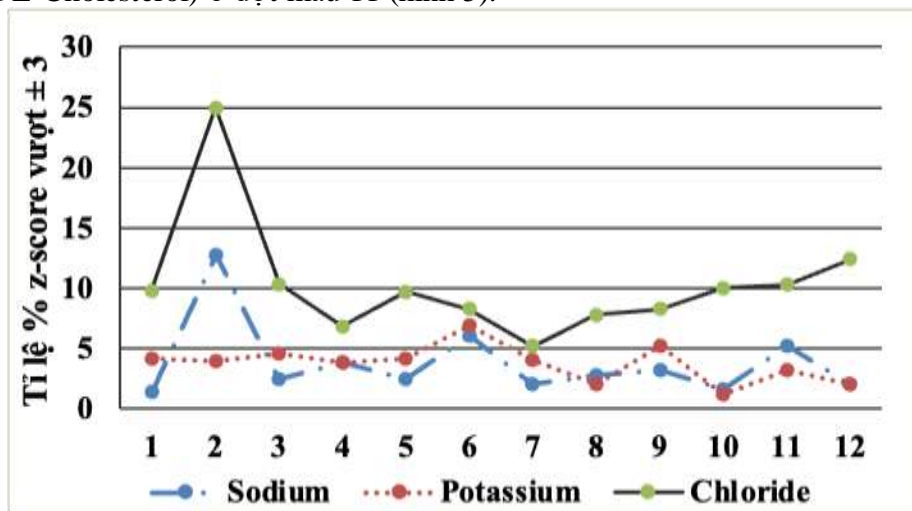
Đối với nhóm chuyển hóa chức năng thận, trung bình tỉ lệ % z-score vượt ± 3 qua 12 đợt mẫu của xét nghiệm Urea thấp nhất (4,8%), cao nhất là xét nghiệm Creatinin với 9,8% (hình 4). Hoá chất/thuốc thử của xét nghiệm Creatinine thường bị thay đổi hoạt

tính và giảm chất lượng do quá trình bảo quản. Các PXN nên lưu ý thời gian sử dụng hoá chất sau khi mở nắp và xem xét hiệu chuẩn thiết bị theo khuyến cáo của nhà sản xuất.



Hình 5. Tỉ lệ % z-score vượt ± 3 qua từng đợt mẫu của các xét nghiệm nhóm chuyển hóa lipid

Các xét nghiệm nhóm chuyển hóa lipid được thực hiện tương đối ổn định qua hầu hết các đợt mẫu ngoại trừ đợt mẫu 2 và 11 có tỉ lệ % z-score vượt ± 3 cao bất thường, cụ thể là 26,9% (Triglyceride) và 18,1% (HDL-Cholesterol) ở đợt mẫu 2, gần 25,0% (Triglyceride) và hơn 15,0% (HDL-Cholesterol) ở đợt mẫu 11 (hình 5).

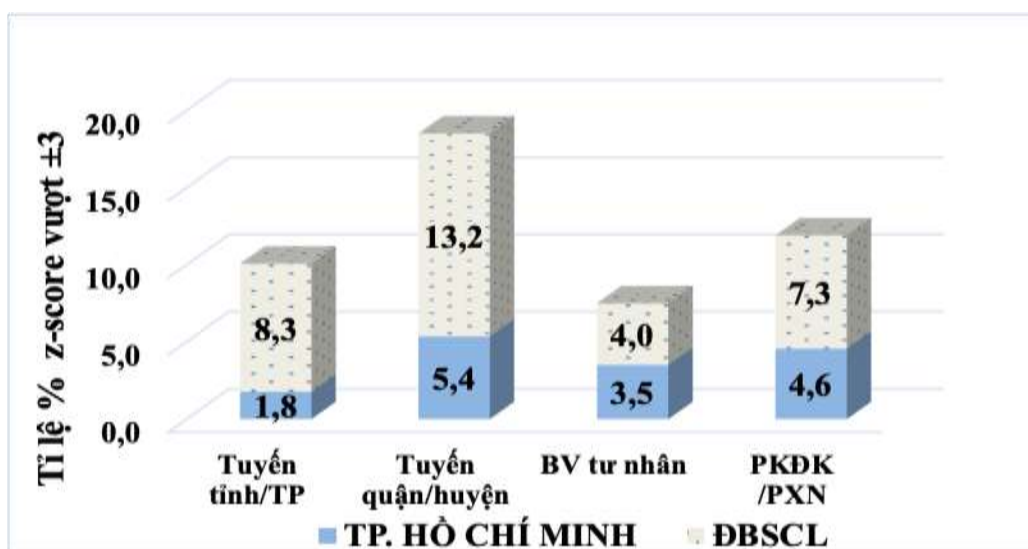


Hình 6. Tỉ lệ % z-score vượt ± 3 qua từng đợt mẫu của các xét nghiệm nhóm điện giải

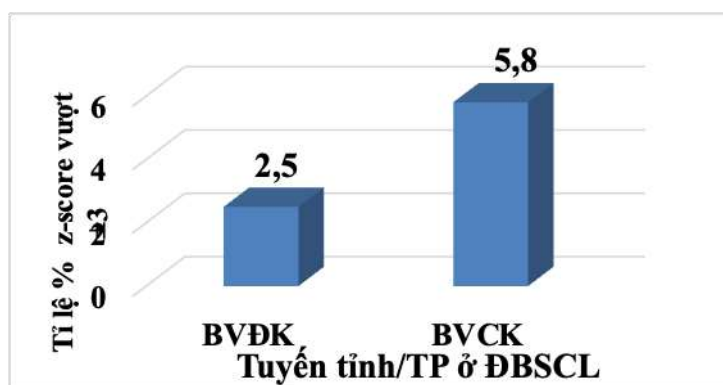
Trong nhóm xét nghiệm điện giải, Sodium và Potassium duy trì ổn định ở mức sai số thấp, trong khi Chloride có tỉ lệ sai số cao nhất đặc biệt ở đợt mẫu 2 (25,0%) và có sự biến động đáng kể trong suốt các đợt mẫu còn lại (hình 6), nguyên nhân có thể là do phương pháp đo lường Chloride có độ nhạy

và độ chính xác kém hơn phương pháp đo Potassium và Sodium; ngoài ra xét nghiệm này còn bị ảnh hưởng bởi pH, các ion và các yếu tố chuyển hóa khác trong mẫu.

3.4. Chất lượng xét nghiệm giữa các nhóm phòng xét nghiệm theo phân tuyến



Hình 7. Tỉ lệ % z-score vượt ± 3 theo phân tuyến

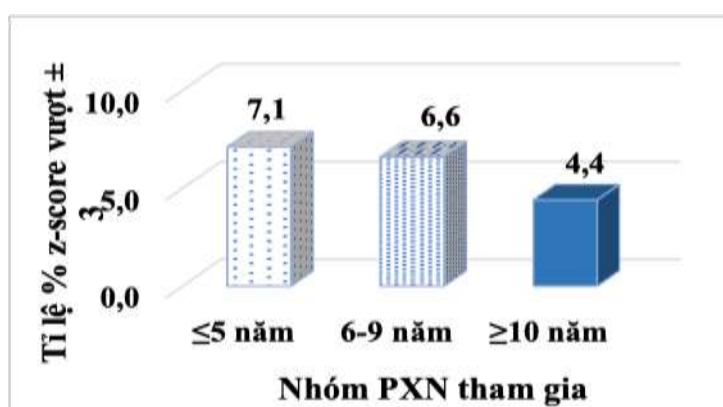


Hình 8. Tỷ lệ % z-score vượt ±3 theo tuyến tỉnh

Hình 7 cho thấy tỉ lệ % z-score vượt ±3 của các PXN ở TP. HCM đều thấp hơn các PXN ở khu vực ĐBSCL khi so sánh theo từng cặp phân tuyến PXN. Ở TP. HCM, các bệnh viện tuyến quận/huyện có tỉ lệ % z-score vượt ±3 cao nhất (5,4%), kế tiếp là các PKĐK/PXN (4,6%) và bệnh viện tư nhân (3,5%) trong khi các bệnh viện tuyến tỉnh/TP có tỉ lệ thấp nhất (1,8%). Các nhóm phân tuyến ở khu vực ĐBSCL cũng ghi nhận được xu hướng biến thiên tương tự ở TP. HCM, cụ thể tỉ lệ % z-score vượt ±3 cao nhất ở tuyến quận/huyện (13,2%), bệnh viện tư nhân thực hiện tốt hơn PKĐK/PXN với tỉ lệ % z-score vượt ±3 lần lượt là 7,3% và 4,0%. Tuy nhiên, các bệnh viện tuyến tỉnh/TP (ĐBSCL) có tỉ lệ % z-score vượt ±3 khá cao (8,3%), cao hơn bệnh viện tư nhân và PKĐK/PXN.

Nghiên cứu đánh giá chi tiết thêm các bệnh viện trong tuyến tỉnh/TP ở ĐBSCL cho thấy các bệnh viện chuyên khoa (BVCK) có tỉ lệ % z-score vượt ±3 cao hơn gấp đôi (5,8%) so với các bệnh viện đa khoa (BVĐK) (2,5%) (hình 8).

Nghiên cứu cho thấy các PXN tham gia ngoại kiểm tra Sinh hóa càng lâu thì kết quả thực hiện càng tốt. Bằng chứng là tỉ lệ % z-score vượt ±3 thấp nhất ghi nhận ở các PXN tham gia từ 10 năm trở lên, trong khi tỉ lệ cao nhất ghi nhận ở các PXN tham gia dưới 5 năm (hình 9). Sự khác biệt này có thể do các PXN tham gia ngoại kiểm càng nhiều năm càng có nhiều kinh nghiệm nên khả năng kiểm soát sai số tốt hơn và có hành động khắc phục, phòng ngừa hiệu quả.



Hình 9. Tỷ lệ % z-score vượt ±3 của các nhóm PXN tham gia theo thời gian

IV. BÀN LUẬN

Tính đến nay, Trung tâm Kiểm chuẩn Xét nghiệm TP.HCM đã mở rộng triển khai thêm nhiều CT NKT, từ thường quy đến chuyên sâu nhằm đáp ứng nhu cầu thực tế của PXN. Số lượng PXN tham gia ngoại kiểm tăng dần qua từng năm, từ 50 PXN ngoại kiểm (năm 2007) đến 3.450 PXN ngoại kiểm (năm 2024) và lan rộng ra 43 tỉnh/thành phố trên cả nước. Sự gia tăng này cho thấy công tác quản lý chất lượng xét nghiệm ngày càng nhận được nhiều sự quan tâm từ các cơ sở y tế. Bên cạnh đó, Trung tâm cũng nhận được sự tin tưởng của các PXN khu vực khác (miền Bắc, Trung, Tây Nguyên và Đông Nam Bộ), với ngày càng nhiều cơ sở y tế tham gia đạt 455 PXN.

Qua quá trình thực hiện ngoại kiểm tra, tình hình kiểm soát sai số của các PXN tham gia chương trình Sinh hóa đã có nhiều cải thiện. Cụ thể, tỉ lệ z-score vượt ± 3 giảm từ 18,6% ở năm đầu tiên còn 6,5% (năm 2023). Năm 2023, các PXN thực hiện tương đối ổn định ở hầu hết các đợt mẫu. Riêng đợt mẫu 2 và 11, tỉ lệ % z-score vượt ± 3 cao, gần gấp đôi so với các đợt mẫu khác. Điều này có thể do hai đợt mẫu này được thiết kế với nồng độ rất thấp ở hầu hết các xét nghiệm. Thông thường, mỗi chu kỳ ngoại kiểm tra sẽ có một vài đợt mẫu có nồng độ bất thường ở các xét nghiệm. Mẫu ngoại kiểm tra với nồng độ thấp hoặc cao bất thường giúp đánh giá hiệu suất của phương pháp xét nghiệm trong toàn bộ phạm vi nồng độ, bao gồm cả những mức nồng độ ít gặp trong thực tế. Tuy nhiên, ngưỡng phát hiện của một số thiết bị phân

tích khác nhau nên có thể không phát hiện được một số nồng độ rất thấp. Để hạn chế sai số có thể xảy ra, PXN cần liên hệ với nhà sản xuất để xác nhận lại ngưỡng phát hiện, đồng thời kết hợp với việc hiệu chuẩn thiết bị định kỳ và thực hiện nội kiểm ở nhiều mức nồng độ để phát hiện sai số và có hành động khắc phục kịp thời. Các thông số liên quan đến enzym như AST, ALT, GGT, ... và các thông số có hóa chất dễ bị biến tính như Creatinin, Bilirubin, ... PXN cần lưu ý đến việc đánh giá chất lượng hóa chất xét nghiệm. Đối với các xét nghiệm điện giải như Sodium, Potassium, Chloride, phòng xét nghiệm cần phải xem xét bảo trì, bảo dưỡng điện cực định kỳ và nguồn nước (tránh sử dụng nước có lẫn chất điện giải, điều này có thể làm sai lệch kết quả).

Tỉ lệ % z-score vượt ± 3 của các PXN ở TP. Hồ Chí Minh thấp hơn các PXN khu vực ĐBSCL khi so sánh từng cặp phân tuyến PXN. Điều này có thể do sự quan tâm đầu tư nhiều về kinh phí, cơ sở vật chất, trang thiết bị hiện đại, nhân sự được đào tạo/ tập huấn, ... vì vậy kiểm soát sai số tốt và có biện pháp phòng ngừa, khắc phục kịp thời, hiệu quả khi có sai số xảy ra. Khi phân tích trong cùng khu vực ĐBSCL, các bệnh viện chuyên khoa tuyến tỉnh/TP có tỉ lệ sai số cao hơn các bệnh viện đa khoa. Các PXN thuộc tuyến quận/huyện và PKĐK/PXN có tỉ lệ % z-score vượt ± 3 cao (13,2% và 7,3%). Điều này có thể do các PXN này chưa thật sự quan tâm, đầu tư nhiều cho lĩnh vực xét nghiệm dẫn đến kiểm soát sai số chưa tốt. Tuyến bệnh viện quận/huyện ở cả hai khu vực có tỉ

lệ % z-score vượt ± 3 tương đối cao do một số nguyên nhân sau: số lượng mẫu thực hiện ít nên sử dụng hóa chất/thuốc thử trong thời gian dài làm hóa chất/thuốc thử biến tính, giảm chất lượng dẫn đến sai lệch kết quả; chưa được đầu tư nhiều về kinh phí, cơ sở vật chất, trang thiết bị,... Bên cạnh đó, nhân viên chưa được đào tạo nhiều về kiến thức quản lý chất lượng, có thể vì vậy việc kiểm soát sai số chưa được triển khai hiệu quả [2], [3].

V. KẾT LUẬN

Trong chu kỳ 2023, các PXN thực hiện ngoại kiểm Sinh hoá chưa tốt ở hai đợt mẫu có nồng độ khá thấp (đợt mẫu 2 và 11). Các đợt mẫu còn lại được thực hiện tương đối ổn định hơn.

Có sự chênh lệch về chất lượng xét nghiệm thông qua kết quả ngoại kiểm tra Sinh hoá theo phân nhóm các PXN: chất lượng xét nghiệm BV tỉnh/TP (ở ĐBSCL,

BVĐK tỉnh/TP > BVCK tỉnh/TP) > BV tư nhân > PKĐK/PXN > BV quận huyện.

Các PXN tham gia ngoại kiểm tra ≥ 10 năm kiểm soát sai số tốt hơn nhóm PXN tham gia từ 1 đến 5 năm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2017), Quyết định ban hành Tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học, số 2429/QĐ-BYT, Hà Nội.
2. **Bộ Y tế** (2013), Thông tư hướng dẫn thực hiện quản lý chất lượng xét nghiệm tại cơ sở khám bệnh, chữa bệnh, số 01/2013/TT-BYT, Hà Nội.
3. **Trần Hữu Tâm** (2020), Ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm - tái bản lần 4, NXB Y học TP. Hồ Chí Minh.
4. **Kim, H., Kim, S., Yun, Y-M., et al.** Status of Quality Control for Laboratory Tests of Medical Institutions in Korea: Analysis of 10 Years of Data on External Quality Assessment Participation”, Healthcare. 2020, 8(2):1-2.

KẾT QUẢ CAN THIỆP QUẢN LÝ CƠ SỞ VẬT CHẤT VÀ AN TOÀN PHÒNG XÉT NGHIỆM TẠI CÁC CƠ SỞ Y TẾ TỈNH HẢI DƯƠNG

Vũ Xuân Hiệu¹, Lê Thùy Dung¹, Đinh Thị Xuyên¹,
Ngô Thị Thảo¹, Ngô Quỳnh Diệp¹, Đinh Thị Diệu Hằng¹

TÓM TẮT.

Nghiên cứu: Thực trạng quản lý cơ sở vật chất và an toàn phòng xét nghiệm và thực hiện các giải pháp can thiệp nâng cao cơ sở vật chất và an toàn phòng xét nghiệm tại các cơ sở y tế tỉnh Hải Dương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp can thiệp bằng quá trình đào tạo, hướng dẫn tại chỗ về quản lý cơ sở vật chất và an toàn trong phòng xét nghiệm cho các cơ sở y tế tỉnh Hải Dương theo Bộ tiêu chí của Quyết định 2429/QĐ-BYT. **Kết quả:** Đánh giá thực trạng công tác quản lý cơ sở vật chất và an toàn phòng xét nghiệm bệnh viện với tổng số 32 điểm, 27 tiêu chí của chương XII cho kết quả: Trung bình 15.6 điểm/ 32 điểm, điểm thấp nhất là 5.5 điểm, cao nhất là 28,5 điểm. Đánh giá theo tiêu chí, 4 tiêu chí 100% các PXN tuyến tỉnh đều thực hiện tốt, Toàn tỉnh có 12/27 tiêu chí số lượng PXN thực hiện được <50% ở cả ba tuyến, 2 tiêu chí 100% các PXN tuyến huyện chưa thực hiện được, 8 tiêu chí 100% các PXN tuyến phòng khám chưa thực hiện được. Sau các hoạt động can thiệp tập trung vào các tiêu chí không được điểm và được ½ điểm, trung bình các PXN toàn tỉnh có điểm số tăng từ 48.67% lên 67.06% ($p<0.05$).

Từ khóa: Cơ sở vật chất và an toàn phòng xét nghiệm, An toàn sinh học phòng xét nghiệm.

SUMMARY

RESULTS OF INTERVENTION IN FACILITIES MANAGEMENT AND LABORATORY SAFETY AT MEDICAL FACILITIES IN HAI DUONG PROVINCE

Research: Current status of facility management and laboratory safety and implementation of intervention solutions to improve facilities and laboratory safety at medical facilities in Hai Duong province. **Research subjects and methods:** Cross-sectional descriptive study combined with intervention through training and on-site guidance on facility management and laboratory safety for medical facilities in Hai province Duong according to the set of criteria of Decision 2429/QĐ-BYT. **Results:** Assessing the current status of hospital facility management and laboratory safety with a total of 32 points, 27 criteria of chapter XII gave the result: Average 15.6 points/32 points, lowest score is 5.5 points, the highest is 28.5 points. Evaluated according to criteria, 4 criteria: 100% of provincial laboratories all perform well. The whole province has 12/27 criteria of the number of laboratories performing <50% at all three levels, 2 criteria: 100% of provincial laboratories The district has not been able to implement 8 criteria, 100% of the clinics at the laboratory level have not been implemented. After intervention

¹Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Xuân Hiệu

Email: hieuhieu63@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Thị Hoa

activities focusing on the criteria of no points and ½ points, the average score of laboratories across the province increased from 48.67% to 67.06% ($p < 0.05$).

Keywords: Laboratory facilities and safety, Laboratory biosafety.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, Việt Nam đã xuất hiện các bệnh truyền nhiễm nguy hiểm có tỉ lệ tử vong cao và khả năng lan truyền thành đại dịch như COVID-19, SARS...[7] Để xác định các tác nhân gây bệnh truyền nhiễm cần phải được thực hiện trong phòng xét nghiệm (PXN) trong đó các hoạt động liên quan đến xét nghiệm phải được chuẩn hóa để có kết quả chính xác, tin cậy, đầy đủ, kịp thời và công tác xét nghiệm được an toàn[4],[5]. Các PXN liên thông kết quả xét nghiệm lẫn nhau[2]. Việc đảm bảo cơ sở vật chất và an toàn sinh học tại phòng xét nghiệm là rất quan trọng để phòng tránh lây nhiễm các tác nhân gây bệnh cho nhân viên phòng xét nghiệm, môi trường và cộng đồng. Quản lý cơ sở vật chất và an toàn PXN thuộc chương XII của Bộ tiêu chí 2429 [1] của BHYT cũng là một chương quan trọng có 27 tiêu chí/169 tiêu chí và chiếm 32 điểm trong tổng 268 điểm. Tuy nhiên đây cũng là nội dung chưa được các PXN chú trọng, quan tâm. Tại Hải Dương, qua một số nghiên cứu đánh giá thực trạng của các PXN cho thấy vấn đề quản lý cơ sở vật chất, đảm bảo an toàn sinh học PXN còn nhiều hạn chế và yếu. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài “Thực trạng và kết quả của các giải pháp can thiệp quản lý cơ sở vật chất và an toàn phòng xét nghiệm tại các cơ sở y tế tỉnh Hải Dương” với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá thực trạng quản lý cơ sở vật chất và an toàn phòng xét nghiệm của các cơ sở y tế tỉnh Hải Dương năm 2022.

2. Đánh giá kết quả của các giải pháp can thiệp quản lý cơ sở vật chất và an toàn phòng xét nghiệm tại các bệnh viện tỉnh Hải Dương năm 2024.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Phòng xét nghiệm thuộc cơ sở y tế tỉnh Hải Dương.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện thuộc tỉnh Hải Dương từ tháng 5/2022 đến tháng 5/2024.

2.3. Thiết kế nghiên cứu

Mục tiêu 1. Nghiên cứu mô tả cắt ngang công tác quản lý cơ sở vật chất và an toàn phòng xét nghiệm các PXN năm 2022 qua đánh giá theo 27 tiêu chí của chương XII Bộ tiêu chí theo QĐ2429/QĐ-BYT. Tổng cộng có 27 tiêu chí, điểm tối đa là 32 điểm. Tiêu chí được đánh giá là “Đạt” thì được điểm tối đa của tiêu chí đó, “Không đạt” được 0 điểm, “Đạt một phần” nhận được 1/2 số điểm của tiêu chí.

Thời gian thực hiện mục tiêu 1 trong tháng 5 và tháng 6 năm 2022.

Mục tiêu 2. Nghiên cứu can thiệp về công tác quản lý cơ sở vật chất và an toàn phòng xét nghiệm. Các biện pháp can thiệp được thực hiện dựa trên phân tích về thực trạng quản lý cơ sở vật chất và an toàn phòng xét nghiệm tại từng phòng xét nghiệm. Nội dung can thiệp là các khóa tập huấn để nâng cao kiến thức và kỹ năng quản lý cơ sở vật chất và an toàn phòng xét nghiệm của nhân viên các phòng xét nghiệm. Thực hiện hỗ trợ tại chỗ, bao gồm: Hướng dẫn xây dựng, tài liệu, vận hành hồ sơ chú trọng xây dựng sổ tay an toàn, chuyển đổi hoàn thiện khu vực

lấy mẫu, lưu trữ, khu vực thực hiện kỹ thuật xét nghiệm, quản lý chất thải và an toàn phòng xét nghiệm. Sau can thiệp, nhóm nghiên cứu tiến hành đánh giá lại các tiêu chí theo bộ tiêu chí như đánh giá ban đầu vào năm 2024. Để đánh giá hiệu quả của quá trình can thiệp nhóm đã tính toán chỉ số hiệu quả (CSHQ) theo công thức [3]

$$CSHQ (\%) = \frac{p2 - p1}{p1} \times 100$$

Trong đó:

- CSHQ (%): Chỉ số hiệu quả
- p1: Tỷ lệ % chỉ số nghiên cứu trước can thiệp
- p2: Tỷ lệ % chỉ số nghiên cứu sau can thiệp

Thời gian nghiên cứu mục tiêu 2 từ tháng 6 năm 2023 đến hết tháng 5 năm 2024.

2.3. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu: Cỡ mẫu toàn bộ, chọn mẫu có chủ đích.

2.4. Biến số nghiên cứu: 27 tiêu chí thuộc Chương XII – Quyết định 2429/QĐ-BYT

2.5. Phương pháp thu thập thông tin:

Đánh giá thực trạng và sau can thiệp quản lý cơ sở vật chất và an toàn xét nghiệm thông qua bảng kiểm bằng các phương pháp được quy định cụ thể trong Sổ tay đánh giá Bộ tiêu chí theo QĐ2429/QĐ-BYT của BYT là quan sát trực tiếp, xem xét tài liệu hồ sơ, phỏng vấn trực tiếp để hoàn thiện.

2.6. Phương pháp phân tích số liệu

Phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel 365 và SPSS 26 cho các thông số như: Tỷ lệ %, giá trị trung bình (mean), độ tin cậy (p), CSHQ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thực trạng quản lý cơ sở vật chất và an toàn tại các PXN.

Bảng 3.1. Điểm số đạt được của từng phòng xét nghiệm

Bệnh viện	Số điểm đạt được	Số % đạt được	Bệnh viện	Số điểm đạt được	Số % đạt được
TT.01	18	56.25	PK.01	9.5	29.69
TT.02	21.5	67.19	PK.02	9.0	28.13
TT.03	17	53.13	PK.03	7.5	23.44
TT.04	23	71.88	PK.04	10.5	32.81
TT.05	26	81.25	PK.05	5.5	17.19
TT.06	12	37.50	PK.06	11.0	34.38
TT.07	15	46.88	PK.07	13.5	42.19
TT.08	26.5	82.81	PK.08	10.5	32.81
TT.09	21.5	67.19	PK.09	5.5	17.19
TT.10	21.5	67.19	PK.10	11.5	35.94
TT.11	18	56.25	PK.11	14.0	43.75
TT.12	11	34.38	PK.12	12.0	37.50
TT.13	26	81.25	PK.13	16.5	51.56
TT.14	16	50.00	PK.14	12.5	39.06
TT.15	28.5	89.06	PK.15	12.5	39.06
TH.01	18.5	57.81	PK.16	11.5	35.94

TH.02	17	53.13	PK.17	18.5	57.81
TH.03	16.5	51.56	PK.18	11.5	35.94
TH.04	26.5	82.81	PK.19	15.5	48.44
TH.05	19	59.38	PK.20	7.0	21.88
TH.06	19.5	60.94	PK.21	10.0	31.25
TH.07	16.5	51.56			
TH.08	18.5	57.81			
TH.09	17	53.13			
TH.10	17.5	54.69			
TH.11	14	43.75			
TH.12	10	31.25			
Trung bình 15.6 điểm, đạt 48.6%					

Nhận xét: Điểm trung bình của 48 PXN là 15,6 điểm và đạt được trung bình 48,6% số điểm trong đó thấp nhất là 5,5 điểm đạt 17,19% và cao nhất là 28,5 điểm đạt 89,6%.

Bảng 3.2. Số phòng xét nghiệm, tỷ lệ % đạt được các tiêu chí của từng tuyến.

Tiêu chí	Tuyến Tỉnh		Tuyến Huyện		Tuyến Phòng khám	
	Số PXN đạt được	Tỷ lệ số PXN đạt được (%)	Số PXN đạt được	Tỷ lệ số PXN đạt được (%)	Số PXN đạt được	Tỷ lệ số PXN đạt được (%)
1. PXN có đủ diện tích/không gian theo quy định và được phân chia thành các khu vực chức năng riêng biệt	15	100	11	91.67	7	33.33
2. Sổ tay an toàn cập nhật có sẵn tại PXN và dễ dàng tiếp cận được	11	73.33	6	50.00	1	4.76
3. Sổ tay an toàn đầy đủ các nội dung	2	13.33	0	0.00	0	0
4. PXN có khu vực sinh hoạt cho nhân viên	14	93.33	7	58.33	8	38.10
5. Có khu vực lấy mẫu bệnh phẩm riêng	6	40	1	8.33	0	0
6. PXN có kiểm soát việc tiếp cận tới khu vực thực hiện xét nghiệm	13	86.67	7	58.33	8	38.10
7. PXN có được trang bị phù hợp cho việc thực hiện xét nghiệm	1	6.67	2	16.67	0	0
8. PXN có trang bị bảo hộ lao động phù hợp và dễ dàng tiếp cận	15	100	12	100	20	95.24
9. Các thiết bị an toàn được trang bị đầy đủ và kiểm tra chức năng định kỳ	1	6.67	0	0	0	0
10. Quá trình khử nhiễm PXN được thực hiện thường xuyên và ghi chép lại	7	46.67	4	33.33	4	19.05

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN LẦN THỨ 27 - HỘI HÓA SINH Y HỌC HÀ NỘI VÀ CÁC TỈNH PHÍA BẮC

11. PXN có đủ không gian riêng để lưu trữ các vật liệu	4	26.67	2	16.67	1	4.76
12. Điều kiện của khu vực lưu trữ được kiểm soát và đảm bảo tránh nhiễm chéo	8	53.33	5	41.67	4	19.05
13. Mẫu bệnh phẩm được lưu trữ tách biệt với sinh phẩm, hóa chất và các sản phẩm huyết học	5	33.33	7	58.33	5	23.81
14. Các vật liệu nguy hiểm phải được lưu trữ, bảo quản, sử dụng bảo đảm an toàn theo quy định	6	40	6	50	6	28.57
15. Khu vực làm việc sạch sẽ và được duy trì thường xuyên, có các bảng cảnh báo phù hợp	15	100	11	91.67	12	57.14
16. Dây điện, phích cắm, ổ cắm được bố trí hợp lý và thuận tiện	12	80	12	100	12	57.14
17. Có nguồn điện dự phòng bảo đảm cung cấp điện cho các TTB có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm	11	73.33	10	83.33	17	80.95
18. Các TTB được đặt tại vị trí phù hợp	14	93.33	9	75.00	17	80.95
19. Chất thải nhiễm khuẩn và không nhiễm khuẩn được tách riêng	15	100	10	83.33	14	66.67
20. Chất thải nhiễm khuẩn được xử lý theo đúng quy định như hấp, đốt	11	73.33	11	91.67	17	80.95
21. Các hóa chất nguy hiểm/vật liệu nguy hiểm được hủy bỏ /xử lý theo đúng quy định	7	46.67	9	75	14	66.67
22. Xử lý “vật sắc nhọn” và sử dụng hộp chứa “vật sắc nhọn” một cách hợp lý	11	73.33	11	91.67	19	90.48
23. Chương trình an toàn của PXN bao gồm an toàn phòng cháy chữa cháy.	7	46.67	2	16.67	0	0
24. PXN có kế hoạch và thực hiện kiểm tra an toàn định kỳ	7	46.67	2	16.67	0	0
25. Việc kiểm tra an toàn được người đã được tập huấn về ATSH thực hiện	5	33.33	2	16.67	0	0
26. Các vấn đề phát hiện trong quá trình kiểm tra an toàn được lưu hồ sơ và báo cáo với người có trách nhiệm để xem xét	3	20.00	2	16.67	0	0
27. PXN phân công nhân viên an toàn để giám sát thực hiện chương trình an toàn trong PXN	7	46.67	7	58.33	2	9.52

Nhận xét: Tuyển tỉnh có 4 tiêu chí 100% các PXN thực hiện tốt là 12.1, 12.8, 12.15, 12.19. Tuyển huyện có 2 tiêu chí 100% các PXN thực hiện được là 12.8, 12.16. Toàn tỉnh có 12/27 tiêu chí số lượng PXN thực hiện được <50% ở cả 3 tuyển là 12.3, 12.5, 12.7, 12.9, 12.10, 12.11, 12.15, 12.23, 12.24, 12.25, 12.26, 12.27. Tuyển tỉnh có 14/27 tiêu chí số lượng các PXN thực hiện được dưới 50%. Tuyển huyện có 11/27 tiêu chí số

lượng các PXN thực hiện được dưới 50% trong đó có 2 tiêu chí 12.3, 12.9, 100 % các PXN đều chưa thực hiện được. Tuyển phòng khám có 18/27 tiêu chí số lượng các PXN thực hiện được dưới 50%, trong đó có 8 tiêu chí 12.3, 12.5, 12.7, 12.9, 12.23, 12.24, 12.25, 12.26, 100 % các PXN đều chưa thực hiện được.

3.2. Kết quả can thiệp quản lý cơ sở vật chất và an toàn PXN

Bảng 3.1. Kết quả can thiệp quản lý cơ sở vật chất và an toàn theo từng tuyển

	Trung bình % điểm đạt được trước can thiệp	Trung bình % điểm đạt được sau can thiệp	Chỉ số hiệu quả	P
Toàn Tỉnh	48.67	67.06	37.79%	<0.05
Tuyển Tỉnh	62.81	80.58	28.28%	<0.05
Tuyển Huyện	54.82	77.86	42.04%	<0.05
Tuyển Phòng khám	35.04	51.23	46.17%	<0.05

Nhận xét: Sau quá trình can thiệp, điểm số đạt được của các tuyển là khác nhau toàn tỉnh tăng từ 48.67% lên 67.06% chỉ số hiệu quả đạt 37.79%. Tuyển Phòng khám có chỉ số hiệu quả cao nhất 46.17% tăng từ 35.04% lên 51.23%. Tuyển Huyện với CSHQ 42.04% tăng từ 54.82% lên 77.86%. Tuyển Tỉnh có CSHQ là 28.28% tăng từ 62.81% lên 80.58%. Các mức cải thiện này đều có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Thực trạng về quản lý cơ sở vật chất và an toàn phòng xét nghiệm tại các cơ sở y tế tỉnh Hải Dương

Thực trạng công tác quản lý cơ sở vật chất và an toàn PXN của các cơ sở y tế tỉnh

Hải Dương trước can thiệp đã có một số kết quả nhất định.

Theo bảng 3.1.1 điểm trung bình của 48 PXN là 15,6 điểm và đạt được trung bình 48,6% số điểm trong đó thấp nhất là 5,5 điểm đạt 17,19% và cao nhất là 28,5 điểm đạt 89,6% kết quả này tương đương với kết quả công bố của sở y tế tỉnh Hà Nam năm 2022[6]

Theo bảng 3.1.2 có 4/27 tiêu chí 100% các PXN tuyển tỉnh thực hiện tốt.

100% các PXN tuyển tỉnh có đủ diện tích/không gian theo quy định và được phân chia thành các khu vực chức năng riêng biệt, tuyển huyện là 91,67%, tuyển phòng khám là 33,33%.

100% PXN tuyển tỉnh, tuyển huyện 95,24% PXN có trang bị bảo hộ lao động phù hợp và dễ dàng tiếp cận.

100% PXN tuyển tỉnh, 91,67% PXN tuyển huyện, 57,14% tuyển phòng khám có khu vực làm việc sạch sẽ và được duy trì thường xuyên, có các bảng cảnh báo phù hợp.

100% PXN tuyển tỉnh, 83,33% PXN tuyển huyện, 66,67 % tuyển phòng khám có chất thải nhiễm khuẩn và không nhiễm khuẩn được tách riêng.

73.33% PXN tuyển tỉnh đã có sổ tay an toàn cập nhật có sẵn tại PXN và dễ dàng tiếp cận được.

93.33% PXN tuyển tỉnh, 58,33% PXN tuyển huyện đã có có khu vực sinh hoạt cho nhân viên.

86,67% PXN tuyển tỉnh, 58,33% PXN tuyển huyện có kiểm soát việc tiếp cận tới khu vực thực hiện xét nghiệm

Bên cạnh đó công tác quản lý cơ sở vật chất và an toàn PXN của các cơ sở y tế tỉnh Hải Dương trước can thiệp đã bộc lộ nhiều hạn chế.

Có 24/48 PXN có số điểm đạt được <50%, trong đó tuyển tỉnh có 3 PXN, tuyển huyện có 2 PXN và 19 PXN tuyển Phòng khám.

86.67% PXN tuyển tỉnh, 100% PXN tuyển huyện, 100% PXN tuyển phòng khám có sổ tay an toàn chưa bao gồm đầy đủ các nội dung.

60% PXN tuyển tỉnh, 92,67% PXN tuyển huyện, 100% PXN tuyển phòng khám chưa có khu vực lấy mẫu bệnh phẩm riêng.

93.33% PXN tuyển tỉnh, 81.67% PXN tuyển huyện, 100% PXN tuyển phòng khám chưa có được trang bị phù hợp cho việc thực hiện xét nghiệm.

93.33% PXN tuyển tỉnh, 100% PXN tuyển huyện, 100% PXN tuyển phòng khám, các thiết bị an toàn chưa được trang bị đầy đủ và kiểm tra chức năng định kỳ.

53.33% PXN tuyển tỉnh, 83,33% PXN tuyển huyện, 100% PXN tuyển phòng khám chương trình an toàn của PXN bao gồm an toàn phòng cháy chữa cháy, chưa có kế hoạch và thực hiện kiểm tra an toàn định kỳ,

66,67% PXN tuyển tỉnh, 83,33% PXN tuyển huyện, 100% PXN tuyển phòng khám, việc kiểm tra an toàn chưa được người đã được tập huấn về ATSH thực hiện.

80% PXN tuyển tỉnh, 83,33% PXN tuyển huyện, 100% PXN tuyển phòng khám các vấn đề phát hiện trong quá trình kiểm tra an toàn chưa được lưu hồ sơ và báo cáo với người có trách nhiệm để xem xét.

Toàn tỉnh có 12/27 tiêu chí số lượng PXN thực hiện được <50% ở cả ba tuyển trong đó có 2/27 tiêu chí 100% các PXN tuyển huyện đều chưa thực hiện được là sổ tay an toàn chưa đầy đủ được các nội dung yêu cầu, các thiết bị an toàn chưa được trang bị đầy đủ và chưa được kiểm tra chức năng định kỳ, 8/27 tiêu chí 100% các PXN tuyển phòng khám đều chưa thực hiện được đó là chưa có sổ tay an toàn chưa bao gồm đầy đủ các các nội dung theo yêu cầu, chưa có khu vực lấy mẫu bệnh phẩm riêng, chưa có được trang bị phù hợp cho việc thực hiện xét nghiệm, các thiết bị an toàn chưa được trang

bị đầy đủ và kiểm tra chức năng định kỳ, chương trình an toàn của PXN chưa bao gồm an toàn phòng cháy chữa cháy, chưa có kế hoạch và thực hiện kiểm tra an toàn định kỳ, các vấn đề phát hiện trong quá trình kiểm tra an toàn chưa được lưu hồ sơ và báo cáo với người có trách nhiệm để xem xét. Dựa vào những hạn chế đó lập chương trình hỗ trợ can thiệp cho từng PXN.

Các nội dung chi tiết trong quá trình nghiên cứu đã chỉ ra ưu điểm và điểm yếu của các phòng xét nghiệm thuộc cơ sở y tế của Tỉnh Hải Dương đó chính là vai trò lãnh đạo chỉ đạo chưa kiên quyết thực hiện các quy định. Sự thiếu kiểm tra giám sát, chưa thấy hết tầm quan trọng của công tác quản lý cơ sở vật chất và an toàn PXN.

4.2. Kết quả của các giải pháp can thiệp quản lý cơ sở vật chất và an toàn phòng xét nghiệm tỉnh Hải Dương

Sau can thiệp bằng nhiều giải pháp trực tiếp vào các phòng xét nghiệm thuộc các cơ sở y tế của Tỉnh Hải Dương, nhóm nghiên cứu đã đạt những kết quả tiến bộ.

Tại bảng 3.2 cho thấy hiệu quả của các tiêu chí sau can thiệp tăng rõ rệt. Điểm số đạt được của toàn tỉnh tăng từ 48.67% lên 67.06% chỉ số hiệu quả đạt 37.79%. Trong đó tuyến Phòng khám có chỉ số hiệu quả cao nhất 46.17% tăng từ 35.04% lên 51.23%, tiếp là tuyến Huyện với CSHQ 42.04% tăng từ 54.82% lên 77.86% và tuyến Tỉnh có CSHQ là 28.28% tăng từ 62.81% lên 80.58%. Các mức cải thiện này đều có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$)

Kết quả nghiên cứu cho chúng ta thấy rõ ràng rằng, quản lý cơ sở vật chất và an toàn của PXN là một hoạt động cần được thực hiện một cách thường xuyên và liên tục. Điều này không chỉ bao gồm việc kiểm tra và giám sát định kỳ mà còn đòi hỏi sự can thiệp, hướng dẫn, đào tạo, và tư vấn hỗ trợ kịp thời từ các chuyên gia. Các chuyên gia có thể cung cấp những hướng dẫn chi tiết và đào tạo nhân viên của phòng xét nghiệm để nâng cao trình độ chuyên môn và kỹ năng quản lý. Ngoài ra, việc nhận được sự tư vấn và hỗ trợ từ các chuyên gia giúp phòng xét nghiệm cập nhật những công nghệ tiên tiến nhất và phương pháp mới nhất. Đây là một yếu tố rất cần thiết để đảm bảo rằng các phòng xét nghiệm không chỉ hoạt động hiệu quả mà còn có thể đáp ứng được các tiêu chuẩn và yêu cầu ngày càng cao trong lĩnh vực khoa học và y tế. Cuối cùng, tuân thủ các quy trình, quy định của Bộ tiêu chí 2429-BYT là điều kiện tiên quyết để duy trì chất lượng và an toàn trong hoạt động xét nghiệm. Tất cả những yếu tố này, khi được thực hiện một cách đồng bộ và hiệu quả, sẽ là những công cụ đắc lực giúp đảm bảo chất lượng phòng xét nghiệm, góp phần nâng cao uy tín và sự tin cậy và phát triển bền vững trong tương lai của các cơ sở y tế.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Thực trạng công tác quản lý quá trình cơ sở vật chất và an toàn PXN của các PXN thuộc cơ sở y tế của tỉnh Hải Dương đã đạt được một số thành tựu nhất định tuy nhiên còn nhiều hạn chế. Trung bình đạt 15,6 điểm

chiếm 48,6%, thấp nhất là 5,5 điểm và cao nhất là 28,5 điểm. 4 tiêu chí 100% các PXN tuyến tỉnh đều thực hiện tốt, Toàn tỉnh có 12/27 tiêu chí số lượng PXN thực hiện được <50% ở cả ba tuyến, 2/27 tiêu chí 100% các PXN tuyến huyện chưa thực hiện được, 8/27 tiêu chí 100% các PXN tuyến phòng khám chưa thực hiện được.

Sau quá trình can thiệp công tác quản lý cơ sở vật chất và an toàn PXN các bệnh viện có sự cải thiện, Điểm số đạt được của toàn tỉnh tăng từ 48.67% lên 67.06% CSHQ đạt 37.79%. Trong đó tuyến Phòng khám có CSHQ cao nhất 46.17% tăng từ 35.04% lên 51.23%, tiếp là tuyến Huyện với CSHQ 42.04% tăng từ 54.82% lên 77.86% và tuyến Tỉnh có CSHQ là 28.28% tăng từ 62.81% lên 80.58%.

Đề nghị sở y tế cần tiếp tục đẩy mạnh hoạt động kiểm tra và giám sát thường xuyên kiểm tra giám sát, có giải pháp phù hợp giúp các phòng xét nghiệm làm tốt công tác quản cơ sở vật chất và an toàn phòng xét nghiệm. Trong đó trước mắt cần làm tốt các tiêu chí trong chương XII của Bộ tiêu chí 2429-Bộ Y tế. Đây là một chương mang tính cốt yếu, có giá trị cao để đảm bảo cơ sở vật chất và an toàn phòng xét nghiệm. Hiệu quả nâng cao quản lý cơ sở vật chất và an toàn của các

PXN cơ sở y tế trên địa bàn tỉnh Hải Dương đã được cải thiện rõ rệt cho thấy hiệu quả của các giải pháp can thiệp mà nhóm nghiên cứu tổ chức triển khai rất đáng ghi nhận. Cần nhân rộng các giải pháp này ra các tỉnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế (2017)**, Quyết định 2429/QĐ-BYT ngày 12/06/2017, ban hành bộ tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm.
2. **Bộ Y Tế (2017)**, Quyết định 3148/QĐ-BYT ngày 07/7/2017 Ban hành danh mục xét nghiệm áp dụng để liên thông, công nhận kết quả xét nghiệm, chủ biên.
3. **Nguyễn Xuân Tùng (2015)**, "Thực trạng và hiệu quả can thiệp đảm bảo an toàn sinh học tại phòng xét nghiệm vi sinh", luận án tiến sỹ y học.
4. **Blacksell, S. D. và các cộng sự. (2023)**, "The Biosafety Research Road Map: The Search for Evidence to Support Practices in the Laboratory-Mpox/Monkeypox Virus", Appl Biosaf. 28(3), tr. 152-161.
5. **Agarwala, P. và Sharma, A. (2024)**, "Role of the Laboratory in the Diagnosis of Poxvirus Infections", Adv Exp Med Biol. 1451, tr. 239-252.
6. **Sở y tế Hà Nam (2022)**, "Kết quả đánh giá và công bố mức chất lượng phòng xét nghiệm trên địa bàn tỉnh Hà Nam năm 2022".
7. **Thủ Tướng chính phủ (2020)**, Công bố dịch COVID-19.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CAN THIỆP NÂNG CAO MỨC CHẤT LƯỢNG PXN CỦA CÁC CSYT CÔNG LẬP TRÊN ĐỊA BÀN TỈNH HẢI DƯƠNG NĂM 2024

Vũ Thị Hải Hà¹, Nguyễn Hùng Cường², Ngô Thị Thảo¹,
Đinh Thị Diệu Hằng¹, Đinh Thị Xuyên¹,
Ngô Quỳnh Diệp¹, Cao Văn Tuyền¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả can thiệp nâng cao mức chất lượng PXN (PXN) y học của các PXN thuộc 24 cơ sở y tế (CSYT) công lập tại Hải Dương theo quyết định 2429/QĐ-BYT. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp can thiệp trên 27 PXN thuộc 12 Trung tâm Y tế (TTYT) tuyến huyện và 12 bệnh viện tuyến tỉnh (BVTT) trên địa bàn Hải Dương về hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm theo Bộ tiêu chí đánh giá mức chất lượng PXN y học (Quyết định 2429/QĐ-BYT/2017). Các dữ liệu được phân tích trên phần mềm SPSS 26. **Kết quả:** Tỷ lệ % số điểm đạt trung bình sau can thiệp cao hơn ở nhóm BVTT với 71,75% và chỉ số hiệu quả (CSHQ) đạt 55,54%. Đối với các tiêu chí (*), (***) CSHQ ở nhóm TTYT tăng cao hơn BVTT với 146,55% và 123,10%. Kết quả xếp mức chất lượng trước can thiệp có 96,3% chưa xếp mức, 3,7% xếp mức 2. Sau can thiệp có 77,78% PXN được xếp đạt mức 2, 7,41% PXN được xếp đạt mức 3 và 14,81% chưa xếp mức. **Kết luận:** Hiệu

quả nâng cao mức chất lượng của các PXN thuộc các CSYT công lập trên địa bàn tỉnh Hải Dương đã được cải thiện rõ rệt nhưng vẫn còn một số khó khăn nhất định. Kết quả này cho thấy bước đầu tính hiệu quả của các giải pháp can thiệp mà nhóm nghiên cứu tổ chức triển khai. Tuy nhiên, vẫn cần tiếp tục thực hiện giám sát và triển khai thêm các giải pháp chuyên sâu để hỗ trợ nâng mức chất lượng cho các PXN trên địa bàn tỉnh Hải Dương.

Từ khóa: Hệ thống QLCL xét nghiệm, Bộ tiêu chí 2429, Quyết định 2429, Hiệu quả can thiệp, Hải Dương

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF INTERVENTIONS TO IMPROVE THE QUALITY LEVEL OF PUBLIC HEALTH FACILITY LABORATORIES IN HAI DUONG PROVINCE IN 2024

Objective: To evaluate the effectiveness of interventions to improve the quality level of medical laboratories in 24 public health facilities in Hai Duong, according to Decision 2429/QĐ-BYT. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study combined with interventions was conducted in 27 laboratories in 12 district health centers and 12 provincial hospitals in Hai Duong. The evaluation was based on the Quality Management System according to the Laboratory Quality Evaluation Criteria (Decision 2429/QĐ-BYT). The data were analyzed using SPSS 26

¹Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương

²Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Hải Hà

SĐT: 0988332990

Email: vutihaihd1991@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Phạm Văn Trân

software. **Results:** The average percentage of points achieved after the intervention was higher in the provincial hospitals group, with 71.75%, and the Effectiveness Index (EI) reached 55.54%. The EI for criteria (*) and (***) increased more in the district health centers group, with 146.55% and 123.10%, respectively. The results of the quality level ranking before intervention were 96.3% unranked and 3.7% ranked at level 2. After intervention, 77.78% of laboratories were ranked at level 2, 7.41% were ranked at level 3, and 14.81% were unranked. **Conclusion:** The quality improvement of laboratories in public health facilities in Hai Duong Province has shown significant progress, although some challenges remain. These results demonstrate the initial effectiveness of the interventions implemented by the research group. However, continuous monitoring and further specialized interventions are needed to support and elevate the quality level of laboratories in Hai Duong.

Keywords: Quality Management System (QMS), 2429 Criteria, Decision 2429, Effectiveness of the intervention, Hai Duong

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc tăng cường năng lực hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm (HTQLCLXN) là điều kiện tiên quyết để cải thiện chất lượng khám và điều trị bệnh. Trong những năm qua, Chính phủ và Bộ Y tế đã triển khai nhiều biện pháp nhằm đảm bảo và nâng cao chất lượng xét nghiệm (CLXN), bao gồm việc ban hành các văn bản pháp lý và hướng dẫn xây dựng, đánh giá HTQLCLXN cho các PXN [1],[2],[3],[4]. Hải Dương là tỉnh mặc dù có hệ thống y tế khá phát triển, tuy nhiên mức chất lượng của các PXN còn nhiều hạn chế, ảnh hưởng đến chất lượng dịch vụ y tế [5]. Trước thực trạng này, việc triển khai các biện pháp can thiệp nhằm nâng

cao mức chất lượng của các PXN công lập trên địa bàn tỉnh Hải Dương là hết sức cần thiết. Do vậy, nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài "Đánh giá hiệu quả can thiệp nâng cao mức chất lượng PXN của các cơ sở y tế (CSYT) công lập trên địa bàn tỉnh Hải Dương năm 2024" với mục tiêu: **"Đánh giá hiệu quả can thiệp nâng cao mức chất lượng PXN y học của của các PXN thuộc 24 CSYT công lập tại Hải Dương theo quyết định 2429/QĐ-BYT"**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Toàn bộ 27 PXN gồm 15 PXN thuộc 12 Bệnh viện tuyến tỉnh (BVTT) và 12 PXN thuộc 12 Trung tâm y tế (TTYT) tuyến huyện trên địa bàn Hải Dương.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: PXN thuộc các CSYT có tham gia khám chữa bệnh bảo hiểm y tế trên địa bàn tỉnh Hải Dương và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: PXN thuộc các CSYT không tham gia khám chữa bệnh bảo hiểm y tế và/hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp can thiệp với số liệu từ tháng 3/2022 đến tháng 5/2024. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ với 27 PXN thuộc 12 BVTT và 12 TTYT trên địa bàn Hải Dương. Chỉ số và biến số trong nghiên cứu: 169 tiêu chí trong bộ tiêu chí đánh giá mức chất lượng PXN y học theo Quyết định số 2429/QĐ-BYT.

Phương pháp đánh giá: Sử dụng bảng kiểm đánh giá theo quyết định 2429/QĐ-BYT với các mức độ đánh giá và cho điểm như sau: Mỗi tiêu chí có một thang điểm nhất định, tổng số điểm tối đa của 169 tiêu chí là

268 điểm. Phương pháp xếp mức chất lượng căn cứ theo tỷ lệ % số điểm PXN đạt được cùng các tiêu chí bắt buộc (*) và (***) . Có 6 mức chất lượng bao gồm: chưa xếp mức, mức 1, mức 2, mức 3, mức 4 và mức 5.

Phương pháp can thiệp: Các nội dung can thiệp bằng đào tạo (Đào tạo về “Hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm” cho lãnh đạo, cán bộ quản lý; Đào tạo về “Mười hai thành tố trong hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm” cho nhân viên quản lý chất lượng; Đào tạo về “Đảm bảo chất lượng xét nghiệm hoá sinh, huyết học, vi sinh” cho kỹ thuật viên xét nghiệm), các nội dung can thiệp bằng hội thảo, tọa đàm (Hội thảo "Công tác quản lý chất lượng của các PXN trên toàn tỉnh Hải Dương", Tọa đàm: "Công tác đánh giá nội bộ trong các PXN thực hiện liên thông"), các nội dung can thiệp bằng hỗ trợ hướng dẫn trực tiếp tại CSYT (Hướng dẫn xây dựng, thiết lập hệ thống tài liệu, hồ sơ về QLCL, Hướng dẫn vận hành và duy trì hệ thống hồ sơ về QLCL).

Sau can thiệp, nhóm nghiên cứu tiến hành đánh giá lại các tiêu chí theo bộ tiêu chí như đánh giá ban đầu vào năm 2022.

Phương pháp thu thập số liệu: Thành lập đoàn đánh giá, tập huấn nội dung và kỹ năng đánh giá, thực hiện đánh giá tại các địa điểm nghiên cứu theo bảng kiểm ban hành kèm quyết định 2429/QĐ-BYT.

Phương pháp phân tích số liệu: Số liệu được phân tích bằng phần mềm thống kê Microsoft Excel 365 và SPSS 26 cho các thông số như: Tỷ lệ %, giá trị trung bình (mean), độ tin cậy (p); Để đánh giá hiệu quả của quá trình can thiệp qua chỉ số hiệu quả (CSHQ) theo công thức:

$$CSHQ (\%) = \frac{p2 - p1}{p1} \times 100$$

Trong đó:

- + CSHQ: Chỉ số hiệu quả
- + p1: Tỷ lệ % chỉ số nghiên cứu trước can thiệp.
- + p2: Tỷ lệ % chỉ số nghiên cứu sau can thiệp.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thông tin chung về các PXN



Biểu đồ 1. Phân nhóm và phân lĩnh vực chuyên môn các PXN

Nhận xét: Trong tổng số 27 PXN thuộc 24 CSYT có: 55,56% PXN thuộc BVTT và 44,44% PXN thuộc TTYT tuyến huyện. Có 77,78% PXN thực hiện xét nghiệm chung; 11,11% PXN chỉ thực hiện các xét nghiệm

hóa sinh, huyết học và 11,11% PXN chỉ thực hiện các xét nghiệm Vi sinh.

3.2. Hiệu quả nâng cao mức chất lượng của các PXN

Bảng 1. Hiệu quả nâng cao tỷ lệ % số điểm đạt của các CSYT

Nhóm CSYT	Tỷ lệ % số điểm đạt trung bình trước can thiệp	Tỷ lệ % số điểm đạt trung bình sau can thiệp	p	CSHQ
Nhóm BVTT (n=15)	46,13	71,75	0,001	55,54
Nhóm TTYT (n=12)	35,55	69,79	0,002	96,32

Nhận xét: Tỷ lệ % số điểm đạt trung bình của cả 2 nhóm đều tăng. Trong đó, nhóm TTYT tăng cao hơn với CSHQ là 96,32% (p=0,002). Nhóm BVTT có CSHQ tăng thấp hơn với 55,54% (p=0,001).

Bảng 2. Hiệu quả nâng cao tỷ lệ các tiêu chí (*), (*) đạt**

Nhóm CSYT	Tỷ lệ % số tiêu chí (*), (***) đạt trước can thiệp	Tỷ lệ % số tiêu chí (*), (***) đạt sau can thiệp	p	CSHQ
Tiêu chí (*)				
Nhóm BVTT (n=15)	48,44	88,44	0,001	82,58
Nhóm TTYT (n=12)	40,56	100	0,002	146,55
Tiêu chí (***)				
Nhóm BVTT (n=15)	31,48	62,22	0,001	97,65
Nhóm TTYT (n=12)	24,07	53,7	0,002	123,10

Nhận xét: Tỷ lệ số tiêu chí (*) và (***) đạt của cả 2 nhóm đều tăng. Sự khác biệt trước và sau can thiệp đều có ý nghĩa thống kê với p<0,05. CSHQ đối với tiêu chí (*), (***) đạt cao hơn ở nhóm TTYT với 146,55% và 123,10%.

Bảng 3. Hiệu quả nâng cao xếp mức chất lượng

Phân loại	Mức chất lượng	Nhóm BVTT (n=15)		Nhóm TTYT (n=12)		Kết quả xếp mức chất lượng chung	
		Trước (n)	Sau (n)	Trước (n)	Sau (n)	Trước (%)	Sau (%)
Xếp mức theo tỷ lệ % số điểm đạt	Chưa xếp mức	1	0	0	0	3.70	0.00
	Mức 1	6	0	6	0	44.44	0.00
	Mức 2	4	5	6	4	37.04	33.33
	Mức 3	3	7	0	8	11.11	55.56
	Mức 4	1	1	0	0	3.70	3.70
	Mức 5	0	2	0	0	0.00	7.41
Xếp mức khi kết hợp các tiêu chí (*), (***)	Chưa xếp mức	14	4	12	0	96.30	14.81
	Mức 1	0	0	0	0	0.00	0.00
	Mức 2	1	9	0	12	3.70	77.78
	Mức 3	0	2	0	0	0.00	7.41
	Mức 4	0	0	0	0	0.00	0.00
	Mức 5	0	0	0	0	0.00	0.00

Nhận xét: Mức chất lượng chung của các PXN đều tăng ở cả 2 nhóm. Khi xét riêng theo tỷ lệ % số điểm đạt thì tỷ lệ PXN “chưa xếp mức” và “mức 1” đều giảm, tăng mạnh ở “mức 3”, đặc biệt có 2 PXN thuộc nhóm BVTT đã đạt tỷ lệ % số điểm ở “mức 5”. Khi kết hợp với các tiêu chí bắt buộc (*) và (***) thì tỷ lệ PXN “chưa xếp mức giảm” từ 96,3% xuống còn 14,81%. PXN xếp “mức 2” tăng từ 3,70% lên 77,78%, đặc biệt đã có 2 PXN được xếp “mức 3” trong khi trước can thiệp chỉ có 1 PXN được xếp “mức 2”.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Thông tin chung về các PXN

Qua biểu đồ 1 cho thấy trong tổng số 27 PXN thuộc 24 CSYT công lập thì tỷ lệ PXN thuộc nhóm BVTT cao hơn nhóm TTYT. Kết quả cũng cho thấy phần lớn (77,78%) là các PXN đang thực hiện chung cả Hóa sinh, Huyết học và Vi sinh. Chỉ có 03 PXN chuyên biệt lĩnh vực Hóa sinh, Huyết học và 03 PXN chuyên lĩnh vực Vi sinh. Có thể thấy mức độ PXN chuyên môn hóa chưa cao, mô hình PXN chung đang chiếm ưu thế.

4.2. Hiệu quả nâng cao mức chất lượng của các PXN

Về hiệu quả nâng cao mức chất lượng của các PXN theo tỷ lệ % số điểm đạt, qua bảng 1 cho thấy tỷ lệ % số điểm đạt sau can thiệp của nhóm BVTT là hơn nhóm TTYT. Tuy nhiên, CSHQ thì lại ngược lại khi nhóm TTYT cao hơn nhóm BVTT. Điều này hoàn toàn có thể hiểu được do trước can thiệp nhóm BVTT đã có tỷ lệ % số điểm đạt cao hơn so với nhóm TTYT. Sau can thiệp tỷ lệ số điểm đạt của nhóm BVTT có cao hơn nhóm TTYT nhưng không lớn, nguyên nhân là do nhóm BVTT có sự khác biệt giữa các bệnh viện hạng 1 và các bệnh viện chuyên khoa. Có những bệnh viện đạt điểm cao

(bệnh viện hạng I) nhưng có nhiều bệnh viện đạt thấp, đặc biệt ở nhóm các bệnh viện chuyên khoa. Do vậy, tính chung lại sự khác biệt giữa nhóm BVTT với nhóm TTYT là không rõ rệt.

Về hiệu quả của tỷ lệ các tiêu chí bắt buộc (*) và (***), bảng 2 cho thấy tỷ lệ các tiêu chí (*) đạt hiệu quả cao nhất ở các PXN thuộc nhóm TTYT khi đã đạt 100%, đồng nghĩa 100% các PXN thuộc nhóm TTYT sẽ được xếp mức chất lượng (thể hiện ở bảng 3). Các tiêu chí (***) nhóm BVTT sau can thiệp đạt được tỷ lệ cao nhất điều này cũng phù hợp khi ở bảng 3 cũng thấy được có 2 PXN đã đạt đủ 18/18 tiêu chí (***) và được xếp mức 3.

Về tổng hợp xếp mức chất lượng bảng 3 cho thấy cả 2 nhóm đã tăng được tỷ lệ xếp mức, tập trung nhiều ở mức 2 và mức 3, cá biệt có 2 PXN đạt số điểm tương đương mức 5. Tuy nhiên, khi kết hợp đánh giá tỷ lệ % số điểm đạt và các tiêu chí bắt buộc (tiêu chí (*) và tiêu chí (***)) thì có 77,78% các PXN được xếp mức 2. Trong đó, nhóm TTYT có 100% PXN được xếp mức 2. Có 2 PXN nhóm BVTT đã được xếp mức 3. Mặc dù 2 PXN này đạt đủ tiêu chí (***) và số điểm ở mức 5, nhưng do kết quả đánh giá đã chỉ ra có một số tiêu chí như nội kiểm, ngoại kiểm, phê duyệt phương pháp chưa thực hiện được đủ cho 100% danh mục kỹ thuật của PXN mà chỉ đạt cho danh mục các xét nghiệm liên thông theo quyết định 3148/QĐ-BYT [6] nên chỉ đạt mức 3. Lý giải vấn đề này là do tiêu chí 8.16 (***) về thực hiện xác nhận giá trị sử dụng/thẩm định phương pháp đang là tiêu chí mà các PXN không đạt được cho 100% danh mục kỹ thuật. Mặc dù, các PXN đã được đào tạo và tập huấn để thực hiện nhưng khi triển khai thực tế còn khó khăn về hóa chất, sinh phẩm, vật tư cho quá trình thực hiện. Đây là vấn đề cần được các PXN, các lãnh đạo bệnh viện quan tâm trong thời gian

tới nếu muốn nâng tiếp được mức chất lượng. Theo báo cáo của trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học – Trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh tại hội nghị "Thực trạng và giải pháp nâng cao năng lực hệ thống QLCLXN tại tỉnh Hải Dương" do trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương tổ chức ngày 29 tháng 06 năm 2023 thì: Kết quả đánh giá tiêu chí 2429 online năm 2023 của 210 PXN khu vực Đông Nam bộ, Tây Nguyên và Duyên hải miền Trung có số PXN không xếp mức chiếm 40,95%, mức 1 chiếm 0,95%, mức 2 chiếm 36,67%, mức 3 chiếm 2,86%, mức 4 chiếm 13,33% và mức 5 chiếm 5,24% [7]. Con số này cho thấy mức chất lượng của các PXN tại Hải Dương còn thấp hơn so với các PXN ở ba khu vực trên ở các mức 4 và 5. Nguyên nhân là do các PXN tại Hải Dương không đạt đủ các tiêu chí bắt buộc (**). Do vậy, trong thời gian tiếp theo cần có sự quan tâm, đầu tư mạnh mẽ của các CSYT cũng như sự đồng hành giám sát của nhóm nghiên cứu để có thể nâng cao năng lực và mức chất lượng cho các PXN tại tỉnh Hải Dương.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ % số điểm đạt trung bình sau can thiệp cao hơn ở nhóm BVTT với 71,75% và CSHQ đạt 55,54%.

CSHQ đối với các tiêu chí (*), (**) tăng cao hơn ở nhóm TTYT với 146,55% và 123,10%.

Kết quả xếp mức chất lượng trước can thiệp có 96,3% chưa xếp mức, 3,7% xếp mức 2. Sau can thiệp có 77,78% PXN được xếp đạt mức 2, 7,41% PXN được xếp đạt mức 3 và 14,81% chưa xếp mức. 100% các PXN thuộc nhóm TTYT xếp đạt mức 2.

Hiệu quả nâng cao mức chất lượng của các PXN công lập trên địa bàn tỉnh Hải Dương đã được cải thiện rõ rệt nhưng vẫn còn một số khó khăn nhất định. Kết quả này cho thấy hiệu quả của các giải pháp can thiệp

mà nhóm nghiên cứu tổ chức triển khai rất đáng ghi nhận. Tuy nhiên, trong thời gian tới vẫn cần tiếp tục thực hiện giám sát và triển khai thêm các giải pháp chuyên sâu để hỗ trợ nâng mức chất lượng cho các PXN trên địa bàn tỉnh Hải Dương và có thể xây dựng thành mô hình cho các tỉnh thành khác tham khảo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2013), Thông tư 01/2013/TT-BYT ngày 11/01/2013, Hướng dẫn thực hiện quản lý chất lượng xét nghiệm tại cơ sở khám chữa bệnh.
2. **Chính phủ** (2016), Quyết định số 316/QĐ-TTg của Thủ tướng Chính phủ: Phê duyệt Đề án tăng cường năng lực hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm y học giai đoạn 2016 – 2025.
3. **Bộ Y tế** (2017), Quyết định số 2429/QĐ-BYT ngày 12 tháng 6 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc Ban hành Tiêu chí đánh giá mức chất lượng PXN y học.
4. **Bộ Y tế** (2018), Sổ tay hướng dẫn đánh giá việc thực hiện tiêu chí đánh giá mức chất lượng PXN Y học.
5. **Cao Văn Tuyền và CS** (2023), “Thực trạng mức chất lượng PXN của các bệnh viện tuyến huyện, tuyến tỉnh tại Hải Dương năm 2022”, Tạp chí Y học Việt Nam, Số chuyên đề tập 532: tr 187-192.
6. **Bộ Y tế** (2017), Quyết định số 3148/QĐ-BYT ngày 07 tháng 7 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc Ban hành danh mục xét nghiệm áp dụng để liên thông, công nhận kết quả xét nghiệm.
7. **Trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học – Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh** (2023), “Tình hình thực hiện ngoại kiểm và kết quả đánh giá theo Quyết định 2429/QĐ-BYT của các đơn vị Khu vực Duyên Hải Miền Trung, Tây Nguyên và Đông Nam Bộ”, Báo cáo tại hội nghị "Thực trạng và giải pháp nâng cao năng lực hệ thống QLCLXN tại tỉnh Hải Dương" ngày 29 tháng 06 năm 2023.

TỶ LỆ DƯƠNG TÍNH VỚI KHÁNG THỂ IGE ĐẶC HIỆU DỊ NGUYÊN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRÊN CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐƯỢC XÉT NGHIỆM TẠI MEDLATEC NĂM 2023

Trần Văn Chiếu¹, Vũ Anh Tuấn¹, Triệu Thùy Anh¹,
Phạm Thị Mai Phương¹, Phạm Văn Trân², Trịnh Thị Quế¹

TÓM TẮT.

Dị ứng là một bệnh lý phổ biến tại Việt Nam với tỷ lệ mắc khoảng hơn 20% dân số nói chung và có xu hướng ngày càng gia tăng. Việc xác định các dị nguyên gây dị ứng đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán, hỗ trợ điều trị và phòng bệnh dị ứng. Mục tiêu: Xác định tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên và một số yếu tố liên quan trên các đối tượng được xét nghiệm tại Medlatec năm 2023. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện trên 12849 bệnh nhân được xét nghiệm tại Medlatec trong năm 2023. Lấy máu tĩnh mạch, ly tâm tách huyết tương hoặc huyết thanh để làm xét nghiệm IgE đặc hiệu với 60 dị nguyên bằng phương pháp thấm miễn dịch (Immunoblot) sử dụng kit Allergy-Q 64 Food theo hướng dẫn của nhà sản xuất (PROTIA Inc – Hàn Quốc). Kết quả: Tỷ lệ dương tính với ít nhất 1 kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên trong số 60 dị nguyên là 50,39%. Các dị nguyên thường gặp nhất là nhóm dị nguyên môi trường: Mạt bụi D. farinae (33,9%), Mạt bụi D. pteronyssinus (30,5%), Bụi nhà

(27,2%), Gián (24,2%). Có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên giữa các giới tính, nhóm tuổi, mùa và các khu vực khác nhau. Kết luận: Tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên tương đối cao, đặc biệt ở nhóm dị nguyên môi trường. Xét nghiệm xác định dị nguyên là cần thiết cho mục đích chẩn đoán, hỗ trợ điều trị, phòng ngừa và quản lý bệnh dị ứng.

Từ khóa: IgE đặc hiệu dị nguyên, panel 60 dị nguyên, dị ứng.

SUMMARY

THE PREVALENCE OF ALLERGEN-SPECIFIC IGE ANTIBODY POSITIVITY AND ASSOCIATED FACTORS IN INDIVIDUALS TESTED AT MEDLATEC IN 2023

Allergies are a common condition in Vietnam, with a prevalence of over 20% in the general population, and the incidence is on the rise. Identifying allergenic substances is crucial for diagnosis, treatment support, and allergy prevention. Objective: To determine the prevalence of allergen-specific IgE positivity and associated factors in individuals tested at Medlatec in 2023. Subjects and methods: The study was conducted on 12,849 patients tested at Medlatec in 2023. Venous blood was centrifuged to separate plasma or serum for specific IgE testing against 60 allergens by immunoblotting (Immunoblot) using the Allergy-Q 64 Food kit according to the manufacturer's instructions (PROTIA Inc - Korea). Results: The prevalence

¹Hệ thống Y tế Medlatec

²Học viện Quân Y

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Chiếu

SĐT: 0399123036

Email: chieu.tranvan@medlatec.com

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Thị Hoa

of positivity for at least one allergen-specific IgE among the 60 allergens was 50.39%. The most common allergens were environmental allergens: *D. farinae* dust mites (33.9%), *D. pteronyssinus* dust mites (30.5%), house dust (27.2%), and cockroaches (24.2%). There were significant differences in the positivity rates of allergen-specific IgE among different genders, age groups, seasons, and regions. Conclusion: The prevalence of allergen-specific IgE positivity is relatively high, especially for environmental allergens. Allergy testing is essential for diagnosing, treating, preventing, and managing allergies.

Keywords: Allergen-specific IgE, 60-allergen panel, allergy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dị ứng là một phản ứng quá mẫn gây ra bởi hệ thống miễn dịch. Bệnh dị ứng là một trong những bệnh lý thường gặp và có xu hướng ngày càng gia tăng. Theo ước tính của Tổ chức dị ứng thế giới (WAO) có khoảng 10 – 40% dân số trên toàn cầu mắc bệnh lý dị ứng [7]. Tại Việt Nam, báo cáo của bệnh viện Da liễu Trung ương cho thấy bệnh dị ứng ảnh hưởng đến hơn 20% dân số. Một số bệnh lý dị ứng thường gặp như viêm mũi dị ứng, hen phế quản, dị ứng thực phẩm, dị ứng thuốc,... với các biểu hiện lâm sàng từ nhẹ tới nặng, ảnh hưởng tới sức khỏe và chất lượng cuộc sống. Các dị nguyên gây dị ứng phổ biến bao gồm mạt bụi nhà, bụi nhà, gián, phấn hoa hoặc một số thực phẩm thường dùng như tôm, cua, trứng, sữa, đậu phộng,... Việc xác định các dị nguyên gây dị ứng giúp hỗ trợ chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa ở bệnh nhân dị ứng.

Kháng thể IgE đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh dị ứng. Xét nghiệm kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên đang ngày càng được sử dụng rộng rãi do có

nhiều ưu điểm như tính thuận tiện, số lượng dị nguyên lớn, không bị ảnh hưởng bởi các thuốc kháng histamin, an toàn, tránh nguy cơ sốc phản vệ so với các xét nghiệm in-vivo. Các đặc điểm về tỷ lệ nhạy cảm các dị nguyên gây dị ứng đóng vai trò quan trọng trong dịch tễ, lâm sàng và quản lý bệnh dị ứng. Các nghiên cứu tại Châu Âu cho thấy tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu với các dị nguyên khoảng 7,1–54,8% dân số nói chung (PJ Bousquet, 2006). Nghiên cứu tại Nhật Bản năm 2022 cho thấy 78,0% các trường hợp có dương tính với ít nhất một dị nguyên gây dị ứng trong quần thể [6]. Do điều kiện khí hậu nhiệt đới gió mùa, sự gia tăng của ô nhiễm môi trường, tỷ lệ dương tính với IgE đặc hiệu dị nguyên ở Việt Nam có thể cao hơn một số quốc gia khác. Các nghiên cứu trong nước về tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu các dị nguyên và yếu tố nguy cơ bệnh dị ứng còn hạn chế, được thực hiện với cỡ mẫu nhỏ, giới hạn trong một khu vực địa lý. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên và đánh giá một số yếu tố liên quan.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng được thực hiện xét nghiệm kháng thể IgE đặc hiệu với 60 dị nguyên tại Medlatec năm 2023.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 01/2023 đến tháng 12/2023 tại Hệ thống Y tế Medlatec

2.3. Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả cắt ngang

2.3.1. Cỡ mẫu:

Cỡ mẫu theo công thức:
Trong đó:

n: cỡ mẫu; d (sai số cho phép) = 0,05

z: hệ số tin cậy, với $\alpha = 0,05 \rightarrow z = 1,96$

P (tỉ lệ ước lượng) = 0,694 [1].

Cỡ mẫu tính tối thiểu là 327 mẫu. Thực tế có 12849 bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm kháng thể IgE đặc hiệu với 60 dị nguyên tại Medlatec năm 2023.

2.3.2. Xét nghiệm kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên

Xét nghiệm kháng thể IgE đặc hiệu với 60 dị nguyên được thực hiện bằng phương pháp thấm miễn dịch (Immunoblot) trên mẫu huyết thanh của bệnh nhân. Xét nghiệm được thực hiện bởi Hệ thống Y tế Medlatec bằng kit Allergy-Q 64 Food của theo hướng dẫn của nhà sản xuất (PROTIA Inc –Hàn Quốc).

Kết quả dương tính khi nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên $\geq 0,35$ IU/mL. Các mức độ dương tính được diễn giải theo phân loại EAST 2005 từ dương tính rất thấp

tới dương tính rất mạnh: Mức 1 (0,35-0,69 IU/mL), mức 2 (0,70-3,49 IU/mL), mức 3 (3,50-17,49 IU/mL), mức 4 (17,50-49,99 IU/mL), mức 5 (50,00-99,99 IU/mL), mức 6 (≥ 100 IU/mL).

2.3.3. Phân tích thống kê

Số liệu nghiên cứu được thu thập từ phần mềm quản lý kết quả xét nghiệm của Medlatec (LIS) và được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Trong tất cả các kết quả phân tích, $p < 0,05$ chỉ ra sự khác biệt thống kê có ý nghĩa.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này đã được chấp thuận bởi Hội đồng khoa học và nghiên cứu y sinh Hệ thống Y tế Medlatec. Các thông tin cá nhân hoàn toàn được bảo mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

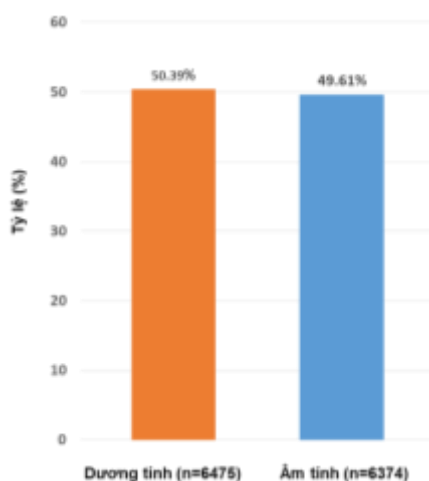
Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Đặc điểm		n (%)
	Giới tính (%)	Nữ	
	Nam		5805 (45,2)
Nhóm tuổi (năm)	0 – 9		4438 (34,5)
	10 – 19		1730 (13,5)
	20 – 29		1468 (11,4)
	30 – 39		1860 (14,5)
	40 – 49		1614 (12,6)
	50 – 59		965 (7,5)
	>60		774 (6,0)
Khu vực	Miền Bắc		9178 (71,4)
	Miền Trung		2144 (16,7)
	Miền Nam		1527 (11,9)
Mùa	Mùa Xuân (tháng 3 – tháng 5)		3427 (26,7)
	Mùa Hạ (tháng 6 – tháng 8)		3699 (28,8)
	Mùa Thu (tháng 9 – tháng 11)		3372 (26,2)
	Mùa Đông (tháng 12 – tháng 2)		2351 (18,3)
Tổng số			12849

Tổng số 12849 bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm IgE đặc hiệu với 60 dị nguyên tại Medlatec năm 2023. Trong đó, nữ giới (54,8%) chiếm tỷ lệ cao hơn so với nam giới (45,2%). Nhóm tuổi (0-9) là nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (34,5%). Các đối tượng được xét nghiệm tập trung chủ yếu ở khu vực miền bắc (71,4%), cao hơn nhiều so với khu

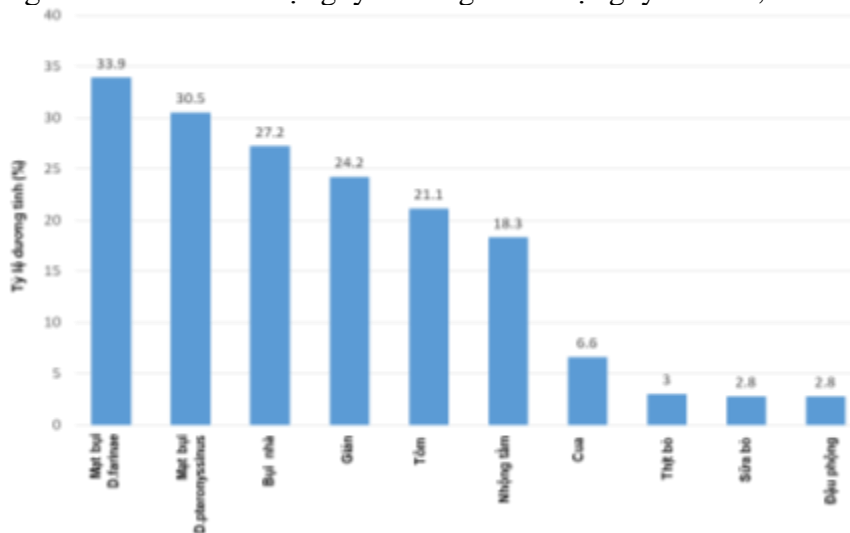
vực miền trung (16,7%) và miền nam (11,9%). Tỷ lệ đối tượng được thực hiện xét nghiệm vào mùa đông chiếm tỷ lệ thấp nhất (18,3%).

3.2. Tỷ lệ dương tính kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên và một số yếu tố liên quan



Biểu đồ 1: Tỷ lệ kết quả xét nghiệm kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên của đối tượng nghiên cứu (n=12849)

Tỷ lệ dương tính với ít nhất 1 dị nguyên trong số 60 dị nguyên là 50,39%



Biểu đồ 2: Tỷ lệ dương tính với 10 loại dị nguyên thường gặp

Các dị nguyên dương tính thường gặp nhất là nhóm dị nguyên môi trường: Mạt bụi *D. farinae* (33,9%), Mạt bụi *D. pteronyssinus* (30,5%), Bụi nhà (27,2%), Gián (24,2%). Trong số các dị nguyên thực phẩm, dị nguyên tôm có tỷ lệ dương tính cao nhất (21,1%).

Bảng 2: Phân bố mức độ dương tính của một số dị nguyên môi trường thường gặp (n=12849)

Mức độ		Mạt bụi D.f n (%)	Mạt bụi D.p n (%)	Bụi nhà n (%)	Gián n (%)
Âm tính		8482 (66,0)	8925 (69,5)	9346 (72,7)	9733 (75,7)
Dương tính	Mức 1	490 (3,8)	429 (3,3)	517 (4,0)	399 (3,1)
	Mức 2	1476 (11,5)	1509 (11,7)	1480 (11,5)	992 (7,7)
	Mức 3	1510 (11,8)	1573 (12,2)	1301 (10,1)	936 (7,3)
	Mức 4	606 (4,7)	387 (3,0)	199 (1,5)	555 (4,3)
	Mức 5	456 (1,2)	25 (0,2)	4 (0,032)	148 (1,2)
	Mức 6	129 (1,0)	1 (0,008)	2 (0,016)	86 (0,7)

Đa số các kết quả dương tính của một số dị nguyên môi trường thường gặp tập trung ở nhóm mức độ 1, 2 và 3. Các kết quả dương tính mạnh và rất mạnh (mức 4,5,6) gặp nhiều ở dị nguyên Mạt bụi D. farinae (6,9%), Gián (6,2%), Mạt bụi D. pteronyssinus (3,2%).

Bảng 3: Phân bố mức độ dương tính của một số dị nguyên thực phẩm thường gặp (n=12849)

Mức độ		Tôm n (%)	Nhộng tằm n (%)	Cua n (%)	Thịt bò n (%)	Sữa bò n (%)	Đậu phộng n (%)
Âm tính		10130 (78,8)	10500 (81,7)	11999 (93,4)	12460 (97,0)	12485 (97,2)	12485 (97,2)
Dương tính	Mức 1	547 (4,3)	397 (3,1)	291 (2,3)	123 (1,0)	100 (0,8)	188 (1,5)
	Mức 2	1122 (8,7)	1020 (7,9)	385 (3,0)	243 (1,9)	221 (1,7)	130 (1,0)
	Mức 3	909 (7,1)	782 (6,1)	121 (0,9)	23 (0,2)	34 (0,3)	28 (0,2)
	Mức 4	118 (0,9)	139 (1,1)	40 (0,3)	0	6 (0,05)	14 (0,2)
	Mức 5	8 (0,06)	7 (0,05)	12 (0,09)	0	0	3 (0,023)
	Mức 6	15 (0,12)	4 (0,03)	1 (0,008)	0	3 (0,023)	1 (0,008)

Tỷ lệ dương tính mức độ mạnh và rất mạnh (mức 4,5,6) của một số dị nguyên thực phẩm thường gặp cao nhất ở dị nguyên nhộng tằm (1,9%) và tôm (1,1%), không gặp kết quả dương tính mức độ mạnh và rất mạnh (mức 4,5,6) đối với dị nguyên thịt bò.

Bảng 4: Một số yếu tố liên quan đến kết quả dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu 60 dị nguyên

Yếu tố		Dương tính (%)	p
Giới tính	Nữ	3295 (46,8)	< 0,001
	Nam	3179 (54,8)	
Nhóm tuổi (năm)	0 – 9	1936 (43,6)	< 0,001
	10 – 19	1203 (69,5)	
	20 – 29	896 (61,0)	
	30 – 39	1012 (54,4)	
	40 – 49	748 (46,3)	
	50 – 59	400 (41,5)	
	> 60	279 (36,0)	

Khu vực	Miền Bắc	4415 (48,1)	< 0,001
	Miền Trung	1157 (54,0)	
	Miền Nam	902 (59,1)	
Mùa	Mùa Xuân	1184 (34,6)	< 0,001
	Mùa Hạ	1657 (44,8)	
	Mùa Thu	1919 (56,9)	
	Mùa Đông	1717 (73,0)	

Tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu 60 dị nguyên ở nam giới (54,8%) cao hơn ở nữ giới (46,8%), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$)

Tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu 60 dị nguyên ở nhóm tuổi 10 – 19 tuổi cao nhất trong các nhóm tuổi (69,5%), trong khi ở nhóm >60 tuổi thấp nhất (36,0%)

Tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu 60 dị nguyên ở miền Nam cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ so với miền Bắc và miền Trung.

Tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên cao nhất ở mùa đông (73,0%) cao hơn nhiều so với mùa xuân (34,6%), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ dương tính với ít nhất 1 kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên là 50,39%. Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Phạm Nguyễn Hải Hồ tại Cần Thơ thực hiện năm 2023 với tỷ lệ dương tính với ít nhất 1 kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên là 69,4% [1]. Tuy nhiên, nghiên cứu này thực hiện trên đối tượng đã được chẩn đoán dị ứng với cỡ mẫu hạn chế (369 bệnh nhân) và giới hạn trong khu vực Cần Thơ – miền nam Việt Nam. Nghiên cứu

tại Trung Quốc năm 2019 trên 15534 bệnh nhân nghi ngờ mắc dị ứng cho thấy tỷ lệ nhạy cảm với ít nhất 1 dị nguyên trong xét nghiệm IgE đặc hiệu là 41,97%, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [5]. Nghiên cứu tại Trung Quốc được thực hiện trên cỡ mẫu lớn và tương đồng với cách chọn mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi, gồm chủ yếu các đối tượng nghi ngờ dị ứng. Tỷ lệ dương tính cao cho thấy sự phổ biến của tình trạng mẫn cảm với các dị nguyên và sự thường gặp của các bệnh lý dị ứng.

Khi phân tích tỷ lệ dương tính với kháng thể của từng dị nguyên, chúng tôi nhận thấy nhóm dị nguyên môi trường có tỷ lệ dương tính cao nhất: Mạt bụi *D. farinae* (33,9%), Mạt bụi *D. pteronyssinus* (30,5%), Bụi nhà (27,2%), Gián (24,2%). Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Trần Viết Luân (2019) cho thấy nhóm dị nguyên mạt bụi nhà là dị nguyên hay gặp nhất [2]. Nghiên cứu của Ying (2022) tại Trung Quốc trên 39926 trẻ em cũng cho thấy tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu mạt bụi nhà là cao nhất (35,1%) [8]. Mạt bụi nhà phổ biến ở các quốc gia có khí hậu nhiệt đới nóng ẩm, trong đó có Việt Nam và cũng đã được chứng minh là tác nhân gây dị ứng hàng đầu. Vệ sinh môi trường sống thường xuyên là

cách phòng ngừa chính đối với các trường hợp dị ứng mạt bụi nhà.

Đánh giá một số yếu tố liên quan tới tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu 60 dị nguyên ở nam giới cao hơn ở nữ giới, nhóm tuổi từ 10 – 19 tuổi có tỷ lệ dương tính cao nhất. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Sun (2019) tại Hà Nam, Trung Quốc có tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên ở nam cao hơn nữ ($p < 0,05$) và có nhóm tuổi từ 13-24 tuổi có tỷ lệ dương tính cao nhất [5]. Nghiên cứu tại Hoa Kỳ trên 9440 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ nhạy cảm với dị nguyên ở nam cao hơn so với nữ, ngoài ra tỷ lệ nhạy cảm thay đổi đáng kể phụ thuộc vào nhóm tuổi, chủng tộc và điều kiện môi trường [3]. Một số yếu tố bao gồm lối sống (cơ hội tiếp xúc với dị nguyên), phản ứng miễn dịch và hormone sinh dục có thể khiến tỷ lệ dương tính ở nam giới cao hơn nữ giới [4]. Nhóm tuổi từ 10-19 tuổi cũng là nhóm tuổi gia tăng phơi nhiễm với các dị nguyên do hoạt động ngoài trời nhiều, cùng với đó là sự thay đổi nội tiết ở tuổi dậy thì và các chức năng miễn dịch chưa hoàn thiện so với người trưởng thành. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mùa đông có tỷ lệ dương tính cao nhất trong các mùa. Nhiệt độ, độ ẩm thấp hoặc thay đổi thời tiết, trở lạnh đột ngột có thể là căn nguyên gia tăng sự mẫn cảm dị nguyên, ngoài ra, da khô trong mùa đông làm giảm khả năng bảo vệ của cơ thể trước các tác nhân gây dị ứng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khu vực

miền nam có tỷ lệ dương tính cao hơn miền bắc và miền trung. Điều kiện khí hậu là yếu tố chính dẫn tới sự khác biệt giữa các vùng miền. Chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam đánh giá tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên trên tất cả các khu vực. Nghiên cứu của chúng tôi tập trung chủ yếu trên đối tượng miền bắc (71,4%), các đối tượng miền trung và miền nam còn hạn chế. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cũng mở ra hướng nghiên cứu tiếp theo, nhằm cung cấp những thông tin quan trọng về bệnh lý dị ứng tại Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Trong 12849 bệnh nhân làm xét nghiệm IgE đặc hiệu với 60 dị nguyên được nghiên cứu, tỷ lệ dương tính với ít nhất 1 kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên là 50,39%. Các dị nguyên thường gặp nhất là nhóm dị nguyên môi trường: Mạt bụi *D. farinae* (33,9%), Mạt bụi *D. pteronyssinus* (30,5%), Bụi nhà (27,2%), Gián (24,2%). Có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ dương tính với kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên giữa các giới tính, nhóm tuổi, mùa và các khu vực khác nhau.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Việc xét nghiệm xác định dị nguyên gây dị ứng là cần thiết cho mục đích chẩn đoán lâm sàng, hỗ trợ điều trị, phòng ngừa và quản lý bệnh dị ứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm, N. H. H., Trần, N. D., & Đỗ, H. L. (2023). Tỷ lệ các dị nguyên được phát hiện

- bằng kỹ thuật thám miễn dịch và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân dị ứng điều trị tại bệnh viện da liễu Cần Thơ năm 2020. Tạp chí Y Dược học Cần Thơ, 41, 167-175.
2. **Trần Việt Luân** (2019), Đặc điểm lâm sàng và nồng độ IgE đặc hiệu trong huyết thanh ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng. Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 23 (3), tr.38-43.
 3. **Salo PM, Arbes SJ, Jaramillo R, et al.** Prevalence of allergic sensitization in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2): 350-359. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1071
 4. **Shah R, Newcomb DC.** Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. *Front Immunol.* 2018;9:2997. doi:10.3389/fimmu.2018.02997
 5. **Sun X, Zhao J, Wang Q, Shi G, Yang J, Ming L.** Prevalence of allergen sensitization among 15,534 patients with suspected allergic diseases in Henan Province, China. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2019;37(2):57-64. doi:10.12932/AP-160817-0137
 6. **Tanaka J, Fukutomi Y, Shiraishi Y, et al.** Prevalence of inhaled allergen-specific IgE antibody positivity in the healthy Japanese population. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.* 2022;71(1): 117-124. doi:10.1016/j.alit.2021.08.009
 7. **WAO White Book on Allergy:** Update 2013. World Allergy Organization; 2013.
 8. **Ying X, Qi X, Yin Y, et al.** Allergens sensitization among children with allergic diseases in Shanghai, China: age and sex difference. *Respir Res.* 2022;23:95. doi:10.1186/s12931-022-02008-7

XÂY DỰNG KHOẢNG THAM CHIẾU XÉT NGHIỆM TSH Ở PHỤ NỮ MANG THAI BA THÁNG ĐẦU TRÊN MÁY DXI 800 TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ VINMEC TIMESCITY

Nguyễn Từ Trung¹, Dương Hồng Quân², Nguyễn Gia Bình¹,
Trần Quỳnh Trang¹, Phan Thị Hằng Giang¹, Nguyễn Thị Lương¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Xây dựng khoảng tham chiếu xét nghiệm TSH ở phụ nữ mang thai 3 tháng đầu và ứng dụng khoảng tham chiếu TSH này trong chẩn đoán bệnh lý tuyến giáp ở phụ nữ mang thai quý đầu tại bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec Timescity. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 1625 phụ nữ mang thai quý I (với 782 thai phụ ở mục tiêu 1 và 843 thai phụ ở mục tiêu 2) đến khám tại bệnh viện Vinmec Times City từ tháng 1 năm 2022 đến tháng 6 năm 2024. Nồng độ TSH và FT4 được định lượng bằng máy xét nghiệm miễn dịch DxI 800. Phân tích phi tham số (bách phân vị thứ 2,5-97,5) được thực hiện để xác định khoảng tham chiếu. Tỷ lệ rối loạn chức năng tuyến giáp (RLCNTG) dựa vào khoảng tham chiếu xây dựng ở mục tiêu đầu và khoảng tham chiếu của ATA 2017. **Kết quả:** Khoảng tham chiếu TSH ở quý đầu thai kì là 0,14-2,27 mIU/L. Tỷ lệ thai phụ có RLCNTG đánh giá theo khoảng tham chiếu TSH xây dựng ở mục tiêu đầu là 28,9%, lớn hơn khi đánh giá theo tiêu chuẩn ATA 2017

(20,2%) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. **Kết luận:** Khoảng tham chiếu TSH ở phụ nữ mang thai (PNMT) 3 tháng đầu tại bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec Timescity là 0,14-2,27 mIU/L. Tỷ lệ thai phụ có RLCNTG đánh giá theo khoảng tham chiếu này là 28,9%. Khuyến nghị sử dụng khoảng tham chiếu nồng độ TSH xây dựng riêng cho từng vùng địa lý, phòng xét nghiệm khi tầm soát bệnh lý tuyến giáp ở phụ nữ mang thai 3 tháng đầu.

Từ khóa: tuyến giáp, thai kì, khoảng tham chiếu, TSH

SUMMARY

ESTABLISHMENT OF REFERENCE INTERVAL FOR TSH SERUM IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY ON THE DxI 800 MACHINE AT VINMEC TIMES CITY INTERNATIONAL HOSPITAL

Objectives: To determine a reference interval for TSH in the first trimester of pregnancy and apply the TSH reference interval in diagnosing thyroid disorders during early pregnancy at Vinmec Times City International Hospital. **Subjects and methods:** A cross-sectional study of 1625 pregnant women in the first trimester (782 pregnant women and 843 pregnant women were enrolled in the first and the second objective, respectively) at Vinmec Times City Hospital from January 2022 to June 2024. Non-parametric analysis (2,5-97,5th percentile) was performed to determine the

¹Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Timescity

²Trường Đại học Y tế công cộng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Gia Bình

SĐT: 0912173539

Email: v.binhng@vinmec.com

Ngày nhận bài: 29.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

reference interval. Levels of TSH and FT4 were determined by the DxI 800 machine (Backman Coulter label, America). **Results:** The TSH reference interval was 0,14-2,27 mIU/L. The prevalence of thyroid disorders assessed according to the specific TSH reference interval was 28,9%, larger when evaluated according to ATA 2017 (20,2%) with $p < 0,001$ **Conclusion:** The TSH reference interval in pregnant women in the first trimester at Vinmec Times City Hospital was 0,14-2,27 mIU/L. The prevalence of thyroid disorders assessed according to the specific TSH was 28,9%. The population- and first-trimester-specific TSH reference interval should be used to assess thyroid function accurately.

Keywords: thyroid, pregnancy, reference values, Thyroid Stimulating Hormone (TSH)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hormon tuyến giáp của người mẹ đóng vai trò thiết yếu trong sự phát triển của thai nhi và sự rối loạn chức năng tuyến giáp sẽ dẫn đến hậu quả nặng nề cho cả mẹ và con. Suy giáp của mẹ có thể gây ra những ảnh hưởng xấu đến sự phát triển não bộ và thần kinh của thai nhi. Hậu quả của cường giáp khiến trẻ sinh ra nhẹ cân, sảy thai, sinh non, tiền sản giật.(1) Vì vậy, việc phát hiện sớm tình trạng rối loạn chức năng tuyến giáp khi mang thai và can thiệp kịp thời là rất quan trọng. Những thay đổi của hormone β -hCG, estrogen và nhu cầu trao đổi chất trong thai kỳ, đặc biệt ở quý đầu ảnh hưởng đến hormone tuyến giáp và các protein liên kết của chúng, khiến việc phân giải các xét nghiệm chức năng tuyến giáp trở nên khó khăn. Hơn nữa, nhiều yếu tố như dân tộc, tuổi tác, loại xét nghiệm và tình trạng iốt có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm. Mặc dù nhiều nghiên cứu trước đây đã cố gắng

thiết lập khoảng tham chiếu của hormone tuyến giáp trong thai kỳ, nhưng những dữ liệu này rất khó ngoại suy do sự khác biệt về chủng tộc và loại máy xét nghiệm. Do đó, việc thiết lập khoảng tham chiếu TSH cụ thể trong quý đầu thai kì theo từng quốc gia, vùng địa lý và phòng xét nghiệm được khuyến nghị theo hướng dẫn của hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ 2017.(1)

Hiện nay tại bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec Timescity, xét nghiệm TSH được thực hiện trên máy DxI 800 và khoảng tham chiếu của TSH cho phụ nữ mang thai chưa có khoảng tham chiếu riêng và đang sử dụng chung với người bình thường là 0,38 – 5,33 mIU/L (4) theo như hướng dẫn của BECKMAN. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: *“Xây dựng khoảng tham chiếu xét nghiệm TSH ở phụ nữ mang thai 3 tháng đầu và ứng dụng khoảng tham chiếu TSH này trong chẩn đoán bệnh lý tuyến giáp ở phụ nữ mang thai quý đầu tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Timescity”*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 1625 phụ nữ mang thai dưới 14 tuần đến khám và quản lý thai nghén tại bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec Timescity trong khoảng thời gian từ tháng 1 năm 2022 đến tháng 6 năm 2024

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

❖ Mục tiêu 1: Xây dựng khoảng tham chiếu xét nghiệm TSH ở phụ nữ mang thai 3 tháng đầu tại bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec Timescity:

Phụ nữ mang thai đơn, thai sống, tuổi thai đến hết tuần thứ 13. Không có tiền sử bệnh lý tuyến giáp. Phụ nữ mang thai khỏe mạnh (BMI từ 18,5 – 24,9, mạch 60 – 100

nhịp/ phút, huyết áp < 120/80 mmHg); Đồng ý tham gia nghiên cứu

❖ Mục tiêu 2: Ứng dụng khoảng tham chiếu xét nghiệm TSH trong chẩn đoán bệnh lý tuyến giáp ở phụ nữ mang thai 3 tháng đầu tại bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec Timescity:

Phụ nữ mang thai đơn, thai sống, tuổi thai đến hết tuần thứ 13, có chỉ định làm xét nghiệm TSH và FT4; Đồng ý tham gia nghiên cứu

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Người dùng thuốc gây tăng hoặc giảm TSH: Lithium, thuốc kháng giáp trạng như Iot 131, Amiodaron, chế phẩm chứa iod hoặc corticoid. Đang mắc các bệnh cấp tính: nhiễm khuẩn, lao phổi, suy gan, suy thận. Người mắc bệnh tự miễn. Người có tình trạng thiếu iod. Người bị rối loạn chuyển hóa lipid, tăng mỡ máu.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa xét nghiệm, bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec Timescity từ tháng 1 năm 2022 đến tháng 6 năm 2024

2.3. Phương pháp nghiên cứu

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

2.3.2. Cỡ mẫu:

- Mục tiêu 1: Theo khuyến cáo CLSI EP28-A3C tối thiểu 120 mẫu. Trong tổng thời gian thu thập số liệu, có 782 thai phụ đạt tiêu chuẩn, chọn mẫu thuận tiện

- Mục tiêu 2: Cỡ mẫu: được tính theo công thức

$$n = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 P(1-P)}{d^2}$$

Với n: cỡ mẫu tối thiểu; với mức ý nghĩa thống kê là 5%, $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$; d: mức sai số tuyệt đối chấp nhận ($d = 0,05$); $p = 0,137$ theo nghiên cứu của Nguyễn Huy Đông năm 2023 (2). Từ công thức trên, chúng tôi ước tính được cỡ mẫu tối thiểu là: 182. Chọn mẫu thuận tiện, thực tế chúng tôi ghi nhận có 843 thai phụ thỏa mãn tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu

2.3.3. **Thu thập số liệu:** Lấy dữ liệu thứ cấp từ hồ sơ người bệnh

2.3.4. **Các tiêu chí đánh giá:** Theo tiêu chuẩn ATA 2017:(1)

- Chẩn đoán suy giáp:

+ Suy giáp lâm sàng được xác định trong 2 trường hợp sau: Nồng độ TSH ≥ 10 mIU/L. Hoặc $4,0 \text{ mIU/L} < \text{TSH} < 10 \text{ mIU/L}$ và nồng độ FT4 $< 7,86 \text{ pmol/L}$.

+ Suy giáp dưới lâm sàng được xác định khi TSH từ $4,0 - 10 \text{ mIU/L}$ và nồng độ FT4 trong giới hạn bình thường (từ $7,86 - 14,41 \text{ pmol/L}$).

- Chẩn đoán cường giáp:

+ Cường giáp lâm sàng được xác định khi định lượng nồng độ TSH $< 0,1 \text{ mIU/L}$ và nồng độ FT4 cao ($> 14,41 \text{ pmol/L}$).

+ Cường giáp dưới lâm sàng được xác định khi nồng độ TSH $< 0,1 \text{ mIU/L}$ và nồng độ FT4 trong giới hạn bình thường (từ $7,86 - 14,41 \text{ pmol/L}$).

- Chẩn đoán tình trạng giảm FT4: Khi TSH bình thường (từ $0,1 - 4,0 \text{ mIU/L}$) và nồng độ FT4 giảm ($< 7,86 \text{ pmol/L}$).

2.3.5. **Xử lý số liệu:** Sử dụng các phương pháp thống kê y học và phần mềm SPSS 22.0, Excel.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự đồng ý của lãnh đạo khoa Xét nghiệm, bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec Timescity.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1: Một số đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu ở mục tiêu 1

Đặc điểm chung	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi thai phụ trung bình ($\bar{X} \pm SD$) (Min-Max)	31,76 \pm 4,62 (17 - 53)	
Tuần thai trung bình ($\bar{X} \pm SD$) (Min-Max)	12,1 \pm 0,61 (6 - 13)	
Nơi sống		
Hà Nội	657	84
Tỉnh khác	125	16
Tổng	782	100

Nhận xét: Tuổi trung bình của đối tượng tham gia nghiên cứu là 30,44 \pm 4,78. Tuần thai trung bình là 12,1 \pm 0,61. Tỷ lệ thai phụ đi khám sản khoa tại bệnh viện Vinmec Times City sống ở Hà Nội chiếm 84%, sống ở tỉnh khác chiếm 16% bao gồm Bắc Giang, Hưng Yên, Hải Phòng, Nghệ An,...

Bảng 3.2: Giới hạn tham chiếu của xét nghiệm TSH trong ba tháng đầu thai kỳ ở mục tiêu 1

Tuần thai	Số lượng (n)	TSH (mIU/l)					
		Giá trị trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	Giá trị trung vị (Median)	Giá trị nhỏ nhất (Min)	Giá trị lớn nhất (Max)	Bách phân vị thứ 2,5	Bách phân vị thứ 97,5
11	65	1,0 \pm 0,56	0,81	0,2	2,49	0,21	2,37
12	558	1,96 \pm 0,55	0,85	0,1	2,49	0,14	2,23
13	156	0,94 \pm 0,61	0,81	0,1	2,43	0,13	2,4
6 - 13	782	0,96 \pm 0,56	0,84	0,1	2,49	0,14	2,27

Nhận xét: Do phân bố của giá trị nồng độ TSH không tuân theo quy luật chuẩn nên khoảng tham chiếu TSH được thiết lập trên kết quả của 782 thai phụ khỏe mạnh từ giá trị bách phân vị thứ 2,5 đến bách phân vị 97,5 là 0,14-2,27 mIU/L. Khoảng tham chiếu cho thai phụ ở tuần thứ 11,12,13 lần lượt là 0,21-2,37 mIU/l; 0,14-2,23 mIU/l; và 0,13-2,4 mIU/l.

Bảng 3.3: Đặc điểm về giá trị nồng độ TSH phân theo nhóm tuổi thai phụ và nhóm tuổi thai của đối tượng tham gia nghiên cứu ở mục tiêu 2

Đặc điểm	n	Nồng độ TSH (mIU/L)				P
		Mean \pm SD	Median	Min	Max	
Tuổi thai phụ	\leq 30 tuổi	328	0,99 \pm 0,98	0,81	0,002	0,59
	$>$ 30 tuổi	515	0,97 \pm 1,02	0,76	0,004	
Tuổi thai	T1 (\leq 8 tuần)	26	1,92 \pm 2,13	1,03	0,22	0,01
	T2 ($>$ 8 tuần)	817	0,95 \pm 0,94	0,77	0,002	

Kiểm định Mann-Whitney Test

Nhận xét: Theo phân nhóm tuổi thai phụ, nồng độ TSH tương đương nhau giữa PNMT thuộc nhóm \leq 30 tuổi và từ 30 tuổi trở lên, giá trị trung vị nồng độ TSH lần lượt là 0,81

mIU/L và 0,76 mIU/L. Không có sự khác biệt về nồng độ TSH ở các nhóm tuổi thai phụ khác nhau ($p > 0,05$).

Với phân nhóm tuổi thai T1 và T2, giá trị trung vị nồng độ TSH ở nhóm T2 là 0,77 mIU/L thấp hơn đáng kể so với nhóm T1 là 1,03 mIU/L. Kết quả cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ TSH giữa nhóm tuổi thai T1 và T2 ($p = 0,01$).

Bảng 3.4: Tỷ lệ các rối loạn chức năng tuyến giáp của thai phụ mang thai 3 tháng đầu ở mục tiêu 2

Các rối loạn		Theo khoảng tham chiếu xây dựng ở mục tiêu 1		Theo khuyến cáo ATA 2017			
		N	%	N	%		
Suy giáp	Lâm sàng	3	71	8,4	1	14	1,6
	Dưới lâm sàng	68			13		
Cường giáp	Lâm sàng	24	156	18,5	24	137	16,2
	Dưới lâm sàng	132			113		
Giảm hormon FT4		17		2,0	19		2,3
Bình giáp		599		71,1	673		79,9
Tổng		843		100	843		100

Nhận xét: Theo khoảng tham chiếu TSH xây dựng riêng, tỷ lệ rối loạn chức năng tuyến giáp là 28,9%. Theo tiêu chí của ATA 2017 tỷ lệ rối loạn chức năng tuyến giáp là 20,2%

Bảng 3.5: So sánh tỷ lệ các rối loạn chức năng tuyến giáp của thai phụ mang thai 3 tháng đầu ở mục tiêu 2 giữa hai khoảng tham chiếu

Tuần thai	N	Tỷ lệ RLCNTG n (%)		p	Tỷ lệ suy giáp n (%)		p
		Theo KTC mục tiêu 1	Theo ATA 2017		Theo KTC mục tiêu 1	Theo ATA 2017	
Quý đầu (7-13 tuần)	843	244 (28,9)	170 (20,2)	<0,001	71 (8,5)	14 (1,6)	<0,001
T1 (≤ 8 tuần)	26	7 (26,9)	4 (15,4)	>0,05	7 (26,9)	4 (15,4)	>0,05
T2 (>8 tuần)	817	237 (29)	166 (20,3)	<0,001	64 (7,8)	10 (1,2)	<0,001

Nhận xét: Trong nhóm PNMT 3 tháng đầu báo cáo tỷ lệ RLCNTG và tỷ lệ suy giáp theo hướng dẫn ATA 2017 là 20,2%; 1,6% thấp hơn khoảng tham chiếu xây dựng ở mục tiêu 1 là 28,9%; 8,5%. Sự khác biệt về tỷ lệ RLCNTG và suy giáp ở 02 ngưỡng tham chiếu tại nhóm này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$

Trong nhóm PNMT 3 tháng đầu với tuổi thai > 8 tuần báo cáo tỷ lệ RLCNTG và tỷ lệ suy giáp theo hướng dẫn ATA 2017 là 20,3%; 1,2% thấp hơn khoảng tham chiếu xây dựng ở mục tiêu 1 là 29,0%; 7,8%. Sự khác biệt về tỷ lệ RLCNTG và suy giáp ở 02 ngưỡng tham chiếu tại nhóm này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$

IV. BÀN LUẬN

Giá trị TSH trong huyết thanh là chỉ số tốt nhất để đánh giá và theo dõi chức năng tuyến giáp. Tuy nhiên, việc xác định các bất thường về chức năng tuyến giáp trong thai kỳ rất phức tạp do những thay đổi về sinh lý của người mẹ. Hướng dẫn mới nhất của ATA năm 2017 khuyến nghị xây dựng khoảng tham chiếu dành riêng cho phụ nữ có thai từng vùng địa lý làm tiêu chuẩn vàng để đánh giá chức năng tuyến giáp. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện chủ yếu trên phụ nữ mang thai ba tháng đầu tại Hà Nội. Sau khi lựa chọn được 817 thai phụ thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu, chúng tôi tiến hành xử lý số liệu, loại bỏ các giá trị ngoại lai theo phương pháp Turkey và thu được cỡ mẫu cuối cùng là 782 thai phụ. Vì phân bố của giá trị nồng độ TSH không tuân theo quy luật chuẩn nên giới hạn khoảng tham chiếu được xác định nằm trong bách phân vị 2,5 và 97,5. Kết quả khoảng tham chiếu TSH của phụ nữ mang thai ba tháng đầu của chúng tôi là 0,14-2,27 mIU/l. Cả giới hạn trên và dưới trong nghiên cứu đều thấp hơn so với khoảng tham chiếu của phụ nữ không mang thai theo hướng dẫn của hãng máy Beckman (0,38 – 5,3). So sánh với nghiên cứu của Vũ Văn Tâm thực hiện trên 2100 thai phụ tại bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng cho kết quả khoảng tham chiếu của thai phụ quý đầu thai kì là 0,2-3,7.(3) Giới hạn trên và dưới của tác giả đều lớn hơn nghiên cứu của chúng tôi có thể do: nghiên cứu của tác giả phân tích xét nghiệm TSH trên máy Cobas E411 thuộc hãng Roche, còn chúng tôi thực hiện trên

máy DxI 800 thuộc hãng Beckman. Ngoài ra, địa bàn nghiên cứu của tác giả tại Hải Phòng là thành phố ven biển nên có thể lượng iod nhập vào cơ thể hằng ngày của thai phụ ở đây lớn hơn so với thai phụ ở Hà Nội, từ đó làm tăng nồng độ TSH. Trên thế giới khoảng tham chiếu xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp (TSH, FT4) của đối tượng thai phụ là một chủ đề được nhiều tác giả quan tâm. Nghiên cứu của H. Moon ở 120 phụ nữ mang thai quý đầu tại Hàn Quốc có khoảng tham chiếu TSH tương ứng là 0,01-4,1.(4) Năm 2014, tác giả Lil C và cộng sự cho kết quả khoảng tham chiếu TSH của 640 phụ nữ mang thai 3 tháng đầu ở Trung Quốc là 0,14-4,87. Khoảng tham chiếu của chúng tôi có giới hạn trên thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu trên, tuy nhiên giới hạn dưới lại tương đồng với nghiên cứu của tác giả Lil C.(5) Có thể thấy rằng, khoảng tham chiếu TSH của phụ nữ mang thai biến thiên giữa các vùng địa lý, chủng tộc, quốc gia.

Phân tích chi tiết khoảng tham chiếu TSH theo từng tuần thai trong quý đầu, do bộ số liệu chỉ có 2 trường hợp phụ nữ có thai ở tuần thứ 6 và 1 trường hợp ở tuần thai thứ 10, nên chúng tôi chỉ phân tích khoảng tham chiếu cho những thai phụ chiếm đa số ở tuần thai thứ 11, 12 và 13 (bảng 3.2). Giới hạn dưới của khoảng tham chiếu có xu hướng giảm dần từ tuần thứ 11 đến tuần thứ 13. Giới hạn trên nồng độ TSH của thai phụ 12 tuần là thấp nhất phù hợp với sự thay đổi nồng độ hCG đạt tối đa ở tuần thứ 12 thai kì, sau đó giảm dần. Một nghiên cứu khác của Lil C, có khoảng tham chiếu TSH tuần thứ

10-11 (n=128) là 0,02-4,22 , tuần thứ 12 (n=128) là 0,06-4,04.(5) Giới hạn trên tuần thứ 12 cũng có xu hướng giảm hơn so với tuần thứ 10-11 tương tự với nghiên cứu của chúng tôi.

Tình trạng rối loạn chức năng tuyến giáp ở phụ nữ mang thai là khá phổ biến. Áp dụng khoảng tham chiếu TSH của thai phụ mang thai quý I xây dựng ở trên (0,14-2,27 mIU/l), tỷ lệ thai phụ có RLCNTG là 28,9%. Tỷ lệ này khác nhau giữa các quốc gia, vùng địa lý phụ thuộc vào tiêu chuẩn chẩn đoán, đặc điểm dân cư, dinh dưỡng và chế độ chăm sóc y tế. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả thấp hơn tác giả Đỗ Thị Tuyết Nhung năm 2015 có 38,5% số thai phụ bị các RLCNTG bao gồm: 17 thai phụ bị suy giáp (10,9%), 26 thai phụ bị cường giáp (16,7%) và 17 (10,9%) thai phụ có tình trạng giảm hormon FT4.(6) So sánh với các nghiên cứu trong khu vực Châu Á, chúng tôi thấy kết quả tương đồng với nghiên cứu của tác giả Shrestha B (Nepal) với RLCNTG gặp ở 29% số thai phụ, với 25,7% người bị suy giáp và 3,3% người bị cường giáp.(7)

So sánh 2 khoảng tham chiếu nghiên cứu, tỷ lệ RLCNTG khi sử dụng ATA 2017 để đánh giá thấp hơn khi sử dụng khoảng tham chiếu được xây dựng riêng ở mục tiêu đầu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Sự khác biệt này là do lượng thai phụ được chẩn đoán suy giáp theo ATA 2017 thấp hơn đáng kể so với theo khoảng tham chiếu được xây dựng riêng ($p < 0,001$). Tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Gao và cộng sự đã báo cáo rằng, áp dụng khoảng tham chiếu TSH của

ATA 2017 trên thai phụ quý đầu tại Trung Quốc làm tăng nguy cơ phụ nữ mang thai bị suy giáp không được phát hiện.(8) Vì vậy, chúng tôi khuyến nghị nên sử dụng khoảng tham chiếu được xây dựng riêng về nồng độ TSH khi tầm soát chức năng tuyến giáp ở PNMT 3 tháng đầu để hạn chế việc bỏ sót tình trạng bệnh lý tuyến giáp trên đối tượng thai phụ Việt Nam, đặc biệt là tình trạng suy giáp. Việc phân nhóm tuần thai trong nghiên cứu của chúng tôi dựa vào khuyến cáo của ATA 2017 và theo một nghiên cứu khác tại Thổ Nhĩ Kỳ. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ PNMT có nồng độ TSH giảm đáng kể trong nửa sau quý đầu thai kỳ, nhất là thời điểm từ 8 tuần. Do vậy, nên tầm soát chức năng tuyến giáp sớm cho PNMT để có thể phát hiện ra những bất thường và có các phương pháp điều trị kịp thời.

V. KẾT LUẬN

Khoảng tham chiếu TSH ở phụ nữ mang thai 3 tháng đầu tại bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec Timescity là 0,14-2,27 mIU/L. Tỷ lệ thai phụ có RLCNTG đánh giá theo khoảng tham chiếu này là 28,9%. Khuyến nghị sử dụng khoảng tham chiếu nồng độ TSH xây dựng riêng cho từng vùng địa lý, phòng xét nghiệm khi tầm soát bệnh lý tuyến giáp ở PNMT 3 tháng đầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and

- Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315–89.
2. **Đông NH, Phương NH, Thủy PTT.** Nhận xét tỷ lệ rối loạn chức năng tuyến giáp ở phụ nữ mang thai 3 tháng đầu tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam* số 529. 2023; 142 - 147
 3. **Tâm VV, Dũng LV, Thủy ĐTT, Sơn TT.** Khoảng tham chiếu xét nghiệm tsh đánh giá tình trạng tuyến giáp ở các quý của thai kỳ tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng. *Tạp chí Y dược học Quân sự* số 8. 2015; 62 - 67
 4. **Moon HW, Chung HJ, Park CM, Hur M, Yun YM.** Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women. *Ann Lab Med*. 2015 Mar;35(2):198–204.
 5. **Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al.** Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;99(1):73–9.
 6. **Nhung ĐTT, Thủy ĐB, Vân NKD.** Nhận xét tình trạng rối loạn chức năng tuyến giáp ở phụ nữ trong 3 tháng đầu của thai kỳ. *Tạp chí Phụ sản*. 2017 May 1;15(2):51–7.
 7. **Shrestha B, Adhikari P.** Screening of Thyroid Disorder among Pregnant Ladies in a Tertiary Hospital of Nepal. *Nepal Medical College Journal*. 2019 Nov 26;21(3):235–9.
 8. **Gao X, Li Y, Li J, Liu A, Sun W, Teng W, Shan Z.** Gestational TSH and FT4 Reference Intervals in Chinese Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Aug 3;9:432. doi: 10.3389/fendo.2018.00432

KHẢO SÁT TỶ LỆ BẤT THƯỜNG TRONG SÀNG LỌC SƠ SINH TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Nguyễn Tấn Hiệp¹, Mai Thị Bích Chi¹, Nguyễn Ngọc Bích Thảo¹,
Bùi Thị Thu Trang¹, Trương Thị Tuyết Phượng¹, Nguyễn Di Linh¹,
Nguyễn Thành Trí¹, Ngô Thị Bình Minh¹, Nguyễn Thị Bằng Sương^{1,2}

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Tỷ lệ bất thường được phát hiện qua sàng lọc sơ sinh vẫn còn là một thách thức do nhiều yếu tố khác nhau. Việc xác định tỷ lệ bất thường giúp đánh giá hiệu quả của chương trình sàng lọc, đồng thời cung cấp dữ liệu cần thiết để cải thiện chất lượng dịch vụ y tế

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ bất thường và một số yếu tố liên quan trong sàng lọc 5 bệnh: thiếu hụt men G6PD, suy giáp trạng bẩm sinh, tăng sản tuyến thượng thận, rối loạn chuyển hóa galactosemia, bệnh Phenylketone niệu ở trẻ sơ sinh

Đối tượng - phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu dữ liệu trẻ sơ sinh thực hiện sàng lọc bằng máu gót chân trên giấy thấm tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/2023 – 12/2023

Kết quả: Trong tổng số 4141 trẻ sơ sinh có 52,8% (2186/4141) trẻ trai, 47,2% (1955/4141) trẻ gái. Tỷ lệ có nguy cơ mắc bệnh bẩm sinh là 2,1% thiếu G6PD (85/4141); 1,9% tăng TSH (78/4141); 1,3% tăng 17OH-P (54/4141); 1,0%

(42/4141) thiếu GALT; 0,0004% (2/4141) tăng PKU. Yếu tố giới tính có liên quan đến các nguy cơ bất thường bẩm sinh; tuổi thai và cân nặng lúc sinh có liên quan đến nguy cơ tăng 17OH-P với $p < 0,05$ trong khi đó yếu tố phương pháp sinh liên quan không có ý nghĩa thống kê với các nguy cơ này với $p > 0,05$

Kết luận: Trẻ sơ sinh có nguy cơ mắc các bệnh bẩm sinh chiếm tỷ lệ đáng kể. Yếu tố giới tính có mối liên quan đến nguy cơ mắc các bệnh bẩm sinh. Kết quả này nhấn mạnh sự cần thiết của việc tầm soát và theo dõi sớm để phát hiện các nguy cơ bệnh bẩm sinh ở trẻ sơ sinh.

Từ khóa: sàng lọc sơ sinh, G6PD, TSH, 17OH-P, GALT, PKU

SUMMARY

SURVEY ON THE PREVALENCE OF ABNORMALITIES IN NEWBORN SCREENING AT THE UNIVERSITY MEDICAL CENTER HO CHI MINH CITY

Background: The detection rate of abnormalities through newborn screening remains a challenge due to various factors. Determining the prevalence of abnormalities helps assess the effectiveness of the screening program while providing essential data to improve the quality of healthcare services

Objectives: Determine the prevalence of abnormalities and related factors in the screening of 5 diseases: G6PD deficiency, congenital hypothyroidism, adrenal hyperplasia, galactosemia, and phenylketonuria in newborns

Methods: A cross-sectional descriptive

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Mai Thị Bích Chi
SĐT: 0913822303

Email: chi.mtb@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

study, retrospectively analyzing data from newborns screened using heel prick blood on filter paper at the University Medical Center Ho Chi Minh City from 01/2023 to 12/2023

Results: Out of a total of 4141 newborns, 52,8% (2186/4141) were male and 47,2% (1955/4141) were female. The prevalence of congenital disease risk was 2,1% for G6PD deficiency (85/4141); 1,9% for elevated TSH (78/4141); 1,3% for elevated 17OH-P (54/4141); 1,0% for GALT deficiency (42/4141) and 0,0004% for elevated PKU (2/4141). Gender was associated with the risk of congenital abnormalities; gestational age and birth weight were related to the risk of elevated 17OH-P with $p < 0,05$, while the method of delivery did not have a statistically significant association with these risks ($p > 0,05$).

Conclusion: Newborns at risk of congenital diseases account for a significant proportion. Gender is associated with the risk of congenital diseases. These findings underscore the necessity of early screening and monitoring to detect congenital disease risks in newborns

Keywords: new born screening, G6PD, TSH, 17OH-P, GALT, PKU

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sàng lọc sơ sinh là một chương trình y tế cộng đồng quan trọng nhằm phát hiện sớm các bất thường bẩm sinh và rối loạn chuyển hóa ở trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu trong và ngoài nước cũng đã báo cáo số liệu cho thấy sự đa dạng trong kết quả sàng lọc sơ sinh giữa các quốc gia và vùng lãnh thổ, phản ánh sự khác biệt về di truyền, chính sách y tế và cơ sở hạ tầng y tế [1,4]. Nghiên cứu này nhằm mục đích khảo sát tỷ lệ bất thường trong sàng lọc sơ sinh tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh để cung cấp thông tin và đưa ra những khuyến nghị để nâng cao chất lượng sàng lọc và chăm sóc y tế.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Trẻ sơ sinh tại Khoa Sản – Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM từ 01/2023 đến 12/2023

Tiêu chuẩn chọn vào

Thực hiện lấy máu gót chân sàng lọc 5 bệnh bẩm sinh trong vòng 48h sau sinh: thiếu hụt men G6PD, suy giáp trạng bẩm sinh, tăng sản tuyến thượng thận, rối loạn chuyển hóa galactosemia, bệnh Phenylketone niệu

Tiêu chuẩn loại trừ

Trẻ sau sinh quá 48h chưa thực hiện sàng lọc

Mẫu máu trên giấy thấm không đạt yêu cầu

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu dữ liệu kết quả trên hồ sơ bệnh án điện tử

Xử lý thống kê: Các số liệu được nhập liệu bằng Excel 2010, xử lý bằng phần mềm SPSS 27 với giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

Phương pháp sàng lọc bằng kỹ thuật lấy máu gót chân: Xét nghiệm định lượng nồng độ 5 men Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), Human thyroid stimulating hormone (TSH), 17α -OH-progesterone (17OH-P), Galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT), Neonatal Phenylalanine thực hiện theo bộ kit của hãng DELFIA® (PerkinElmer)

Các khoảng tham chiếu sử dụng

- ✓ G6PD $> 2,2$ U/gHb
- ✓ TSH $< 13,5$ Uu/mL
- ✓ 17OH-P: cân nặng $> 2500g < 30$ nmol/L ; cân nặng $< 2500g: < 33$ nmol/L
- ✓ GALT $\leq 2,5$ U/gHb
- ✓ Neonatal Phenylalanine $\geq 3,0$ mg/dL

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1: Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (n = 4141)

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Trẻ trai	2186	52,8
	Trẻ gái	1955	47,2
Tuổi thai	< 37 tuần	290	7,0
	≥ 37 tuần	3851	93,0
Cân nặng lúc sinh	< 2500g	213	5,0
	≥ 2500g	3928	95,0
Phương pháp sinh	Sinh mổ	2328	56,2
	Sinh thường	1813	43,8

3.2. Tỷ lệ các bất thường trong sàng lọc sơ sinh

Bảng 3.2: Tỷ lệ bất thường ở trẻ sơ sinh (n = 4141)

Xét nghiệm	Phân nhóm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
G6PD	Thiếu	85	2,1
	Bình thường	4056	97,9
TSH	Tăng	78	1,9
	Bình thường	4063	98,1
17OH-P	Tăng	54	1,3
	Bình thường	4087	98,7
GALT	Thiếu	42	1,0
	Bình thường	4099	99,0
Phenylalanine	Tăng	2	0,0004
	Bình thường	4139	99,99

3.3. Một số yếu tố liên quan

Bảng 3.3: Liên quan giữa tỷ lệ các bất thường sơ sinh với giới tính, tuổi thai, cân nặng lúc sinh, phương pháp sinh

Đặc điểm			Tình trạng				
			Thiếu G6PD (n=85)	Tăng TSH (n=78)	Tăng 17OH-P (n=53)	Thiếu GALT (n=42)	Tăng Phenylalanine (n=2)
Giới tính	Trẻ trai	n	67	46	39	30	2
		Tỷ lệ (%)	78,8	59,0	73,6	71,4	100,0
	Trẻ gái	n	18	32	14	12	0
		Tỷ lệ (%)	21,2	41,0	26,4	28,6	0,0
	OR (95% CI)		1,4 (0,9-2,2)	1,2 (0,8-2,0)	2,5 (1,4-4,7)	2,2 (1,1-4,4)	1,0 (1,0-1,0)
	p-value*		0,01	0,269	0,002	0,01	0,181

Tuổi thai	< 37 tuần	n	4	7	16	3	1
		Tỷ lệ (%)	5,0	9,0	30,2	7,1	50,0
	≥ 37 tuần	n	81	72	37	39	1
		Tỷ lệ (%)	95,0	91,0	69,8	92,9	50,0
	OR (95% CI)		1,5 (0,5-4,2)	0,7 (0,3-1,6)	5,5 (3,1-6,9)	1,9 (1,3-3,1)	0,1 (0,0-1,2)
p-value*		0,402	0,491	<0,001	0,972	0,01	
Cân nặng lúc sinh	< 2500g	n	2	6	10	1	1
		Tỷ lệ (%)	2,4	7,7	18,9	2,4	50,0
	≥ 2500g	n	83	72	43	41	1
		Tỷ lệ (%)	97,6	92,3	81,1	97,6	50,0
	OR (95% CI)		2,2 (0,5-9,3)	0,6 (0,2-1,4)	4,1 (2,1-8,2)	1,1 (1,2-4,5)	0,1 (0,1-0,9)
p-value*		0,239	0,304	<0,001	0,910	0,004	
Phương pháp sinh	Sinh mổ	n	52	47	28	25	0
		Tỷ lệ (%)	61,2	60,3	52,8	59,5	0,0
	Sinh thường	n	33	31	25	17	2
		Tỷ lệ (%)	38,8	39,7	47,2	40,5	100,0
	OR (95% CI)		1,2 (0,7-1,9)	1,1 (0,7-1,8)	0,8 (0,4-1,4)	1,1 (0,6-1,6)	0,9 (0,9-1,0)
p-value*		0,352	0,468	0,515	0,664	0,109	

*: kiểm định Chi bình phương

IV. BÀN LUẬN

Về đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu. Kết quả sàng lọc 4141 trẻ sơ sinh có 52,8% (2186/4141) trẻ trai và 47,2% (1955/4141) trẻ gái, có sự chênh lệch nhẹ nhưng không đáng kể về mặt thống kê và có thể xem là bình thường trong các nghiên cứu nhân khẩu học. Tỷ lệ trẻ sinh non (thai <37 tuần) và trẻ nhẹ cân (<2500g) lần lượt là 7% và 5%, tương đối thấp cho thấy quần thể nghiên cứu chủ yếu bao gồm các trẻ sơ sinh đủ tháng và có trọng lượng bình thường, điều này có thể làm giảm nguy cơ các biến chứng liên quan đến sinh non và cân nặng thấp trong nhóm này. Tỷ lệ mổ lấy thai cao có thể làm tăng nguy cơ các biến chứng sau sinh

(56,2% so với 43,8%). Kết quả này có một số sự tương đồng với các nghiên cứu khác [1,4]

Thiếu men G6PD là một rối loạn di truyền phổ biến ở Việt Nam và trên thế giới. Tỷ lệ 2,1% (85/4141) trong nghiên cứu này nằm trong khoảng tỷ lệ mắc bệnh thường thấy ở các quần thể Đông Nam Á và tương tự với các nghiên cứu khác [1]. Tỷ lệ tăng nồng độ TSH trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,9% (78/4141), kết quả này tương tự với các tác giả khác [2,3]. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỷ lệ trẻ sơ sinh có TSH cao dao động từ 1% đến 4%, phụ thuộc vào ngưỡng cắt được sử dụng trong sàng lọc sơ sinh, tỷ lệ tăng TSH có thể thay đổi tùy theo khu vực địa lý và các yếu tố như chế độ dinh

đường. Tăng 17OH-P liên quan đến tình trạng tăng sản thượng thận bẩm sinh (CAH), ảnh hưởng đến việc sản xuất hormone trong cơ thể. Với tỷ lệ 1,3% (54/4141), kết quả này cho thấy rằng mặc dù CAH không phổ biến, nhưng vẫn có một tỷ lệ nhỏ trẻ sơ sinh cần được theo dõi và điều trị để tránh các vấn đề về phát triển và cân bằng điện giải trong cơ thể. Nghiên cứu tại Đan Mạch cho thấy tỷ lệ mắc bệnh CAH cổ điển dạng mất muối là khoảng 1/20.000 đến 1/50.000 [5]. Kết quả này thấp hơn so với chúng tôi, nhưng có thể phản ánh mức độ sàng lọc rộng hơn và bao gồm các trường hợp không phải là CAH cổ điển. Tỷ lệ 1,0% (42/4141) trẻ sơ sinh thiếu men GALT cho thấy một số ít trẻ sơ sinh trong quần thể nghiên cứu có nguy cơ cao mắc bệnh này. Đây là một tình trạng nghiêm trọng nhưng có thể quản lý được nếu được phát hiện sớm thông qua sàng lọc sơ sinh [7]. Phenylcetone niệu là rối loạn chuyển hóa gây ra hậu quả nghiêm trọng nếu không được phát hiện và điều trị sớm. Tỷ lệ tăng PKU 0,0004% (2/4141) là tỷ lệ rất thấp so với tác giả Shokri từ Iran là 0,0424%, điều này cho thấy sự khác biệt lớn về tỷ lệ mắc bệnh này tùy thuộc vào khu vực khác nhau [7]

Yếu tố giới tính có liên quan đến các nguy cơ mắc các bệnh lý bẩm sinh. Tỷ lệ thiếu men G6PD ở trẻ trai là 78,8% cao hơn 21,2% so với trẻ gái; điều này có thể được giải thích bởi sự liên quan của gen G6PD với nhiễm sắc thể X [1]. Tỷ lệ tăng 17OH-P và thiếu GALT ở trẻ trai là 73,6% và 71,4% với OR (95% CI) lần lượt là 2,5 (1,4 – 4,7); 2,2 (1,1 – 4,4); sự khác biệt có ý thống kê với $p < 0,05$; cho thấy các bệnh lý này có thể chịu ảnh hưởng bởi yếu tố giới tính, mặc dù cơ

chế cụ thể cần được nghiên cứu thêm [4,5,7]. Tuổi thai có sự liên quan chặt chẽ với tuổi thai tỷ lệ tăng 17OH-P. Trẻ sinh non (<37 tuần) có nguy cơ cao hơn (30,2%) so với trẻ sinh đủ tháng (69,8%). Với OR (KTC: 95% CI) là 5,5 (3,1-6,9), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể được giải thích do sự phát triển chưa hoàn thiện của tuyến thượng thận ở trẻ sinh non, dẫn đến khả năng tổng hợp hormon bị rối loạn. Cân nặng lúc sinh cũng liên quan đến nguy cơ tăng 17OH-P. Trẻ có cân nặng dưới 2500g có nguy cơ cao hơn (18,9%) so với trẻ có cân nặng từ 2500g trở lên (81,1%) với OR (KTC: 95% CI) là 4,1 (2,1-8,2) cho thấy sự liên quan này là đáng kể. Trẻ nhẹ cân thường có hệ thống nội tiết chưa phát triển đầy đủ, có thể góp phần vào sự rối loạn hormon [4,5]. Riêng yếu tố phương pháp sinh không có mối liên quan nào với tỷ lệ các bất thường ở trẻ sơ sinh, cho thấy rằng phương pháp sinh không phải là yếu tố quyết định trong nguy cơ mắc các bệnh lý bẩm sinh mà các yếu tố di truyền và sinh lý học đóng vai trò quan trọng hơn

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu sàng lọc trên 4141 trẻ sơ sinh cho thấy các tỷ lệ mắc bệnh bẩm sinh khác nhau, với tỷ lệ cao nhất là thiếu men G6PD (2,1%), tiếp theo là tăng TSH (1,9%), tăng 17OH-P (1,3%), thiếu GALT (1,0%), và tỷ lệ rất thấp đối với tăng PKU (0,0004%). Yếu tố giới tính có liên quan đáng kể đến nguy cơ mắc các bệnh lý bẩm sinh, tuổi thai và cân nặng lúc sinh cũng có mối liên quan đến nguy cơ tăng 17OH-P.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Huỳnh Văn Quốc Vũ & Trần Ngọc Dung** (2022). TỶ LỆ THIẾU MEN G6PD VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở TRẺ SƠ SINH TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN THÀNH PHỐ CẦN THƠ NĂM 2021-2022. Tạp chí Y học Việt Nam, 516(1).
2. **Brady, J., Cannupp, A., Myers, J., & Jnah, A. J.** (2021). Congenital Hypothyroidism. Neonatal network : NN, 40(6), 377–385
3. **Ford, G., & LaFranchi, S. H.** (2014). Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 28(2), 175-187.
4. **Hoa Ho, V., Giguère, Y., & Reinharz, D.** (2023). Expected Benefits and Challenges of Using Economic Evaluations to Make Decisions About the Content of Newborn Screening Programs in Vietnam: A Scoping Review of the Literature. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening, 11, e20220011.
5. **Lind-Holst, M., Bækvad-Hansen, M., Berglund, A., Cohen, A. S., Melgaard, L., Skogstrand, K., Duno, M., Main, K. M., Hougaard, D. M., Gravholt, C. H., & Hansen, D.** (2022). Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Denmark: 10 Years of Experience. Hormone research in paediatrics, 95(1), 35–42.
6. **Shokri, M., Karimi, P., Zamanifar, H., Kazemi, F., Badfar, G., & Azami, M.** (2020). Phenylketonuria screening in Iranian newborns: a systematic review and meta-analysis. BMC pediatrics, 20(1), 352.
7. **Succoio, M., Sacchetti, R., Rossi, A., Parenti, G., & Ruoppolo, M.** (2022). Galactosemia: Biochemistry, Molecular Genetics, Newborn Screening, and Treatment. Biomolecules, 12(7), 968.

KHẢO SÁT NGUY CƠ TIỀN SẢN GIẬT QUÝ 1 DỰA TRÊN MÔ HÌNH YẾU TỐ NGUY CƠ MẸ VÀ MÔ HÌNH PHỐI HỢP FMF TẠI HỆ THỐNG Y TẾ MEDLATEC

Triệu Thùy Anh¹, Vũ Anh Tuấn¹, Trần Văn Chiêu¹,
Phạm Văn Trân², Trịnh Thị Quế¹

TÓM TẮT.

Tiền sản giật là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tật và tử vong cho mẹ và thai nhi. Việc sàng lọc phát hiện và điều trị dự phòng sớm giúp giảm thiểu nguy cơ khởi phát tiền sản giật trong suốt thai kỳ. **Mục tiêu:** Xác định nguy cơ tiền sản giật dựa trên mô hình yếu tố nguy cơ mẹ và mô hình phối hợp FMF; mối liên quan giữa nguy cơ tiền sản giật với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng. **Đối tượng:** Thai phụ có tuổi thai từ 11 tuần 01 ngày đến 13 tuần 06 ngày tới khám và sàng lọc tiền sản giật quý 1 tại Hệ thống Y tế MEDLATEC từ tháng 5 năm 2023 đến hết tháng 04 năm 2024. Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu. Phân tích số liệu thống kê dựa trên phần mềm SPSS 22.0. **Kết quả:** Có 9,86% thai phụ có kết quả nguy cơ cao với tiền sản giật khi sử dụng mô hình sàng lọc FMF, cao hơn đáng kể so với mô hình sử dụng yếu tố nguy cơ mẹ theo hướng dẫn Bộ Y tế (1,68%). Nồng độ huyết thanh các dấu ấn PAPP-A và PIGF của các thai phụ thuộc nhóm nguy cơ cao ($3,42 \pm 2,40$ và $34,78 \pm 19,28$) thấp hơn rõ rệt so với nhóm nguy cơ thấp ($4,87 \pm 3,06$ và $57,40 \pm 26,07$; $p < 0,001$). Tuổi mẹ > 35

tuổi, hỗ trợ sinh sản, mang thai lần đầu, nồng độ PAPP-A $< 0,4$ MoM, nồng độ PIGF < 100 pg/mL và MAP $> 88,5$ mmHg là các đối tượng có nguy cơ với tiền sản giật cao hơn. **Kết luận:** Sàng lọc tiền sản giật quý 1 bằng mô hình FMF nên được áp dụng cho tất cả các thai phụ nhằm tăng khả năng phát hiện nguy cơ cao với tiền sản giật để có biện pháp dự phòng hiệu quả.

Từ khóa: tiền sản giật

SUMMARY

RISK OF PREECLAMPSIA IN FIRST-TRIMESTER SCREENING USING THE MATERNAL FACTORS AND THE FMF ALGORITHM IN MEDLATEC HEALTHCARE SYSTEM

Preeclampsia is one of the leading causes of maternal and fetal morbidity and mortality. Early screening and preventive treatment help minimize the risk of preeclampsia during pregnancy. **Objective:** to determine the risk of preeclampsia based on the maternal risk factor model and the FMF model; the relationship between the risk of preeclampsia and clinical and laboratory factors. **Subjects:** Pregnant women with gestational age from 11 weeks 01 day to 13 weeks 06 days who was examined and screened for pre-eclampsia in the first trimester at MEDLATEC Healthcare system from May 2023 to the end of April 2024. **Methods:** retrospective cross-sectional study. Statistical analysis using SPSS 22.0 software. **Results:** 9,86% of participants have high risk for first trimester preeclampsia screening when using the FMF algorithm, significantly higher than using the

¹Hệ thống Y tế MEDLATEC

²Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Triệu Thùy Anh

SĐT: 0985269889

Email: anh.trieuthuy@medlatec.com

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Gia Bình

maternal risk factor model (1,68%). The concentration of serum maternal PAPP-A and PIGF in high risk group ($3,42 \pm 2,40$ and $34,78 \pm 19,28$) are significantly lower than the low risk group ($4,87 \pm 3,06$ and $57,40 \pm 26,07$; $p < 0,001$). Maternal age > 35 , assisted reproduction, nulliparity, maternal serum PAPP-A concentration $< 0,4$ MoM, maternal serum PIGF concentration < 100 pg/mL are the risk factor of high risk for first trimester preeclampsia screening. **Conclusion:** First trimester screening for pre-eclampsia using FMF algorithm should be applied to every pregnant women for risk assessment and preventive treatment if needed.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật là rối loạn chức năng đa cơ quan ảnh hưởng đến 2 – 10% phụ nữ mang thai và là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tật và tử vong cho mẹ và thai nhi¹. Nhiều nghiên cứu cho thấy việc sử dụng aspirin liều thấp đem lại hiệu quả làm giảm đáng kể tiến triển thành tiền sản giật. Vì vậy, việc phát hiện sớm nhóm thai phụ có nguy cơ cao với tiền sản giật từ sớm và điều trị dự phòng là rất có giá trị.

Trước đây, các tổ chức như Hiệp hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG) và Viện Quốc gia về sức khỏe và chăm sóc sức khỏe (NICE) đã đề xuất sàng lọc tiền sản giật chỉ dựa trên yếu tố nguy cơ của mẹ. Ưu điểm của những phương pháp này là dễ áp dụng, tuy nhiên hiệu quả sàng lọc khá hạn chế, như theo khuyến nghị của NICE tỷ lệ phát hiện được tiền sản giật non tháng và tiền sản giật đủ tháng lần lượt là 41% và 34%². Hiện tại, Hiệp hội Y khoa Thai nhi (FMF) đưa ra mô hình dự báo tiền sản giật dựa trên các chỉ số như yếu tố nguy cơ của mẹ, huyết áp động mạch trung bình (Mean arterial pressure, MAP), chỉ số xung động mạch tử cung (uterine artery pulsatility index, UtPI), yếu tố

phát triển nhau thai (placental Growth Factor, PIGF) và protein A liên quan tới thai kỳ (pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A), có tỷ lệ phát hiện lần lượt là 90% và 75% đối với tiền sản giật khởi phát trước 34 tuần và trước 37 tuần².

Tại Việt Nam, Hướng dẫn sàng lọc và điều trị dự phòng tiền sản giật của Bộ Y tế ban hành năm 2021 đã đưa sàng lọc tiền sản giật sớm bằng FMF vào lược đồ sàng lọc khuyến cáo cho tất cả phụ nữ có thai. Tuy vậy, mô hình sàng lọc của FMF hiện nay chưa được áp dụng rộng rãi, cũng như mới chỉ có một vài nghiên cứu về mô hình này tại khu vực miền Nam.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Khảo sát nguy cơ tiền sản giật quý 1 dựa trên mô hình yếu tố nguy cơ mẹ và mô hình phối hợp FMF tại Hệ thống Y tế MEDLATEC”, với hai mục tiêu chính:

1. Xác định tỷ lệ sàng lọc tiền sản giật quý 1 dựa trên mô hình yếu tố nguy cơ mẹ và mô hình phối hợp FMF của các đối tượng phụ nữ có thai đến khám tại Hệ thống Y Tế MEDLATEC.

2. Khảo sát mối liên quan giữa tỷ lệ sàng lọc tiền sản giật quý 1 có nguy cơ cao với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng khác.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: Thai phụ tới khám và được sàng lọc tiền sản giật quý 1 tại Hệ thống Y tế MEDLATEC từ tháng 05/2023 tới hết tháng 04/2024.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: được chẩn đoán có thai, tuổi thai nằm trong khoảng từ 11 tuần đến 13 tuần 06 ngày, siêu âm thai tại thời điểm chỉ định sàng lọc chưa phát hiện bất thường và thời điểm siêu âm không quá

48h so với thời điểm lấy mẫu làm xét nghiệm sàng lọc.

- Tiêu chuẩn loại trừ: sử dụng biotin liều cao $\geq 5\text{mg/ngày}$ trong 24h trước thời điểm lấy mẫu, không đồng ý tham gia nghiên cứu, thiếu thông tin nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu:

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

• $Z_{1-\alpha/2}$: giá trị phân bố chuẩn, với $\alpha = 0.05$ (độ tin cậy 95%) thì $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$.

• p : tỷ lệ mắc bệnh. Theo nghiên cứu của Dương Mỹ Linh (2023), tỷ lệ phụ nữ có thai sàng lọc tiền sản giật nguy cơ cao là 10%. Như vậy $p = 0.1$.

• ϵ : mức sai số tương đối tùy theo nguồn lực của đơn vị nghiên cứu. Ở đây chúng tôi lựa chọn $\epsilon = 0.15$ (15%). Ước tính khoảng 10% đối tượng nghiên cứu không đồng ý tham gia hoặc thiếu thông tin nghiên cứu. Từ đó tính được cỡ mẫu tối thiểu là 1700 mẫu.

Thực tế chúng tôi ghi nhận được 2080 mẫu.

Mẫu máu của các thai phụ được thu thập, ly tâm tách huyết thanh và thực hiện phân tích trên hệ thống Cobas Pro. Dữ liệu của thai phụ sau đó được đưa vào phần mềm The First Trimester Screening Program phiên bản 2.8.1 do FMF phát triển để tính toán nguy cơ tiền sản giật. Các thông tin cần cho thuật toán bao gồm: tiền sử của mẹ, huyết áp động mạch trung bình, xung động mạch tử cung, thông tin về thai kỳ lần này (số lượng thai, phương pháp thụ thai, tuổi thai tại thời điểm sàng lọc), nồng độ các dấu ấn sinh học PAPP-A và PIGF. Ngưỡng cut-off cho nguy cơ tiền sản giật trước 34 tuần là 1:150; trước 34 tuần là 1:100 theo khuyến cáo của FMF.

Các chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm:

- Thông tin của mẹ: tuổi mẹ, tiền sử bệnh lý, huyết áp trung bình, chỉ số xung động mạch tử cung, phương pháp thụ thai, số lần mang thai.

- Kết quả sàng lọc: nồng độ PAPP-A, nồng độ PIGF, nguy cơ tiền sản giật.

Số liệu được xử lý bằng Microsoft Excel và SPSS 22.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Một số đặc điểm của nhóm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu		n =	Tỷ lệ (%)	
Tuổi ≤ 35		1757	84,52	
Tuổi > 35		323	15,48	
Đơn thai		2080	100%	
Số lần mang thai	Con so	1261	60,45	
	Con rạ	Tiền sử TSG	22	1,07
		Không có tiền sử TSG	797	38,48
Phương pháp thụ thai	Tự nhiên	1732	83,03	
	Hỗ trợ sinh sản	354	16,97	

Kết quả nghiên cứu cho thấy: nhóm thai phụ trên 35 tuổi chiếm tỷ lệ 15,48%. Trong số 2080 đối tượng nghiên cứu, có 1261 thai phụ mang thai lần đầu tiên, chiếm tỷ lệ 60,45%; có

819 thai phụ đã mang thai lần 2 trở lên, trong đó có 22 thai phụ đã từng có tiền sử tiền sản giật ở lần thai kỳ trước, chiếm 1,07%. 100% thai phụ trong thai kỳ lần này là đơn thai.

Bảng 3.2. Xác định nguy cơ tiền sản giật theo từng mô hình.

Các mô hình sàng lọc	Nguy cơ cao		p
	Số đối tượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Mô hình yếu tố nguy cơ mẹ (theo Bộ Y tế)	35	1,68	< 0,001
- Tiền sử tiền sản giật	22	1,07	
- Tiền sử tăng huyết áp mạn	6	0,29	
- Tiền sử đái tháo đường	5	0,24	
- Tiền sử bệnh tự miễn	2	0,10	
Mô hình phối hợp đa yếu tố FMF	205	9,86	

Kết quả từ bảng trên cho thấy mô hình phối hợp đa yếu tố FMF cho tỷ lệ sàng lọc tiền sản giật quý 1 nguy cơ cao là 9,86% cao hơn so với mô hình yếu tố nguy cơ mẹ (1,68%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.3. So sánh các chỉ số giữa nhóm nguy cơ cao và nhóm nguy cơ thấp theo mô hình đa biến FMF

	Nhóm nguy cơ cao (N = 205)	Nhóm nguy cơ thấp (N = 1875)	p
Tuổi mẹ trung bình (năm)	30,83 ± 5,57	29,37 ± 4,79	< 0,01
Lần mang thai là lần đầu tiên (%)	72.2%	59.3%	< 0,01
Huyết áp động mạch trung bình (mmHg)	87,97 ± 10,61	77,25 ± 6,96	< 0,01
Xung động mạch tử cung UtA-PI (PI)	1,17 ± 0,41	0,94 ± 0,35	< 0,01
Nồng độ PAPP-A huyết thanh (IU/L)	3,42 ± 2,40	4,87 ± 3,06	< 0,01
Nồng độ PAPP-A huyết thanh (MoM)	0,86 ± 0,51	1,15 ± 0,61	< 0,01
Nồng độ PIGF huyết thanh (pg/mL)	34,78 ± 19,28	57,40 ± 26,07	< 0,01
Nồng độ PIGF huyết thanh (MoM)	0,60 ± 0,32	0,96 ± 0,40	< 0,01

Kết quả từ bảng trên cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi mẹ, huyết áp động mạch trung bình, xung động mạch tử cung, nồng độ PAPP-A huyết thanh (theo IU/L và theo MoM), nồng độ PIGF huyết thanh (theo pg/L và MoM) giữa hai nhóm có kết quả sàng lọc tiền sản giật quý 1 nguy cơ cao và nguy cơ thấp.

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa nguy cơ cao tiền sản giật và một số thông tin lâm sàng, cận lâm sàng

Yếu tố nguy cơ	OR	p
Tuổi mẹ > 35	2,162	<0,01
Lần mang thai là lần đầu	1,786	<0,01
Có hỗ trợ sinh sản	2,481	<0,01

Nồng độ PAPP-A < 0.4 MoM	5,070	<0,01
Nồng độ PIGF < 100 pg/mL	4,278	0,007
Mean MAP > 88.5 mmHg	13,612	<0,01
UtA-PI (MoM) < bách phân vị 10 th	0,389	0,005

Từ bảng trên cho thấy, tuổi mẹ trên 35 tuổi có mối liên quan với kết quả sàng lọc tiền sản giật nguy cơ cao với OR = 2,162, $p < 0,01$. Về các dấu ấn sinh học, nồng độ PAPP-A < 0,4 MoM và PIGF < 100 pg/mL cũng có mối liên quan với kết quả sàng lọc tiền sản giật nguy cơ cao, với OR = 5,070 ($p < 0,01$) và OR = 4,278 ($p = 0,007$). Trong số các yếu tố trên, chỉ số huyết áp động mạch trung bình (MAP) > 88.5 mmHg có giá trị OR lớn nhất, với OR = 13,612 ($< 0,01$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ thai phụ sàng lọc tiền sản giật quý 1 bằng mô hình phối hợp FMF có kết quả nguy cơ cao là 9.86%. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Dương Mỹ Linh và cộng sự tại bệnh viện Phụ sản thành phố Cần Thơ (10.0%) và thử nghiệm sàng lọc ASPRE năm 2017 (10.5%)³. Phương pháp sàng lọc bằng mô hình FMF cho tỷ lệ sàng lọc dương tính cao hơn phương pháp sử dụng yếu tố nguy cơ mẹ (1,68%), điều này có thể được giải thích là do mô hình FMF kết hợp đa yếu tố, bao gồm cả nguy cơ mẹ, nồng độ dấu ấn sinh học và các thông số khác của thai phụ để tính toán nguy cơ, trong khi phương pháp sàng lọc bằng mô hình nguy cơ mẹ chỉ dựa vào duy nhất tiền sử của thai phụ để đưa ra kết luận thai phụ đó thuộc nhóm nguy cơ cao hay thấp đối với tiền sản giật.

Khi so sánh nồng độ huyết thanh của PIGF và PAPP-A của thai phụ thuộc nhóm nguy cơ cao và nguy cơ thấp tiền sản giật quý 1 theo mô hình phối hợp FMF, chúng tôi nhận thấy nồng độ của hai dấu ấn này ở nhóm nguy cơ cao thấp hơn nhóm nguy cơ thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0.01$, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Dương Mỹ Linh công bố năm 2023³. Một số nghiên cứu khác về nồng độ PAPP-A và PIGF có so sánh nồng độ giữa nhóm khỏe mạnh và nhóm đã khởi phát tiền sản giật có chỉ rõ sự khác nhau về nồng độ PAPP-A và PIGF. Kết quả nghiên cứu này cũng có sự tương đồng nhất định với các nghiên cứu trên, đó là nồng độ PAPP-A và PIGF thấp hơn thường đi kèm với nguy cơ khởi phát tiền sản giật³. Chúng tôi cũng nhận thấy những thai phụ có nồng độ PIGF < 100 pg/mL là yếu tố nguy cơ với tiền sản giật nguy cơ cao (OR = 4,278, $p = 0,007$). Theo Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA), nồng độ PIGF < 100 pg/mL có mối liên hệ với tình trạng tăng huyết áp ở mẹ, sinh non và nhẹ cân ở trẻ sơ sinh⁴. PIGF là protein được tổng hợp rất sớm từ trong thai kỳ, với vai trò kiểm soát sự tăng trưởng biệt hóa của các nguyên bào nuôi và quá trình hình thành mạch máu nhau thai. Sự rối loạn cân bằng giữa các yếu tố tăng sinh mạch và chống tăng sinh mạch, trong đó có sự giảm nồng độ PIGF được cho là dẫn đến rối loạn hệ thống nội mạc, gây cơ

mạch và tăng tính thấm thành mạch; đều là những cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật⁴.

PAPP-A giảm cũng có mối liên hệ với tiền sản giật. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thai phụ có nồng độ PAPP-A huyết thanh < 0.4 MoM có nguy cơ cao với tiền sản giật, OR = 5,070, p < 0,01. PAPP-A là một glycoprotein được sản xuất bởi rau thai và màng ối, đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của thai và bảo vệ thai khỏi hệ miễn dịch của người mẹ cũng như quá trình tăng sinh mạch máu trong thai kỳ. Do biến thiên sinh học của PAPP-A trong thai kỳ rất lớn, phụ thuộc vào nhiều yếu tố như tuần thai và số lượng thai, để thuận tiện cho việc theo dõi và khuyến cáo PAPP-A thường được sử dụng dưới dạng bội số của trung vị (MoM). Nồng độ PAPP-A huyết thanh giảm thấp dưới 0,4 MoM được xem là chỉ điểm sớm cho tình trạng bất thường của rau thai và dự báo nguy cơ tiền sản giật, sinh non, thai chậm phát triển và chết lưu.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có sự khác biệt về huyết áp động mạch trung bình (Mean MAP) và xung động mạch tử cung (UtA-PI) giữa hai nhóm có kết quả sàng lọc nguy cơ cao và nguy cơ thấp. Theo Tạp chí Sản phụ khoa Hoa Kỳ (AJOG) công bố tháng 01 năm 2024, ngưỡng cắt tối ưu của MAP trong dự đoán tiền sản giật là 88,5 mmHg⁵. Trong nghiên cứu này, nhóm thai phụ có MAP > 88,5 mmHg có nguy cơ tiền sản giật cao hơn so với nhóm còn lại, với OR = 13,612, p < 0,01. Tăng huyết áp thai kỳ có mối liên hệ chặt chẽ với tiền sản giật, trong cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật, sự giảm

tưới máu và thiếu máu của bánh rau dẫn đến tăng giải phóng một loạt các yếu tố như thromboxane, cytokines và tăng hoạt tính của angiotensine II, gây tăng trở kháng ở mạch ngoại vi và do đó làm tăng huyết áp toàn thân⁶.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra phương pháp thụ thai là một trong những yếu tố ảnh hưởng tới kết quả sàng lọc tiền sản giật quý 1. Những thai phụ được hỗ trợ sinh sản (bao gồm IVF và kích thích buồng trứng) có kết quả sàng lọc tiền sản giật nguy cơ cao cao hơn nhóm thụ thai tự nhiên, với OR = 2,481, p < 0,01. Cơ chế bệnh sinh giữa IVF và nguy cơ tiền sản giật tới nay chưa được hiểu rõ, tuy nhiên một số giả thuyết cho rằng việc sử dụng các hormone ngoại sinh trong chu kỳ IVF gây ra sự rối loạn đáp ứng tuần hoàn ở cơ thể người mẹ, dẫn đến các biến chứng trong thai kỳ, trong đó có tiền sản giật⁷. Bên cạnh đó, việc mang thai lần đầu cũng là yếu tố nguy cơ đối với sàng lọc tiền sản giật nguy cơ cao, với OR = 1.786. Thống kê cho thấy tiền sản giật xảy ra ở khoảng 3,9% thai phụ có thai lần đầu tiên và chỉ khoảng 1,7% ở những người đã mang thai từ lần 2 trở lên⁸. Nhiều giả thuyết được đưa ra để giải thích cho tình trạng này. Rolv Skjærven và cộng sự cho rằng sự dung nạp miễn dịch giữa cơ thể của thai phụ đối với những kháng nguyên từ cơ thể người chồng giúp giảm nguy cơ khởi phát tiền sản giật và việc thay đổi bạn tình khác trong lần mang thai tiếp theo sẽ có nguy cơ tiền sản giật như một thai phụ mang thai lần đầu⁸.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ nhóm thai phụ nguy cơ cao khi thực hiện sàng lọc tiền sản giât quý 1 bằng mô hình FMF tại hệ thống y tế MEDLATEC là 9.86%. Nồng độ huyết thanh các dấu ấn PIGF và PAPP-A của các thai phụ thuộc nhóm nguy cơ cao ($3,42 \pm 2,40$) IU/L và ($34,78 \pm 19,28$) pg/mL thấp hơn rõ rệt so với nhóm nguy cơ thấp ($4,87 \pm 3,06$) IU/L và ($57,40 \pm 26,07$) pg/mL; $p < 0,001$). Các yếu tố tuổi mẹ cao trên 35 tuổi, hỗ trợ sinh sản, mang thai lần đầu, nồng độ PAPP-A $< 0,4$ MoM, nồng độ PIGF < 100 pg/mL và MAP $> 88,5$ mmHg có mối liên quan với nguy cơ cao sàng lọc tiền sản giât ở quý 1 thai kỳ.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Sàng lọc tiền sản giât quý 1 bằng mô hình FMF nên được áp dụng cho tất cả các thai phụ nhằm xác định nguy cơ sản giât để có biện pháp dự phòng hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Khan B, Allah Yar R, Khakwani A khan, Karim S, Arslan Ali H.** Preeclampsia Incidence and Its Maternal and Neonatal Outcomes With Associated Risk Factors. *Cureus*. 14(11): e31143. doi:10.7759/cureus.31143
2. **Chaemsaithong P, Sahota DS, Poon LC.** First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S): S1071-S1097.e2. doi:10.1016/j.ajog.2020.07.020
3. **Linh DM, Việt LH, Nghĩa BQ.** Nghiên cứu kết quả sàng lọc tiền sản giât giai đoạn sớm thai kỳ tại bệnh viện phụ sản thành phố cần thơ. *Tạp Chí Dược Học Cần Thơ*. 2023;(63): 9-15. doi:10.58490/ctump.2023i63.1522
4. **McLaughlin K, Snelgrove JW, Audette MC, et al.** PIGF (Placental Growth Factor) Testing in Clinical Practice: Evidence From a Canadian Tertiary Maternity Referral Center. *Hypertension*. 2021;77(6):2057-2065. doi:10.1161/hypertensionaha.121.17047
5. **Waks A, Milone GF, Oakes MC.** 674 Mean arterial pressure as an early predictor of preeclampsia: A retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2024;230(1):S362. doi:10.1016/j.ajog.2023.11.700
6. **Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA.** Pathophysiology of Hypertension During Preeclampsia Linking Placental Ischemia With Endothelial Dysfunction. *Hypertension*. 2001;38(3):718-722. doi:10.1161/01.HYP.38.3.718
7. **von Versen-Höyneck F, Schaub AM, Chi YY, et al.** Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. *Hypertension*. 2019;73(3): 640-649. doi: 10.1161/hypertensionaha.118.12043
8. **Skjærven R, Wilcox AJ, Lie RT.** The Interval between Pregnancies and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2002;346(1): 33-38. doi:10.1056/NEJMoa011379

NGHIÊN CỨU TỶ LỆ DƯƠNG TÍNH TỰ KHÁNG THỂ AQUAPORIN-4 TRONG PHỔ BỆNH VIÊM TỦY THỊ THẦN KINH

Nguyễn Hữu Huy¹, Mai Thị Bích Chi¹, Vi Kim Phong¹,
Luu Nguyễn Trung Thông¹, Cao Minh Nga^{1,2}, Phạm Thành Trung^{1,2},
Đình Huỳnh Tố Hương^{1,2}, Nguyễn Thị Băng Sương^{1,2}, Nguyễn Hoàng Bắc^{1,2}

TÓM TẮT.

Phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh (Neuromyelitis optica spectrum disorders - NMOSD) là bệnh lý tự miễn của hệ thần kinh trung ương. Tổn thương đặc hiệu là thoái hóa bao Myelin của sợi thần kinh, gặp ở dây thần kinh thị giác mà chủ yếu ở giao thoa thị giác, tổn thương bất cứ nơi nào của tủy sống mà phổ biến nhất là tủy ngực. Trong hơn 80% trường hợp, viêm tủy thị gây ra bởi các tự kháng thể (IgG) với kênh aquaporin 4. **Mục tiêu:** Mô tả tỷ lệ dương tính tự kháng thể aquaporin-4 (anti-AQP4) trong phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh (NMOSD) và mô tả tỷ lệ dương tính tự kháng thể myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG) trong nhóm bệnh nhân âm tính với anti-AQP4. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả hồi cứu 75 bệnh nhân NMOSD tại Bệnh viện Đại học Y Dược (BV ĐHYD) TP.HCM từ tháng 1 năm 2022 đến tháng 7 năm 2024 thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán NMOSD được công bố bởi Hội đồng quốc tế về chẩn đoán NMO năm 2015. **Kết quả:** độ tuổi trung bình là $43,6 \pm 13,7$

tuổi; nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn nam giới (6,5:1). Đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có biểu hiện lâm sàng là viêm tủy cấp và viêm thần kinh thị. Có 54/75 (72%) dương tính tự kháng thể aquaporin-4 (anti-AQP4). Trong nhóm âm tính anti-AQP4 có 9/21 (42,8%) dương tính anti-MOG. **Kết luận:** Tỷ lệ dương tính anti-AQP4 là 72%. Đối với nhóm bệnh nhân âm tính anti-AQP4 cần thực hiện xét nghiệm anti-MOG.

Từ khóa: Phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh, anti-AQP4, anti-MOG.

SUMMARY

PREVALENCE OF AQUAPORIN-4 AUTOANTIBODIES IN NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are autoimmune diseases of the central nervous system. Characteristic lesions include demyelination of nerve fibers, commonly found in the optic nerve, particularly at the optic chiasm, and at any level of the spinal cord, most frequently in the thoracic spinal cord. In over 80% of cases, NMOSD is caused by autoantibodies (IgG) against the aquaporin-4 channel. **Objective:** To describe the prevalence of aquaporin-4 autoantibodies (anti-AQP4) in NMOSD patients and to describe the prevalence of myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibodies (anti-MOG) in anti-AQP4-negative patients. **Methods:** A retrospective review of 75 NMOSD patients at University

¹Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Băng Sương
SĐT: 0913281386

Email: suong.ntb@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Gia Bình

Medical Center HCMC from January 2022 to July 2024 was conducted. All patients met the diagnostic criteria for NMOSD as defined by the International Panel for NMO Diagnosis 2015. **Results:** The mean age was 43.6 ± 13.7 years, and females predominated (6.5:1). The majority of patients presented with acute myelitis and optic neuritis. Aquaporin-4 autoantibodies (anti-AQP4) were positive in 54/75 (72%) patients. Among the anti-AQP4-negative patients, 9/21 (42.8%) were positive for anti-MOG. **Conclusion:** The prevalence of anti-AQP4 was 72%. Anti-MOG testing should be considered in anti-AQP4-negative patients with suspected NMOSD.

Keywords: Neuromyelitis optica spectrum disorders, anti-AQP4, anti-MOG

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh (Neuromyelitis optica spectrum disorders - NMOSD) là bệnh lý tự miễn của hệ thần kinh trung ương. Tổn thương đặc hiệu là thoái hóa bao Myelin của sợi thần kinh, gặp ở dây thần kinh thị giác mà chủ yếu ở giao thoa thị giác, tổn thương bất cứ nơi nào của tủy sống mà phổ biến nhất là tủy ngực. Trong hơn 80% trường hợp, viêm tủy thị gây ra bởi các tự kháng thể (IgG) với kênh aquaporin 4. Aquaporin 4 là aquaporin (kênh vận chuyển nước) phong phú nhất trong hệ thần kinh trung ương [6]. Xét nghiệm huyết thanh anti-AQP4 ban đầu cho thấy độ đặc hiệu cao để phát hiện NMOSD (73%) [2]. Tuy nhiên ngay cả khi sử dụng các xét nghiệm nhạy nhất thì 10-30% bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng NMOSD có huyết thanh âm tính với anti-AQP4. Trong nhóm bệnh nhân anti-AQP4 âm tính có 10-40% liên quan đến các kháng thể chống lại myelin

oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG), còn lại vẫn chưa rõ nguyên nhân[4]. Các tự kháng thể anti-MOG có thể xác định một hội chứng lâm sàng chông chéo thường đáp ứng các tiêu chí lâm sàng cho NMOSD nhưng có một số khác biệt về các triệu chứng lâm sàng so với NMOSD dương tính với anti-AQP4 hoặc NMOSD âm tính với tự kháng thể. Xuất phát từ thực tế đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Nghiên cứu tỷ lệ dương tính tự kháng thể aquaporin-4 (anti-AQP4) trong phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh (NMOSD)” nhằm mục tiêu:

1. Mô tả tỷ lệ dương tính tự kháng thể aquaporin-4 (anti-AQP4) trong phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh (NMOSD)
2. Mô tả tỷ lệ dương tính tự kháng thể myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG) trong nhóm bệnh nhân âm tính với anti-AQP4.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu hàng loạt ca.

Ước tính cỡ mẫu

Áp dụng công thức ước tính cỡ mẫu cho

$$1 \text{ tỷ lệ } n = \frac{Z_{\alpha}^2 p p (1-p)}{d^2}$$

p là tỷ lệ ước tính theo các báo cáo anti-AQP4 dương tính chiếm khoảng 80% phổ viêm tủy thị thần kinh. Cỡ mẫu ước tính là cần có ít nhất là 62 ca bệnh.

Đối tượng nghiên cứu

75 bệnh nhân NMOSD đến khám tại phòng khám chuyên gia Thần kinh, phòng khám Thần kinh hoặc nhập viện điều trị tại khoa Thần kinh Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM thỏa các tiêu chuẩn thu nhận và

không có tiêu chuẩn loại trừ từ tháng 01 năm 2022 đến tháng 7 năm 2024.

Tiêu chuẩn chọn vào

Bệnh nhân trên 18 tuổi được chẩn đoán rối loạn phổ viêm tủy thị thần kinh theo tiêu chuẩn chẩn đoán NMOSD đã được công bố bởi Hội đồng quốc tế về chẩn đoán NMO năm 2015.

- Có chụp MRI sọ não và/ hoặc MRI cột sống.

- Chưa được điều trị các thuốc ức chế miễn dịch phòng ngừa tái phát trước khi được chẩn đoán chính xác NMOSD.

- Có tái khám và theo dõi ngoại trú tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM ít nhất 06 tháng.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Có bệnh đồng mắc như suy giảm miễn dịch mắc phải, ung thư đang điều trị.

- Không tìm được phim MRI.

Phương pháp nghiên cứu

Xét nghiệm anti-AQP4 thực hiện bằng phương pháp: Indirect immunofluorescence (huỳnh quang gián tiếp). Thuốc thử: Anti-Aquaporin-4 IIFT (Euroimmun).

Xét nghiệm anti-MOG thực hiện bằng phương pháp Fluorescence activated cell sorting (Phân loại tế bào dòng chảy được kích hoạt bằng huỳnh quang) trên bệnh nhân âm tính với anti-AQP4

Xử lý và phân tích số liệu

Dữ liệu từ nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian tháng 01/2022 – 07/2024, chúng tôi thu thập số liệu của 75 bệnh nhân NMOSD thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và không có tiêu chuẩn loại trừ điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân NMOSD tham gia nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung bệnh nhân

Đặc điểm	N=75 (%)
Tuổi khởi phát	
Trung bình	43,6 ± 13,7
Giới tính	
Nam	65 (86,7%)
Nữ	10 (13,3%)
Hội chứng lâm sàng	
Viêm tủy cấp	50 (66,7%)
Viêm thần kinh thị	19 (25,3%)
Tổn thương não	6 (8%)

Nhận xét: Chúng tôi ghi nhận nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 43,6 ± 13,7 tuổi; nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn nam giới (6,5:1). Đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có biểu hiện lâm sàng là viêm tủy cấp và viêm thần kinh thị.

Kết quả tỷ lệ dương tính tự kháng thể aquaporin-4 (anti-AQP4) và myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG)

Tỷ lệ dương tính tự kháng thể aquaporin-4 (anti-AQP4)	N=75 (%)
1+	14 (18,7%)
2+	22 (29,3%)
3+	17 (22,7%)
4+	1 (1,3%)
Âm tính tự kháng thể aquaporin-4 (anti-AQP4)	21 (28%)
Dương tính tự kháng thể myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG)	9 (12%)
Âm tính tự kháng thể myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG)	12 (16%)

Nhận xét: Chúng tôi ghi nhận nhóm nghiên cứu có 72% dương tính tự kháng thể aquaporin-4 (anti-AQP4). Trong nhóm âm tính tự kháng thể aquaporin-4 (anti-AQP4) có 9/21 (42,8%) dương tính tự kháng thể myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG).

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân NMOSD tham gia nghiên cứu

Nghiên cứu trên 75 bệnh nhân NMOSD, chúng tôi ghi nhận nhóm nghiên cứu có độ tuổi dao động từ 19 - 76 tuổi, trung bình là $43,6 \pm 13,7$ tuổi; nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn. Hai biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất ở đợt tấn công đầu tiên trước khi chẩn đoán chính xác NMOSD trong nghiên cứu là viêm tủy cấp (66,7%) và viêm thần kinh thị (25,3%). Kết quả này tương đồng với nhóm tác giả Nguyễn Văn Tuấn và cộng sự (2022) đã thực hiện nghiên cứu 42 bệnh nhân được chẩn đoán xác định NMOSD. Bệnh chủ yếu gặp nữ giới (80,1%), tỉ lệ nữ/ nam \approx 4:1. Tuổi khởi phát trung bình: $36,3 \pm 12,1$. Bệnh kèm thêm các bệnh tự miễn khác chiếm 15,2%. Bệnh nhân được chẩn đoán NMOSD dựa trên xét nghiệm kháng thể kháng aquaporin 4 với có tổn thương viêm tủy cấp và viêm thị thần kinh 83,3%, tổn thương khu vực gáy nòng 11,9%, hội chứng thân não/tiểu não 14,3%, viêm thị thần kinh đơn thuần 4,8%, hội chứng khu vực gian não 4,8% [7].

Nhóm tác giả Nguyễn Văn Tuấn và cộng sự (2023) tiếp tục báo cáo trên 38 bệnh nhân NMOSD có kháng thể kháng Aquaporin 4 dương tính. Kết quả cho thấy bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 81,6%, độ tuổi từ 30-49 tuổi chiếm 52,6% và tuổi trung bình $41,9 \pm 13,8$. Triệu chứng lâm sàng liệt vận động gặp chiếm tỷ lệ 89,5%, rối loạn cảm giác 86,5%, triệu chứng của thị giác 21,1% và hội chứng thân não 18,4% [5].

Kết quả tỷ lệ dương tính tự kháng thể aquaporin-4 (anti-AQP4) và myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG)

Tỷ lệ dương tính tự kháng thể aquaporin-4 (anti-AQP4) trong nghiên cứu của chúng tôi là 72%. Thụ thể aquaporin-4 là kháng nguyên đích của NMO-IgG, có vai trò trực tiếp trong quá trình sinh bệnh của NMOSD. Do đó, những bệnh nhân nghi ngờ mắc NMOSD cần được xét nghiệm tìm kháng thể anti-AQP4 trong huyết thanh. Tốt nhất, xét nghiệm kháng thể anti-AQP4 nên được thực hiện trước và trong khi điều trị ức chế miễn dịch. Ngoài ra, những bệnh nhân ban đầu có huyết thanh âm tính với kháng thể anti-AQP4 nên được xét nghiệm lại nếu nghi ngờ NMOSD [3]. Chúng tôi cũng ghi nhận trong nhóm âm tính tự kháng thể aquaporin-4 (anti-AQP4) có 9/21 (42,8%) dương tính tự kháng thể myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG). Theo nghiên cứu của Shahd H. M. Hamid và cộng sự (2017) đã ghi nhận trong 132 ca thỏa

tiêu chuẩn chẩn đoán NMOSD năm 2015 có 96/132 (73%) dương tính với anti-AQP4 và 36/132 (27%) âm tính với anti-AQP4. Trong số bệnh nhân âm tính với anti-AQP4 có 15/36 (42%) dương tính anti-MOG [2]. Theo nghiên cứu Edgar Carnero Contentti và cộng sự (2021) thu thập 155 bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán NMOSD năm 2015. Trong số 67 bệnh nhân âm tính với anti-AQP4, 36 bệnh nhân (53,7%) được xét nghiệm anti-MOG và 10 trong số họ (27,7%) dương tính anti-MOG [1]. Các tự kháng thể anti-MOG có thể xác định một hội chứng lâm sàng chông chéo thường đáp ứng các tiêu chí lâm sàng cho NMOSD nhưng có một số khác biệt về các triệu chứng lâm sàng so với NMOSD dương tính với anti-AQP4 hoặc NMOSD âm tính với tự kháng thể. So với bệnh nhân có kháng thể anti-AQP4 dương tính hoặc bệnh nhân có huyết thanh âm tính, bệnh nhân có kháng thể anti-MOG thường là nam giới, có tổn thương thần kinh thị giác nhiều hơn tùy sống, thường bị viêm dây thần kinh thị giác đồng thời hai bên, tổn thương tùy sống ở phần dưới của tùy sống và thường cho thấy khả năng phục hồi chức năng tốt hơn [8]. Việc chẩn đoán phân loại, tiên lượng cũng như chỉ định điều trị NMOSD chủ yếu dựa vào phối hợp giữa triệu chứng, chẩn đoán hình ảnh và xét nghiệm phát hiện tự kháng thể, vì không có xét nghiệm chẩn đoán đơn lẻ nào có thể xác định NMOSD. Đối với nhóm bệnh nhân âm tính anti-AQP4 cần thực hiện xét nghiệm anti-MOG để chẩn đoán chính xác nguyên nhân gây bệnh.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 75 NMOSD bệnh nhân ghi nhận có 54/75 (72%) dương tính tự kháng thể aquaporin-4. Trong nhóm âm tính

anti-AQP4 có 9/21 (42,8%) dương tính anti-MOG.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Contentti, Edgar Carnero, et al.** (2021), "What percentage of AQP4-ab-negative NMOSD patients are MOG-ab positive? A study from the Argentinean multiple sclerosis registry (RelevarEM)", *Multiple sclerosis and related disorders*. 49, p. 102742.
2. **Hamid, Shahd HM, et al.** (2017), "What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients", *Journal of neurology*. 264, pp. 2088-2094.
3. **Jarius, S, Wildemann, B, and Paul, F** (2014), "Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment", *Clinical & Experimental Immunology*. 176(2), pp. 149-164.
4. **Jarius, Sven, et al.** (2020), "Neuromyelitis optica", *Nature Reviews Disease Primers*. 6(1), p. 85.
5. **Khôi, Vũ Văn and Tuấn, Nguyễn Văn** (2022), "Một số yếu tố tiên lượng của phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh", *Tạp chí Y học Việt Nam*. 521(2).
6. **Lana-Peixoto, Marco A and Talim, Natália** (2019), "Neuromyelitis optica spectrum disorder and anti-MOG syndromes", *Biomedicines*. 7(2), p. 42.
7. **Nguyễn, Văn Tuấn and Nguyễn, Văn Sỹ** (2022), "Đặc điểm lâm sàng của phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh", *Tạp chí Y học Việt Nam*. 520(1A).
8. **Sato, Douglas Kazutoshi, et al.** (2014), "Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders", *Neurology*. 82(6), pp. 474-481.

NỒNG ĐỘ ETHANOL TRONG MÁU VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN CẤP CỨU DO TAI NẠN GIAO THÔNG

Lê Thanh Hà¹, Đậu Văn Hoàng¹, Nguyễn Văn Cường¹,
Mai Thị Phương Thảo¹, Lê Thị Hằng¹, Cấn Thu Anh¹,
Đỗ Nguyễn Hoàng Anh¹, Phạm Văn Trân¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Định lượng nồng độ ethanol trong máu, đánh giá mối liên quan giữa một số yếu tố với nồng độ ethanol trong máu ở những người cấp cứu do tai nạn giao thông (TNGT). **Đối tượng và phương pháp:** 104 người bị TNGT và 106 người khỏe mạnh được xét nghiệm ethanol bằng máy xét nghiệm sinh hóa tự động Olympus AU5800 (Hãng Beckman Coulter, Hoa Kỳ). **Kết quả:** Tỷ lệ dương tính ethanol trong máu những người bị TNGT là 25,96% với nồng độ $47,11 \pm 89,26$ mg/dL. Trong số những người bị TNGT có kết quả xét nghiệm ethanol trong máu dương tính, cao nhất là nhóm tuổi 30-50 (> 40%), 100% là nam giới, chấn thương sọ não cao nhất (77,78%), chủ yếu nhập viện trong khoảng thời gian 24h-3h (20,19%). **Kết luận:** Tất cả những người bị TNGT có nồng độ ethanol trong máu cao đều là nam giới, nhiều nhất ở lứa tuổi 30-50, hơn 3/4 là bị chấn thương sọ não, nhập viện trong khoảng thời gian 24h-3h. Rõ ràng là khi đã uống rượu, bia thì không điều khiển phương tiện khi tham gia giao thông.

Từ khóa: Ethanol, tai nạn giao thông.

¹Bộ môn Khoa Sinh hóa - Bệnh viện Quân y 103 - Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thanh Hà

SĐT: 0905111955

Email: lethanhhash@yahoo.com

Ngày nhận bài: 28.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 7.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

SUMMARY

ETHANOL CONCENTRATION IN BLOOD AND SOME RELATED FACTORS IN EMERGENCY PATIENTS DUE TO TRAFFIC ACCIDENTS

Objective: Quantify the blood ethanol concentration, evaluate the correlation between some factors and blood ethanol concentration of people receiving emergency treatment due to traffic accidents. **Subjects and methods:** 104 people with traffic accidents and 106 healthy people were tested for ethanol using an Olympus AU5800 automatic biochemical testing machine (Beckman Coulter, USA). **Results:** The positive rate of ethanol in blood of people with traffic accidents was 25,96% with a concentration of $47,11 \pm 89,26$ mg/dL. Among people in traffic accidents with positive blood ethanol test results, the highest numbers were in the 30-50 age group (over 40%), 100% were men, the highest numbers were traumatic brain injury (77,78%), mostly hospitalized within a period of 24h-3h (20,19%). **Conclusions:** All people in traffic accidents with high blood ethanol concentrations were men, most of them were in the 30-50 age group, more than 3/4 of them had traumatic brain injuries, and were hospitalized within a period of 24-3 hours. Obviously, if you drink alcohol or beer, you should not drive a vehicle in traffic.

Keywords: Ethanol, traffic accident

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới tai nạn giao thông (TNGT) đường bộ là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ tám ở tất cả các nhóm tuổi, vượt qua HIV/AIDS, bệnh lao và tiêu chảy [5]. Tại Việt Nam, thống kê trung bình mỗi ngày có khoảng 30 người tử vong và hàng trăm người bị thương tật do TNGT. TNGT ở Việt Nam chủ yếu xảy ra ở người trẻ làm ảnh hưởng trực tiếp đến kinh tế, giảm sức lao động và gây gánh nặng cho xã hội [3,4].

Theo một số nghiên cứu, ước tính có khoảng 36,9% số vụ TNGT và 11% số người chết do TNGT có liên quan đến rượu, bia. Việt Nam là nước xếp thứ 2 ở khu vực Đông Nam Á về mức tiêu thụ rượu bia. Việt Nam cũng là nước có tỷ lệ tử vong do TNGT liên quan đến rượu bia cao nhất với tỷ lệ 18,45%. Trong khi các nước khác có tỷ lệ thấp hơn như Lào (15,85%), Thái Lan (13,15%), Timor Leste (0,15%), Myanmar (0,25%), Brunei (0,3%), Malaysia (0,7%), Indonesia (1,9%) và Singapore (2,25%) [4]. Ở Châu Á, tỷ lệ này ở Ấn Độ (17,6%), Hàn Quốc (14,6%) và Trung Quốc (13,3%). Mông Cổ là nước có tỷ lệ này cao nhất ở châu Á (20,7%) [7].

Từ trước đến nay tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về nồng độ ethanol trong máu ở những người bị TNGT nên chúng tôi đã tiến hành đề tài “Nghiên cứu nồng độ ethanol trong máu và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân cấp cứu do tai nạn giao thông tại Bệnh viện Quân y 103” nhằm đánh giá nồng độ ethanol trong máu và mối liên quan giữa một số yếu tố với nồng độ ethanol trong máu ở những người cấp cứu TNGT tại Bệnh viện Quân y 103.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 104 người bị TNGT được điều trị cấp cứu tại Bệnh viện Quân y 103.

Nhóm chứng là 106 người khỏe mạnh kiểm tra sức khoẻ để xin cấp bằng lái xe tại Bệnh viện Quân y 103.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu theo phương pháp mô tả cắt ngang kết hợp với so sánh yếu tố nguy cơ (nồng độ ethanol trong máu) giữa các nhóm nghiên cứu từ tháng 03/2024 đến tháng 06/2024. Xét nghiệm tiến hành tại Bộ môn Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Quân y 103.

2.2.2. Phương pháp xét nghiệm

Ethanol được định lượng trên máy Olympus AU5800 của hãng Beckman Coulter, Hoa Kỳ theo phương pháp enzym động học. Ethanol và NAD được chuyển thành acetaldehyd và NADH dưới xúc tác của ADH (alcol dehydrogenase). NADH được hình thành trong quá trình phản ứng làm thay đổi độ hấp thụ quang học. Tiến hành đo độ hấp thụ ở bước sóng 340nm.

Quy trình xét nghiệm ethanol sử dụng hoá chất và hệ thống máy Olympus AU5800 định lượng chính xác nồng độ ethanol huyết tương trong khoảng 10-600 mg/dL (0,01–0,60%, 0,1–6,0 g/L). Khi nồng độ ethanol trong huyết tương <10 mg/dL, kết quả xét nghiệm sẽ được chuyển đổi thành “ÂM TÍNH”. Khi nồng độ ethanol trong huyết tương >10 mg/dL, kết quả xét nghiệm hiển thị chính xác giá trị định lượng được và có thể chuyển đổi thành “DƯƠNG TÍNH” khi tiến hành xử lý số liệu.

2.2.3. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm Excel. Tính số trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị min, max, tính tỷ lệ phần trăm.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nồng độ ethanol máu ở các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Tỷ lệ dương tính ethanol trong máu ở các nhóm nghiên cứu

Nồng độ ethanol	Nhóm người khỏe mạnh		Nhóm TNGT	
	n	%	n	%
Dương tính (>10 mg/dL)	0	0	27	25,96
Âm tính (<10 mg/dL)	106	100	77	74,04
Tổng	106	100	104	100

Bảng 3.2. Nồng độ ethanol máu ở các nhóm nghiên cứu

Nồng độ ethanol (mg/dL)	Nhóm người khỏe mạnh		Nhóm TNGT	
	<10	<10	<10	357,37
Trung bình	<10		47,11±89,26	
Min-Max	<10	<10	<10	357,37

Theo kết quả trên Bảng 3.1, tỷ lệ dương tính ethanol trong máu (nồng độ >10mg/dL) ở nhóm người khỏe mạnh là 0% và nhóm TNGT là 25,96%.

Theo kết quả ở Bảng 3.2, nồng độ ethanol trong máu của nhóm người khỏe

mạnh là <10 mg/dL và nhóm TNGT là 47,11±89,26 mg/dL.

3.2. Kết quả liên quan giữa một số yếu tố với nồng độ ethanol trong máu ở người cấp cứu do TNGT

3.2.1. Kết quả liên quan giữa tuổi với nồng độ ethanol ở người cấp cứu do TNGT

Bảng 3.3. Kết quả liên quan giữa tuổi với nồng độ ethanol ở người cấp cứu do TNGT

TT	Nhóm tuổi	Nhóm ethanol dương tính (>10 mg/dL)		Nhóm ethanol âm tính (<10 mg/dL)		Tổng		Tỷ lệ ethanol dương tính (>10 mg/dL)
		n	%	n	%	n	%	
1	11-19	0	0	18	23,38	18	17,31	0
2	20-29	8	29,63	23	29,87	31	29,81	25,8
3	30-39	9	33,33	13	16,88	22	21,15	40,9
4	40-49	6	22,22	8	10,39	14	13,46	42,9
5	50-59	3	11,11	6	7,79	9	8,65	33,3
6	60-69	0	0	4	5,19	4	3,85	0
7	70-79	1	3,70	5	6,49	6	5,77	16,7
Tổng		27	100	77	100	104	100	

Theo kết quả ở Bảng 3.3, ở nhóm ethanol dương tính, TNGT xảy ra nhiều nhất ở nhóm tuổi 30-39, không gặp ở nhóm tuổi 11-19 và 60-69. Ở nhóm ethanol âm tính, TNGT xảy ra nhiều nhất ở nhóm tuổi từ 20-29, ít ở

nhóm >50. Đặc biệt ở nhóm tuổi 11-19, không có trường hợp nào bị TNGT có kết quả ethanol dương tính. Ngoài ra, tỷ lệ ethanol dương tính ở những người bị TNGT tập trung chủ yếu ở độ tuổi 30-50 (> 40%).

3.3.2. Kết quả liên quan giữa giới tính với nồng độ ethanol ở người cấp cứu do TNGT

Bảng 3.4. Kết quả liên quan giữa giới tính với nồng độ ở người cấp cứu do TNGT

Giới tính	Nhóm ethanol dương tính (>10 mg/dL)		Nhóm ethanol âm tính (<10 mg/dL)		Tổng	
	N	%	n	%	n	%
Nam	27	100	49	63,63	76	73,08
Nữ	0	0	28	36,37	28	26,92
Tổng số	27	100	77	100	104	100

Theo kết quả Bảng 3.4, trong nhóm ethanol dương tính, TNGT xảy ra hoàn toàn ở nam giới (100%). Trong nhóm ethanol âm tính, TNGT xảy ra ở nam giới là 63.63%, cao hơn nữ giới (26,92%).

3.3.3. Kết quả liên quan giữa chẩn đoán với nồng độ ethanol ở người cấp cứu do TNGT

Bảng 3.5. Kết quả liên quan giữa chẩn đoán khi vào viện với nồng độ ethanol ở người cấp cứu do TNGT

TT	Chẩn đoán khi vào viện	Nhóm ethanol dương tính (>10 mg/dL)		Nhóm ethanol âm tính (<10 mg/dL)		Tổng	
		n	%	n	%	n	%
1	Chấn thương sọ não	21	77,78	26	33,77	47	45,19
2	Chấn thương cột sống	0	0	3	3,90	3	2,88
3	Gãy xương chi trên	1	3,70	6	7,79	7	6,73
4	Gãy xương chi dưới	2	7,41	21	27,27	23	22,12
5	Đa chấn thương	1	3,70	4	5,19	5	4,81
6	Chấn thương ngực	0	0	4	5,19	4	3,85
7	Vết thương phân mềm	2	7,41	13	16,88	15	14,42
Tổng		27	100	77	100	104	100

Theo kết quả ở Bảng 3.5, ở nhóm ethanol dương tính, TNGT có tỷ lệ cao dẫn đến chấn thương sọ não (77,78%), trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm ethanol âm tính chỉ là 33,77%.

3.3.4. Kết quả liên quan giữa thời gian vào viện với nồng độ ethanol ở người cấp cứu do TNGT

Bảng 3.6. Kết quả liên quan giữa thời gian khi vào viện với nồng độ ethanol ở người cấp cứu do TNGT

TT	Thời gian khi vào viện	Nhóm ethanol dương tính (>10 mg/dL)		Nhóm ethanol âm tính (<10 mg/dL)		Tổng	
		n	%	n	%	n	%
1	0:00-3:00	9	33,33	12	15,58	21	20,19
2	3:00-6:00	1	3,70	3	3,90	4	3,85
3	6:00-9:00	0	0	7	9,09	7	6,73
4	9:00-12:00	2	7,41	15	19,48	17	16,35

5	12:00-15:00	0	0	11	14,29	11	10,58
6	15:00-18:00	4	14,81	12	15,58	16	15,38
7	18:00-21:00	2	7,41	9	11,69	11	10,58
8	21:00-24:00	9	33,33	8	10,39	17	16,35
Tổng		27	100	77	100	104	100

Theo kết quả ở Bảng 3.6, ở nhóm ethanol dương tính, tỉ lệ nhập viện cao nhất trong khoảng thời gian 21h-03h, thấp nhất trong khoảng 12-15h. Ở nhóm ethanol âm tính, tỉ lệ nhập viện cao nhất trong khoảng thời gian 9h-12h, thấp nhất trong khoảng 3h-6h.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Nồng độ ethanol trong máu ở những người nhập viện do TNGT

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra có mối liên quan giữa việc sử dụng rượu bia khi tham gia giao thông và nguy cơ bị TNGT. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong nhóm nhập viện do TNGT, có 25,96% số ca dương tính với ethanol trong máu. Theo Huỳnh Văn Hùng nạn nhân bị TNGT đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Cà Mau có sử dụng rượu, bia chiếm 34,5% [1]. Theo Nguyễn Trung Kiên, có 53.36% nạn nhân bị TNGT có nồng độ ethanol trong máu [2]. Kết quả của các nghiên cứu này đã cho thấy có một tỷ lệ lớn người bị TNGT tại Việt Nam có uống rượu bia.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ ethanol trong máu của nhóm người khỏe mạnh là <10 mg/dL, nhóm TNGT là 47,11±89,26 mg/dL. Kết quả này khá phù hợp với quy định mức phạt nồng độ ethanol được quy định tại nghị định 100/2019/NĐ-CP tại Việt Nam. Theo đó, người điều khiển xe trên đường mà trong máu có nồng độ ethanol >50 mg/dL thì sẽ bị giam xe.

4.2. Mối liên quan giữa một số yếu tố với nồng độ ethanol ở những người nhập viện do TNGT

Tỷ lệ có kết quả xét nghiệm ethanol dương tính ở những người bị TNGT tập trung ở độ tuổi 30-50 (> 40%). Một trong những lý do để giải thích điều này là có thể tại Việt Nam, những người ở lứa tuổi 30-50 thường có thói quen sử dụng rượu, bia khi tham gia giao thông hơn so với các lứa tuổi khác. Trong khi đó, kết quả cũng chỉ ra rằng ở các nhóm tuổi từ 60 trở lên tỷ lệ có kết quả xét nghiệm ethanol dương tính ở những người bị TNGT rất thấp hoặc không có trường hợp nào. Điều đặc biệt cần lưu ý ở đây là ở nhóm tuổi thanh thiếu niên (11-19), 100% trường hợp bị TNGT ở nhóm tuổi này đều có kết quả xét nghiệm ethanol máu âm tính. Điều này có thể giải thích TNGT xảy ra ở những người 11-19 tuổi chủ yếu liên quan đến ý thức và kỹ năng của họ khi tham gia giao thông. Tóm lại, kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã cung cấp cái nhìn tổng quát về mối quan hệ giữa các nhóm tuổi và mức độ dương tính ethanol trong cơ thể, giúp cho các nhà nghiên cứu và chuyên gia có thêm dữ liệu để đưa ra các chiến lược can thiệp và phòng ngừa phù hợp với từng đối tượng trong cộng đồng nhằm giảm thiểu số lượng TNGT.

Kết quả nghiên cứu còn cho thấy có mối liên quan giữa giới tính với kết quả xét nghiệm ethanol máu dương tính ở những người nhập viện do TNGT. Ở đây có sự khác biệt rõ rệt giữa nam và nữ trong số những người bị TNGT có liên quan đến rượu, bia. Trong số 27 trường hợp bị TNGT xét nghiệm ethanol dương tính thì 100% là nam giới. Không có trường hợp nào là nữ giới được

phát hiện có mức độ ethanol dương tính trong nghiên cứu này.

Nghiên cứu cũng cho thấy cái nhìn sơ bộ về mối liên quan giữa nồng độ ethanol và các loại chấn thương khi bệnh nhân nhập viện. Trong nhóm người bị TNGT có nồng độ ethanol dương tính, tỉ lệ bị chấn thương sọ não (77,18%) cao vượt trội so với những tổn thương khác và cao hơn so với nhóm TNGT có nồng độ ethanol âm tính. Điều này chứng tỏ sử dụng rượu, bia làm tăng nguy cơ chấn thương sọ não. Các loại chấn thương khác có thể gặp nhưng với tỉ lệ thấp hơn rất nhiều. Trong nhóm người bị TNGT có nồng độ ethanol âm tính, tỉ lệ chấn thương sọ não vẫn là cao nhất (33,77%), tiếp đến là gãy xương chi dưới (27,27%) và vết thương phần mềm (16,88%). Như vậy theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi bị TNGT cho dù có uống rượu bia hay không thì nguy cơ bị chấn thương sọ não là cao nhất.

Những người bị TNGT vào viện tại các thời điểm khác nhau trong ngày. Khoảng thời gian nhập viện nhiều nhất là 24h-3h với tổng cộng 21/104 người (20,19%) chiếm tỷ lệ cao nhất, trong đó 9/27 trường hợp (33,33%) có xét nghiệm ethanol dương tính (>10 mg/dL) và 12/77 trường hợp (15,58%) có xét nghiệm ethanol âm tính (<10 mg/dL). Khoảng thời gian nhập viện nhiều thứ hai là 21h-24h với tổng cộng 17/104 người (16,35%), trong đó 9/27 trường hợp (33,33%) có xét nghiệm ethanol dương tính và 8/77 trường hợp (10,39%) có xét nghiệm ethanol âm tính. Như vậy, theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khoảng thời gian 21h-3h có tỉ lệ các nạn nhân bị TNGT liên quan đến sử dụng rượu bia là 18/104 (17,3%), chiếm tỷ lệ cao nhất. Thời điểm này có nhiều người bị TNGT sau khi uống rượu bia có thể do thời gian 21h-3h là thời điểm người dân thường

uống rượu, bia cao hơn các thời điểm khác trong ngày. Đây là khoảng thời gian cuối ngày làm việc, khi mọi người có thể tụ tập ở các quán ăn, nhà hàng hoặc tổ chức tiệc tùng tại nhà... Bên cạnh đó, vào ban đêm, điều kiện ánh sáng kém hơn nên người lái xe có thể khó phát hiện các vật cản trên đường. Kết hợp với tình trạng sử dụng rượu bia, điều này có thể gây ra các TNGT nghiêm trọng vào những giờ khuya và sáng sớm. Theo Hội thảo Quốc gia “Công bố kết quả Nghiên cứu ảnh hưởng của việc lạm dụng đồ uống có cồn đến hành vi điều khiển mô tô, xe máy tại Việt Nam” năm 2019, các vụ TNGT do lái xe sử dụng rượu bia, tai nạn thường xảy ra vào buổi tối trong khoảng 18h-24h và cao hơn ở các ngày cuối tuần. Kết quả nghiên cứu này có sự khác nhau có thể do nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu chưa đủ lớn và thời gian nghiên cứu chưa đủ dài.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, trong khoảng thời gian từ 6h-9h và 12h-15h, số người bị TNGT liên quan đến nồng độ ethanol bằng 0. Các khoảng thời gian này thường là thời gian làm việc, khi mà nhiều người phải đi làm, đến trường học hoặc thực hiện các hoạt động khác liên quan đến công việc. Do đó, người dân thường có ít cơ hội uống rượu bia trong thời gian này. Bên cạnh đó, vào các giờ cao điểm và giờ làm việc, điều kiện giao thông thường được quản lý tốt hơn và môi trường lái xe có thể ổn định hơn, giúp giảm thiểu các tình huống nguy hiểm liên quan đến sử dụng rượu bia. Tóm lại, các khoảng thời gian từ 6h-9h và từ 12h-15h thường là thời gian mà người dân ít uống rượu bia nên nguy cơ TNGT liên quan đến sử dụng rượu bia trong khoảng thời gian này thường ít hơn so với các khoảng thời gian khác.

Trong số những người bị TNGT có nồng độ ethanol âm tính, có sự phân bố thời gian nhập viện tương đối đồng đều, thấp nhất trong khoảng thời gian 3h-6h (3,9%), tương đối cao hơn trong khoảng 9h-12h (19,48%). Lý do có thể trong khoảng thời gian 3h-6h, người dân thường ít đi lại hơn nên nguy cơ bị TNGT thấp hơn các thời gian khác trong ngày.

V. KẾT LUẬN

Tất cả những người bị TNGT có nồng độ ethanol trong máu cao đều là nam giới, nhiều nhất ở lứa tuổi 30-50, hơn 3/4 bị chấn thương sọ não, nhập viện trong khoảng thời gian 24h-3h. Kết quả của nghiên cứu đã chỉ ra một điều rõ ràng là khi đã uống rượu, bia thì không điều khiển phương tiện khi tham gia giao thông.

TÀI LIỆU KHAM KHẢO

1. **Huỳnh Văn Hùng (2012)**, “Nghiên cứu tình hình thương tích do tai nạn giao thông đường bộ đến khám và điều trị tại Bệnh viện đa khoa Cà Mau”, Luận án chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.
2. **Nguyễn Trung Kiên (2020)**, “Nghiên cứu tình hình chấn thương và đánh giá xử trí cấp cứu bệnh nhân bị tai nạn giao thông tại bệnh viện 121 năm 2019-2020”, Luận văn chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.
3. **Trần Minh Hào, Vũ Minh Hải (2021)**, “Mức độ chấn thương và thực trạng sơ cấp cứu trước viện tai nạn giao thông đường bộ đến khám tại bệnh viện đa khoa Tiền Hải, Thái Bình năm 2016”, Tạp chí Y học Việt Nam.
4. **Vũ Mạnh Độ (2013)**: Thực trạng và hậu quả thương tích giao thông đường bộ ở người bệnh điều trị tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Nam Định 3 tháng đầu năm 2013, Luận văn thạc sĩ Y tế cộng đồng, Đại học Y Dược Thái Bình.
5. **Andrade S. S. and M. H. Jorge (2017)**, “Hospitalization due to road traffic injuries in Brazil, 2013: hospital stay and costs”, *Epidemiol Serv Saude*, 26(1).
6. **Sharma, Sumita; Patnaik, Lipilekha; Mohanty, Sambadana; Sahu, Trilochan (2021)**, “An Epidemiological Study on Road Traffic Accidents at a Tertiary Care Hospital of Eastern India”, *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University* 16(2).
7. **Vira K., James V. O., Terry S., Jetn S., Viratt P. (2005)**, “The role of alcohol in Thailand motorcycle crashes”, *National Library of Medicine*.

KHẢO SÁT TỶ LỆ NHIỄM HPV THEO ĐỘ TUỔI DỰA TRÊN XÉT NGHIỆM HPV MRNA E6/E7 Ở BỆNH NHÂN KHÁM TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN QUỐC TẾ SÀI GÒN

Phạm Hoàng Anh¹, Huỳnh Thị Bích Thuận¹, Phạm Trung Hà¹

TÓM TẮT.

Mở đầu: Hầu hết các nghiên cứu trước đây về HPV dựa trên DNA cho thấy tần suất nhiễm suy giảm theo độ tuổi càng cao hoặc được đặc trưng bởi đường cong dạng chữ U. Xét nghiệm mới HPV Aptima hướng đến hoạt động sinh ung thư của virus HPV dựa trên mRNA E6/E7 liệu có làm thay đổi đặc điểm này khi phân tích tỷ lệ nhiễm HPV theo độ tuổi.

Mục tiêu: 1. Xác định tỷ lệ nhiễm HPV dựa trên xét nghiệm HPV mRNA E6/E7; 2. Đặc điểm tỷ lệ nhiễm HPV theo độ tuổi trên bệnh nhân khám phụ khoa tại Bệnh viện phụ sản quốc tế Sài Gòn.

Đối tượng - phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả 7.154 phụ nữ có độ tuổi từ 17 đến 87 tuổi khám tại Bệnh viện phụ sản quốc tế Sài Gòn từ tháng 01/2023 đến tháng 05/2024. Phương pháp xét nghiệm HPV mRNA phát hiện mục tiêu là các mRNA từ biểu hiện vùng gen sinh ung E6/E7 của 14 type HPV nguy cơ cao.

Kết quả: Tỷ lệ nhiễm HPV là 13,3%; trong đó nhiễm HPV type 16 chiếm 11,1%, HPV type

18/45 chiếm 8,0%, đồng nhiễm HPV nhóm type 16, 18/45 chiếm 0,8% và HPV 11 type nguy cơ cao khác là 80,1%. Đỉnh cao tỷ lệ nhiễm HPV ở nhóm phụ nữ trẻ 17-29 tuổi (22,0%), đứng thứ 2 là nhóm 30-39 tuổi (16,2%), kế tiếp là nhóm 40-49 tuổi (11,4%) và cuối cùng là nhóm 50-87 tuổi (8,9%). Có mối tương quan giữa độ tuổi và tình trạng nhiễm HPV ($p < 0,001$).

Kết luận: Tần suất nhiễm HPV dựa trên xét nghiệm HPV mRNA E6/E7 tại Bệnh viện phụ sản quốc tế Sài Gòn là 13,3%. Đỉnh cao tỷ lệ nhiễm HPV ở nhóm phụ nữ trẻ và suy giảm theo nhóm tuổi càng cao tương tự với kết quả của các nghiên cứu khác.

Từ khóa: Tỷ lệ nhiễm HPV, độ tuổi, HPV mRNA E6/E7, Phụ sản quốc tế Sài Gòn.

SUMMARY

STUDY ON AGE-SPECIFIC PREVALENCE OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS BASED ON EXPRESSION OF mRNA E6/E7 IN PATIENTS AT SAIGON INTERNATIONAL OBST-GYNEC HOSPITAL

Background: Most of the previous studies on DNA-based HPV infection showed that HPV prevalence decreased with increasing age or it was characterized by a U-shaped curve. How does the method in the Aptima HPV target oncogenic activity of the HPV by detecting E6/E7 mRNA affect the prevalence of HPV infection by age?

¹Khoa xét nghiệm, Bệnh viện Phụ sản Quốc Tế Sài Gòn

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hoàng Anh
SĐT: 0765619225

Email: anh.phamhoang@sihospital.com.vn

Ngày nhận bài: 18.6.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.7.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Gia Bình

Objectives: 1. Determine HPV prevalence using HPV mRNA E6/E7 testing, 2. Study of trend in HPV infection rate among women age in patients at Sai Gon international OBST-GYNEC hospital.

Methods: Cross-sectional study described 7.154 cases of women (17-87 age) who visited Sai Gon international OBST-GYNEC hospital from January, 2023 to May, 2024. HPV mRNA E6/E7 test is an in vitro nucleic acid amplification test for the qualitative detection of E6/E7 viral messenger RNA (mRNA) from 14 high-risk types of HPV.

Results: The prevalence of HPV infection was 13,3%; HPV type 16 prevalence was 11,1%, HPV type 18/45 were 8,0%, coinfection with HPV type 16, 18/45 were 0,8% and other high-risk types of HPV were 80,1%. The highest prevalence of HPV infection was observed in younger aged 17 to 29 years was 22,0%, the lower second group in aged 30 to 39 years was 16,2%, the third in aged 40 to 49 was 11,4% and finally lowest group in aged 50 to 87 years was 8,9%. There is a statistically significant relationship between HPV prevalence and age ($p < 0,001$).

Conclusions: The prevalence of HPV infection using HPV mRNA E6/E7 test in patients at Sai Gon international OBST-GYNEC hospital was 13,3%. HPV infection prevalence decreased with increasing age from a peak prevalence in younger women is similar to the result of other studies.

Keywords: HPV infection, age, HPV mRNA E6/E7, Sai Gon international OBST-GYNEC hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là một trong những bệnh ung thư gây tử vong đứng hàng thứ hai ở nữ giới. Nhiễm virus HPV nguy cơ cao là

điều kiện tiên quyết dẫn đến phần lớn các tiền tổn thương cổ tử cung và ung thư cổ tử cung nếu không được điều trị kịp thời. Hầu hết các nghiên cứu cộng đồng dựa trên phương pháp HPV DNA ghi nhận tần suất nhiễm HPV khoảng 10% và tỷ lệ này khác nhau tùy thuộc vào các vùng địa lý và dân cư [1,4]. Nguy cơ nhiễm virus HPV đặc biệt cao ở đối tượng phụ nữ trẻ ngay sau khi hoạt động tình dục với tỷ lệ nhiễm đỉnh điểm ở độ tuổi dưới 30 tuổi và thấp hơn đáng kể ở phụ nữ trên 30 tuổi. Trong những năm gần đây, sự xuất hiện của xét nghiệm HPV dựa trên mRNA E6/E7 trong sàng lọc ung thư cổ tử cung đã giảm thiểu nguy cơ dương tính giả tới 24% so với HPV DNA. Sự thay đổi về phương pháp xét nghiệm HPV liệu có ảnh hưởng đến tần suất nhiễm và tỷ lệ nhiễm theo độ tuổi như đã được báo cáo trước đây. Chính vì lý do này nên chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài: “Khảo sát tỷ lệ nhiễm HPV theo độ tuổi dựa trên xét nghiệm HPV mRNA ở bệnh nhân khám tại Bệnh viện phụ sản quốc tế Sài Gòn” có ý nghĩa cung cấp dữ liệu tần suất nhiễm chung và đặc điểm xu hướng tỷ lệ nhiễm theo yếu tố nhóm tuổi dựa trên nền tảng của một phương pháp xét nghiệm mới.

Mục tiêu: Xác định tần suất nhiễm HPV và phân tích tỷ lệ nhiễm theo nhóm tuổi ở đối tượng phụ nữ khám tại Bệnh viện phụ sản quốc tế Sài Gòn.

I. TỔNG QUAN

Tại Việt Nam các nghiên cứu về HPV cho đến nay tập trung chủ yếu trên đối tượng nữ giới, với tỷ lệ nhiễm HPV dao động từ 0,9% đến 19,97% ở phụ nữ trong tuổi sinh đẻ, tỷ lệ thay đổi khác nhau tùy thuộc theo từng vùng, miền, đối tượng nghiên cứu, nơi

thực hiện đề tài là tại bệnh viện hay cộng đồng dân cư [1,4].

Theo Hiệp hội Quốc tế Nghiên cứu về ung thư ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV là 10,41% (95% khoảng tin cậy là 10,2-10,7%) và các type HPV thay đổi tùy theo vùng và miền trên thế giới. Tỷ lệ nhiễm HPV tại Châu Phi là 22,12%, Châu Mỹ chiếm 12,95%; Châu Âu và Châu Á vào khoảng 8% [4].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Trong khoảng thời gian từ tháng 01/2023 đến tháng 05/2024 có 7.154 bệnh nhân đến khám tầm soát ung thư cổ tử cung tại Bệnh viện phụ sản quốc tế Sài Gòn được đưa vào nhóm đối tượng nghiên cứu.

2.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Phụ nữ đã có quan hệ tình dục, hiện không mang thai.

Không đặt thuốc điều trị phụ khoa trước đó ít nhất 7 ngày.

Không thực rửa âm đạo hay không trong thời kỳ hành kinh trước khi lấy mẫu.

Chưa có tiền sử xét nghiệm HPV mRNA E6/E7.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: hồi cứu cắt ngang mô tả.

Địa điểm nghiên cứu: Phòng sinh học phân tử, Bệnh viện phụ sản quốc tế Sài Gòn.

Cỡ mẫu: nghiên cứu mô tả cắt ngang nên cỡ mẫu tính theo công thức:

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

Trong đó: - Z: hệ số tin cậy (với $\alpha = 0,05$ thì $Z_{0,975} = 1,96$).

- p: Tần suất nhiễm HPV là 16,5% (Nguyễn Hữu Huy và cộng sự, 2021).

- d: sai số cho phép = 0,02.

Vậy tổng số mẫu trong nghiên cứu được đề nghị là 1.323 đối tượng. Thực tế nghiên cứu khảo sát được 7.154 trường hợp đáp ứng với các tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu. Những trường hợp khảo sát có tiền sử xét nghiệm HPV mRNA trước đó khi nhập thông tin vào phần mềm xét nghiệm Labconn sẽ được loại khỏi nhóm đối tượng nghiên cứu dựa vào mã số khám được cấp riêng biệt cho mỗi bệnh nhân.

Các biến số trong nghiên cứu

Độ tuổi được thu thập cùng với các thông tin của bệnh nhân gồm mã số, họ tên, giới tính, chẩn đoán, địa chỉ thông qua phần mềm xét nghiệm Labconn.

Xét nghiệm HPV mRNA E6/E7 được thực hiện trên hệ thống máy Panther có kết nối với phần mềm Labconn. Máy Panther quét code để chạy xét nghiệm và đẩy kết quả trở lại cho phần mềm Labconn.

2.4. Phương pháp thực hiện

Quy trình thực hiện

Thu thập mẫu bệnh phẩm dịch cổ tử cung.

Chạy xét nghiệm định tính HPV trên hệ thống máy Panther nhằm phát hiện 14 type HPV nguy cơ cao bao gồm 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 thông qua sự biểu hiện mRNA vùng gene E6/E7 của virus HPV.

Tiến hành định type HPV 16, nhóm type 18/45 cho mẫu HPV dương tính trên cùng hệ thống máy Panther sử dụng hóa chất HPV định type 16, 18/45.

Nguyên lý kỹ thuật xét nghiệm HPV mRNA E6/E7 trên hệ thống máy Panther

Xét nghiệm HPV mRNA E6/E7 có ba bước chính, diễn ra trên cùng một tube:

Bắt mục tiêu: Hút mẫu cho vào ống chuyển mẫu chứa môi trường thích hợp. Khi thực hiện xét nghiệm, mRNA mục tiêu bị bắt

giữ bởi các oligomer được liên kết với các vi hạt từ tính. Đây là điểm khác biệt lớn nhất trong xét nghiệm HPV mRNA của nghiên cứu này so với các nghiên cứu khác dựa trên DNA. Phức hợp oligomer bắt giữ - mục tiêu sau đó được lấy ra khỏi dung dịch bằng cách giảm nhiệt độ của phản ứng về nhiệt độ phòng. Các hạt được rửa để loại bỏ phức hợp mẫu dư có thể chứa chất ức chế cho quá trình khuếch đại.

Khuếch đại mục tiêu: mRNA HPV được khuếch đại qua trung gian phiên mã dựa trên phương pháp khuếch đại đẳng nhiệt acid nucleic sử dụng hai enzyme, enzyme sao mã ngược và T7 RNA polymerase. Quá trình sao mã ngược để tạo bản sao DNA của chuỗi mRNA đích chứa một trình tự khởi đầu cho T7 RNA polymerase. T7 RNA polymerase tạo ra nhiều bản sao RNA amplicon từ khuôn DNA bản sao.

Phát hiện các sản phẩm khuếch đại bởi thử nghiệm bảo vệ lai hóa bằng cách sử dụng các probe acid nucleic sợi đơn được đánh dấu bằng hóa phát quang bổ sung vào các amplicon.

Chứng nội (Internal control - IC) được thêm vào mỗi phản ứng thông qua thuốc thử Target capture để giám sát việc bắt mục tiêu, khuếch đại và các bước phát hiện của xét nghiệm. Tín hiệu IC và các tín hiệu HPV

được phân biệt bởi động học và cường độ phát xạ ánh sáng.

2.5. Phân tích thống kê

Phần mềm thống kê SPSS 20.0 được sử dụng để phân tích dữ liệu (phân tích bằng thử nghiệm χ^2 , với $P < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê).

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu cắt ngang này được thông qua bởi Hội đồng xét duyệt đề cương và đồng ý cho thực hiện nghiên cứu.

Mọi thông tin mà đối tượng cung cấp được chúng tôi giữ bí mật và mã hóa bằng dữ liệu thống kê, chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu khoa học.

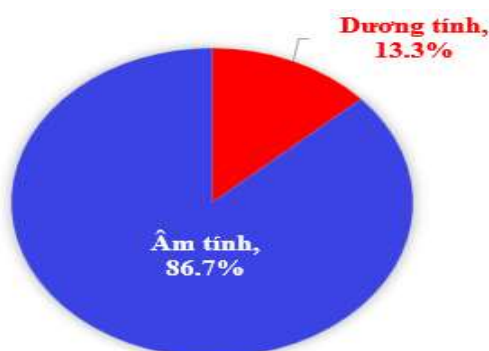
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu khảo sát trên tổng số 7.154 phụ nữ từ 17 đến 87 tuổi có thực hiện xét nghiệm HPV mRNA E6/E7 với độ tuổi trung bình là $42,30 \pm 10,30$ tuổi.

3.2. Tỷ lệ nhiễm HPV mRNA E6/E7 và sự phân bố các type HPV

Qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 954 ca có kết quả HPV mRNA E6/E7 dương tính trên tổng số 7.154 trường hợp chiếm tỷ lệ 13,3%. Có 86,7% các trường hợp âm tính với HPV (6.200 /7.154 ca).



Hình 1. Tỷ lệ nhiễm HPV dựa trên xét nghiệm HPV mRNA E6/E7

Từ Bảng 1 chúng tôi ghi nhận trong 954 ca dương tính với HPV mRNA E6/E7, tỷ lệ nhiễm HPV type 16 chiếm 11,1% (106/954 ca), nhiễm HPV type 18/45 chiếm 8,0% (76/954 ca), đồng nhiễm HPV nhóm type 16, 18/45 chiếm 0,8% (8/954 ca) và tỷ lệ nhiễm HPV 11 type nguy cơ cao khác là 80,1% (764/954 ca).

Bảng 1. Sự phân bố các type HPV mRNA E6/E7

STT	Các type HPV mRNA E6/E7	Số ca dương tính (n)	Tỷ lệ %
1	16	106	11,1
2	18/45	76	8,0
3	16, 18/45	8	0,8
4	11 type HPV nguy cơ cao khác	764	80,1
Tổng cộng		954	100

3.3. Tỷ lệ nhiễm HPV mRNA E6/E7 theo nhóm tuổi

Bảng 2. Tỷ lệ nhiễm HPV mRNA E6/E7 với các nhóm tuổi.

STT	Nhóm tuổi	HPV mRNA E6/E7 (n,%)		
		Dương tính	Âm tính	Tổng số
1	17-29	182 (22,0)	646 (78,0)	828
2	30-39	323 (16,2)	1.676 (83,8)	1.999
3	40-49	295 (11,4)	2.300 (88,6)	2.595
4	50-87	154 (8,9)	1.578 (91,1)	1.732
Tổng cộng		954	6.200	7.154

* $P < 0,001$

Từ kết quả Bảng 2 cho thấy: Tỷ lệ dương tính HPV mRNA E6/E7 cao nhất trong nhóm tuổi 17-29 tuổi với 22,0%. Khoảng 16,2% trường hợp có kết quả dương tính với HPV mRNA E6/E7 trong nhóm 30-39 tuổi. Trong nhóm 40-49 tuổi, tỷ lệ dương tính HPV mRNA E6/E7 chiếm 11,4%. HPV mRNA E6/E7 dương tính thấp nhất 8,9% trong nhóm 50-87 tuổi. Có mối liên quan giữa độ tuổi và tình trạng nhiễm HPV mRNA E6/E7 hay tỷ lệ nhiễm HPV suy giảm khi nhóm tuổi càng cao ($p < 0,001$).

IV. BÀN LUẬN

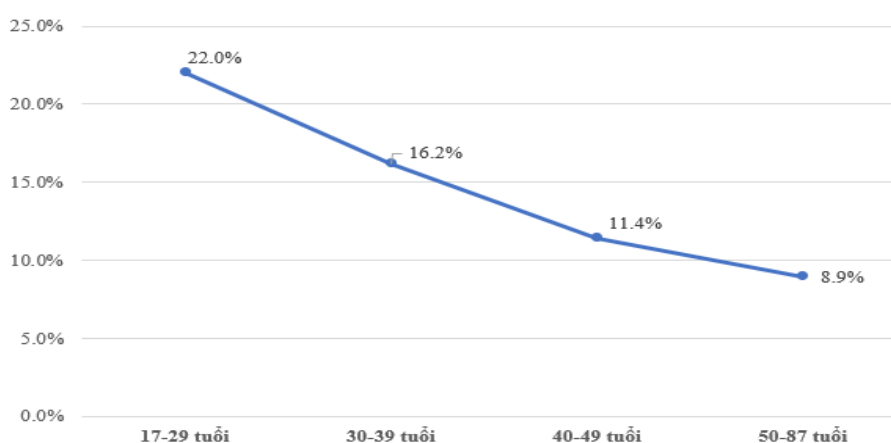
Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận được tần suất nhiễm HPV là 13,3% bằng phương pháp xét nghiệm HPV Aptima mRNA thông qua sự biểu hiện gen sinh ung E6/E7. Kết quả này thấp hơn so với tỷ lệ

nhiễm 16,5% trong nghiên cứu của Nguyễn Hữu Huy và cộng sự trên bệnh nhân khám tại Bệnh viện Đại học Y dược TP.HCM (2021) và tỷ lệ nhiễm 19,97% trong nghiên cứu của Lục Thị Vân Bích (2011) tại khu vực Tp. Hồ Chí Minh. Tỷ lệ HPV dương tính của chúng tôi cao hơn nhiều so với tỷ lệ 6,64% dương tính HPV tại TP. Cần Thơ của tác giả Lâm Đức Tâm (2017) nhưng tất cả kết quả được báo cáo đều phù hợp với tần suất nhiễm HPV chung ở Việt Nam từ 0,9-19,97%. Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ nhiễm HPV thấp hơn nhiều so với kết quả của tác giả Hà Nguyên Phương Anh với tỷ lệ HPV dương tính là 36,54% khi khảo sát tại bệnh viện Da liễu Trung ương (2015). Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt này chủ yếu là do đặc thù dân số của mỗi nghiên cứu, trong đó nhóm quần thể khảo sát của tác giả Hà Nguyên

Phuong Anh trên bệnh nhân nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục nên nguy cơ nhiễm HPV là rất cao.

Các nghiên cứu sớm nhất về tỷ lệ lưu hành HPV (DNA) gây ung thư ở người được báo cáo giảm dần theo tuổi tác, nó phù hợp với sự đào thải của virus và giảm phơi nhiễm với các loại HPV mới. Kết quả trong nghiên

cứ này cho thấy điều tương tự, đỉnh cao tỷ lệ nhiễm HPV mRNA E6/E7 trong nhóm phụ nữ trẻ 17-29 tuổi (22,0%), đứng thứ 2 là nhóm 30-39 tuổi (16,2%), kế tiếp là nhóm 40-49 tuổi (11,4%) và cuối cùng là nhóm 50-87 tuổi (8,9%) và sự khác biệt về tỷ lệ dương tính HPV ở các nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



Hình 2. Tỷ lệ nhiễm HPV suy giảm theo độ tăng của nhóm tuổi

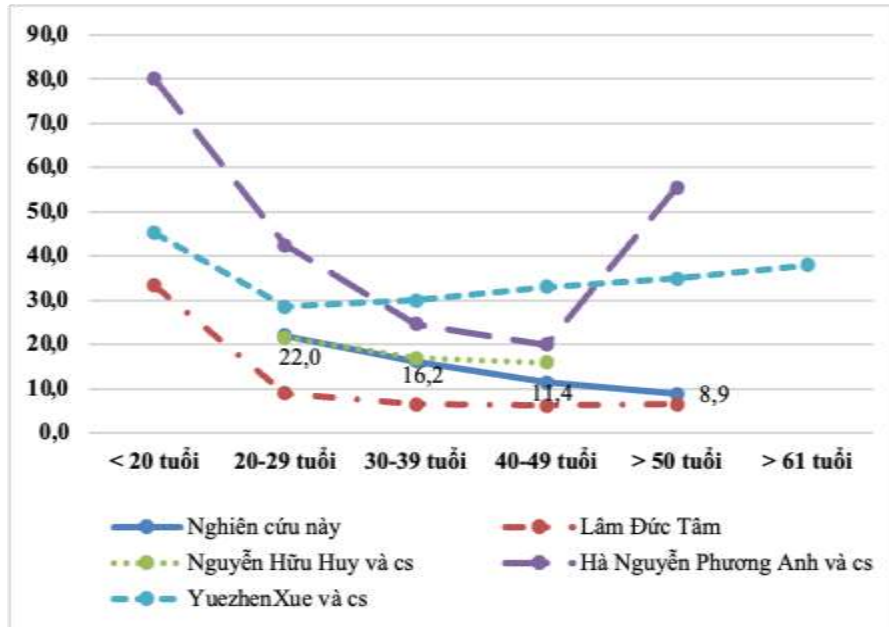
Kết quả tỷ lệ nhiễm HPV giảm theo độ tuổi tương đồng với nghiên cứu của Lâm Đức Tâm qua khảo sát 1.490 phụ nữ trong độ tuổi từ 18 đến 69 tuổi tại TP. Cần Thơ ghi nhận 6,64% trường hợp dương tính với HPV. Trong đó, độ tuổi dưới 20 tuổi có tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn so các nhóm tuổi khác, kể đến là nhóm 20-29 tuổi; thấp nhất ở nhóm phụ nữ trên 60 tuổi nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Theo nghiên cứu của Nguyễn Hữu Huy và cộng sự, tỷ lệ nhiễm HPV cao nhất ở độ tuổi <25 chiếm 21,6%, nhóm tuổi <35 có tỷ lệ dương tính với HPV là 16,9%, nhóm tuổi >35 có tỷ lệ thấp nhất chiếm 15,9% và sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Đỉnh cao tỷ lệ nhiễm HPV ở người trẻ tuổi, ngay khi hoạt động tình dục và chỉ thoáng qua mà không cần can thiệp [5]. Ở một số quần thể, tỷ lệ nhiễm HPV chứng tỏ

đỉnh thứ hai ở phụ nữ lớn tuổi. Theo nghiên cứu cắt ngang trên 7.237 phụ nữ ở Guanacaste, Costa Rica của Castle và cộng sự (2005) cho thấy đường cong tỷ lệ nhiễm HPV đặc trưng theo tuổi dạng hình chữ U, với tỷ lệ mắc cao hơn ở phụ nữ trẻ và lớn tuổi hơn phụ nữ trung niên. Nghiên cứu của Yuezheng và cộng sự (2009) cũng có kết quả hình chữ U tương tự về tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ có nguy cơ cao đến khám tại các bệnh viện ở Thượng Hải - Trung Quốc với tỷ lệ nhiễm cao nhất ở nhóm dưới 20 tuổi là 45,2%, sau đó giảm nhanh chóng xuống 28,5% ở nhóm 21-30 tuổi, rồi tăng chậm lên 38% ở nhóm trên 61 tuổi. Ở Việt Nam, theo nghiên cứu của Hà Nguyên Phương Anh trên 301 bệnh nhân bị nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục trong độ tuổi 15-69 đến khám và điều trị tại bệnh viện Da liễu Trung ương, tỷ lệ HPV dương tính là 36,54% với tỷ lệ

nhiễm HPV cao nhất trong nhóm 15-19 tuổi là 80%, kế tiếp là nhóm 50-69 tuổi là 55,6%

và nhóm tuổi 20-29 với tỷ lệ là 42,5%, thấp nhất ở nhóm tuổi 40-49 với 20%, $p=0,0029$.



Hình 3. Một số dạng biểu đồ tỷ lệ nhiễm HPV theo nhóm tuổi

Như vậy, các nghiên cứu đã có sự khác biệt trong xây dựng mô hình dạng biểu đồ về tỷ lệ nhiễm HPV theo độ tuổi. Theo đó có 2 dạng mô hình tỷ lệ được đưa ra cho đến nay, mô hình thứ nhất là tỷ lệ nhiễm HPV giảm dần theo độ tuổi, mô hình thứ 2 cho thấy đường cong tỷ lệ nhiễm HPV đặc trưng theo tuổi dạng hình chữ U hoặc thậm chí không thay đổi ở những khu vực có nguy cơ nhiễm HPV cao, thay vì giảm dần theo tuổi của một số nghiên cứu [5]. Tuy có sự khác nhau về dạng mô hình nhưng các nghiên cứu đều có điểm tương đồng và thống nhất, đó là đỉnh cao của tỷ lệ nhiễm HPV trong nhóm phụ nữ trẻ tuổi nhất và sau đó suy giảm. Nguyên nhân dẫn đến nhóm người trẻ tuổi hơn có tỷ lệ nhiễm HPV cao nhất có thể do đây là lứa tuổi bắt đầu quan hệ tình dục và tần suất nhiều mà HPV được xem là bệnh lây truyền qua đường tình dục, rất dễ lây nhiễm. Tuy nhiên, có đến 80% bệnh nhân ở nhóm tuổi

này, HPV được đào thải tự nhiên nhờ hệ miễn dịch hay nhiễm trùng tạm thời. Vì lý do này nên tỷ lệ nhiễm HPV sau đó giảm dần theo độ tuổi.

Riêng mô hình tỷ lệ dạng chữ U, mặc dù có sự gia tăng tỷ lệ nhiễm ở phụ nữ trong nhóm tuổi cao nhất nhưng đỉnh thứ 2 này vẫn thấp hơn so với đỉnh ở phụ nữ trẻ tuổi nhất. Ngoài ra, một lý do rõ ràng lý giải về sự khác nhau này là do quần thể nghiên cứu. Hầu hết các nghiên cứu cho kết quả tỷ lệ nhiễm HPV theo độ tuổi đặc trưng theo dạng hình chữ U hoặc thậm chí không đổi được thực hiện trên đối tượng quần thể có nguy cơ cao. Các yếu tố có thể làm tăng khả năng mắc phải bao gồm độ tuổi, hành vi tình dục và sự suy giảm miễn dịch dẫn đến tăng kích hoạt nhiễm trùng tiềm ẩn. Sự tồn tại của virus gia tăng và kéo dài ở phụ nữ lớn tuổi có thể dẫn đến việc phụ nữ lớn tuổi giảm khả năng đào thải HPV mắc phải gần đây.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ nhiễm HPV và sự phân bố của kiểu gen HPV

Tỷ lệ nhiễm HPV tại bệnh viện là 13,3%. Trong 954 ca dương tính với HPV mRNA E6/E7, tỷ lệ nhiễm HPV type 16 chiếm 11,1%, nhiễm HPV type 18/45 chiếm 8,0%, đồng nhiễm HPV type 16, 18/45 chiếm 0,8% và tỷ lệ nhiễm HPV 11 type nguy cơ cao khác là 80,1%.

Tỷ lệ nhiễm HPV suy giảm theo nhóm tuổi càng cao

Đỉnh cao tỷ lệ nhiễm HPV ở nhóm phụ nữ trẻ 17-29 tuổi (22,0%), đứng thứ 2 là nhóm 30-39 tuổi (16,2%), kế tiếp là nhóm 40-49 tuổi (11,4%) và cuối cùng là nhóm 50-87 tuổi (8,9%). Có mối liên quan giữa độ tuổi và tình trạng nhiễm HPV mRNA E6/E7, ($p < 0,001$).

VI. KIẾN NGHỊ

Đánh giá tỷ lệ nhiễm HPV với các yếu tố nguy cơ khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hà Nguyên Phương Anh, 2015. Nhiễm Human Papillomavirus trên bệnh nhân bị nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục và tác dụng của cimetidin trong phòng tái phát bệnh sùi mào gà. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
2. Lục Thị Vân Bích, Cao Minh Nga, Hồ Lê Ân, Huỳnh Ngọc Phương Thảo (2011). Khảo sát tình hình nhiễm HPV và các genotyp HPV (Human Papilloma virus) ở phụ nữ Việt Nam trong độ tuổi từ 18- 69

bằng kỹ thuật sinh học phân tử. Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 15(2):190-194.

3. Nguyễn Hữu Huy, Lê Minh Khôi, Nguyễn Thị Băng Sương, Nguyễn Hoàng Bắc, 2021. Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm HPV và sự phân bố các type HPV ở bệnh nhân khám phụ khoa tại Bệnh viện Đại học Y dược TP.HCM. Y học Thành phố Hồ Chí Minh 2021, tập 25, số 1.
4. Lâm Đức Tâm, 2017. Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm Human Papilloma virus, một số yếu tố liên quan và kết quả điều trị các tổn thương cổ tử cung ở phụ nữ thành phố Cần Thơ. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
5. Castle PE et al, A Prospective Study of Age Trends in Cervical Human Papillomavirus Acquisition and Persistence in Guanacaste, Costa Rica. The Journal of Infectious Diseases. 2005 June; 191(11), 1808:1816.
6. Einstein MH et al, Human papillomavirus testing of the cervix: Management of abnormal results. Department of Obstetrics, Gynecology, and Women's Health 2019.
7. Elfgrén K et al, Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol. 2017 Mar; 216(3):264.
8. YuezhenXue et al, "U" shape of age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in women attending hospitals in Shanghai, China. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2009 August; Volume 145, Issue 2, 214-218

ĐÁNH GIÁ THỰC TRẠNG NHIỄM VIRUS VIÊM GAN B BẰNG BỘ BA XÉT NGHIỆM HBSAG, ANTI-HBS VÀ ANTI-HBC TỔNG SỐ TẠI PHÒNG KHÁM ĐA KHOA 360 LÊ HOÀN NĂM 2023-2024

Nguyễn Trọng Đại¹, Lê Thị Hương¹, Trần Thị Loan¹,
Lương Thị Cúc¹, Mai Duy Hoan¹, Lê Thị Hạnh¹,
Lê Trung Nam¹, Nguyễn Xuân Hoà¹,
Nguyễn Thị Hoa¹, Nguyễn Việt Tuấn¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá ban đầu về kết quả sàng lọc viêm gan B bằng việc sử dụng bộ ba các xét nghiệm HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc tại Phòng khám đa khoa 360 Lê Hoàn năm 2023–2024. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến hành trên 5.445 người bệnh đến khám trong khoảng thời gian từ 1/1/2023 đến 31/6/2024. Tại Phòng khám đa khoa 360 Lê Hoàn. **Kết quả và kết luận:** Trong thời gian từ tháng 1/2023 đến tháng 6/2024, tại Phòng Khám Đa Khoa 360 Lê Hoàn, tỷ lệ người bệnh nhiễm HBV là 7,77%. Tỷ lệ nhiễm HBV ở nam (8,38%) cao hơn ở nữ (6,94%), độ tuổi mắc cao nhất là từ 18 đến 45 tuổi (9,13%). Trong nhóm không nhiễm HBV, có 49,94% số người có Anti-HBs > 10 IU/ml. Bên cạnh đó, trên 933 ĐTNC được làm bộ 3 xét nghiệm HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc tổng số có 6,39% đối tượng nhiễm HBV, có 26,58% đối tượng đã phơi nhiễm và đã hồi phục.

Từ khoá: Viêm gan virus B, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, bộ ba xét nghiệm sàng lọc VGB

SUMMARY

ASSESSING THE CURRENT SITUATION OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION USING TRIPLE TESTS HBsAg, Anti-HBs and TOTAL Anti-HBC AT 360 LE HOAN GENERAL CLINIC IN 2023-2024

Objective: Initial assessment of hepatitis B screening results using the trio of HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc tests at 360 Le Hoan General Clinic in 2023-2024. **Subjects and methods** **Methods:** Cross-sectional descriptive study conducted on 5,445 patients examined between January 1st, 2023 and June 31st, 2024. At 360 Le Hoan General Clinic. **Results and conclusions:** During the period from January 2023 to June 2024, at 360 Le Hoan General Clinic, the rate of patients infected with HBV was 7.77%. The rate of HBV infection in men (8.38%) is higher than in women (6.94%), the highest age of infection is from 18 to 45 years old (9.13%). In the group not infected with HBV, 49.94% of people had Anti-HBs > 10 IU/ml. Besides, out of 933 research subjects were tested for HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, a total of 6.39% of subjects were infected with HBV, and 26.58% of subjects were exposed and recovered.

Keywords: Hepatitis B virus, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, triple HBV screening test

¹Phòng khám Đa khoa 360 Lê Hoàn

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Trọng Đại
SĐT: 0911476659

Email: trongdai360@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 7.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Gia Bình

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gan ảnh hưởng đến hàng triệu người trên toàn thế giới. Ở hầu hết các nước phát triển, tỷ lệ mắc bệnh viêm gan siêu vi đang giảm dần nhờ những tiến bộ hiện đại trong phòng ngừa, chẩn đoán và điều trị bệnh. Các chương trình mở rộng tiêm chủng có hệ thống chống lại virus viêm gan B cũng đã làm giảm đáng kể số ca mắc mới ở nhiều quốc gia, bao gồm cả Việt Nam. Ngược lại, với sự cải thiện về mức sống, tỷ lệ mắc các bệnh về gan chuyển hóa bao gồm bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và bệnh gan do rượu sẽ tăng lên, cuối cùng dẫn đến nhiều trường hợp mắc bệnh gan giai đoạn cuối (suy gan, xơ gan và ung thư gan).

Mặc dù vậy, Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) vào năm 2019, ước tính có 296 triệu người mắc VGB mãn tính, với 1,5 triệu ca nhiễm HBV mới mỗi năm và khoảng 820.000 ca tử vong. Theo thống kê của Cục Y tế dự phòng (Bộ Y tế), nước ta hiện có khoảng 7.825.000 trường hợp mắc VGB, trong đó phần lớn là VGB mạn tính. Hai trong số những hậu quả nghiêm trọng nhất của người mắc VGB đó là tình trạng xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG). Ở Việt Nam, Bộ Y tế ước tính năm 2020 có tới 90.704 trường hợp xơ gan mất bù và 66.680 trường hợp UTBMTBG do mắc VGB.⁽¹⁾

Năm 2023 Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh CDC Hoa Kỳ đã đưa ra khuyến cáo cần chỉ định bộ 3 xét nghiệm HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc ít nhất một lần trong đời đối với người lớn từ 18 tuổi.⁽²⁾ Việt Nam là một trong các nước thuộc khu vực có tỉ lệ lưu hành HBV cao nhất thế giới. Theo ước tính, vẫn còn hàng triệu trường hợp nhiễm VGB ở nước ta chưa được phát hiện. Để giải quyết tình trạng này, Bộ Y tế đã triển

khai nhiều chiến lược nhằm phát hiện người nhiễm VGB trong đó nhấn mạnh giá trị của xét nghiệm HBsAg.^(3,4) Tuy nhiên, với những khuyến cáo mới từ Trung tâm kiểm soát bệnh tật CDC Hoa Kỳ về việc sử dụng bộ 3 xét nghiệm HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc tổng số, những nghiên cứu về vấn đề này ở nước ta còn hạn chế, với vai trò là một cơ sở khám chữa bệnh tuyến ban đầu nhằm có thêm những thông tin hữu ích giúp nâng cao hiệu quả chỉ định các xét nghiệm liên quan tới VGB chúng tôi tiến hành nghiên cứu này tại phòng khám đa khoa 360 Lê Hoàn.

Với mục tiêu nghiên cứu sau: Đánh giá ban đầu về kết quả sàng lọc viêm gan B bằng bộ ba các xét nghiệm HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc tại Phòng khám đa khoa 360 Lê Hoàn năm 2023–2024.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn người bệnh

- Người bệnh được xét nghiệm HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc tổng số tại Phòng khám đa khoa 360 Lê Hoàn nhằm đánh giá tình trạng nhiễm HBV.

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh có ghi nhận tiền sử nhiễm VGB trước đó.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm: Phòng xét nghiệm y học – Phòng khám đa khoa 360 Lê Hoàn – địa chỉ tại: 360 Lê Hoàn, P. Ba Đình, TP. Thanh Hóa, Tỉnh Thanh Hóa

Thời gian: Từ tháng 1/1/2023 đến tháng 31/6/2024

2.4. Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu

- Tính theo công thức xác định tỷ lệ trong cộng đồng với độ chính xác tuyệt đối:

$$n = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \cdot P(1-P)}{d^2}$$

Trong đó:

+ Z (1-a/2) = 1,96, tại ngưỡng $\alpha = 0,05$

+ p: Ước lượng tỷ lệ đối tượng có HBsAg(+) theo tác giả Nguyễn Thị Ngọc Lan (2023)⁽⁵⁾, chọn p = 0,819.

+ d: Độ chính xác tuyệt đối. Chọn d=0,05
Vây cỡ mẫu tối thiểu là 246

- Chọn mẫu thuận tiện bao gồm toàn bộ đối tượng nghiên cứu đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu.

2.5. Các biến số nghiên cứu chính

- Thông tin chung:

+ Tuổi: dựa theo cơ cấu dân số theo nhóm tuổi và giới tính năm 2019 chúng tôi chia làm các nhóm: <18 tuổi, 18-45, 46-60, >60⁽⁶⁾

+ Giới tính: Nam, Nữ

+ Nơi cư trú: Thành thị, Nông thôn

- Thông tin cận lâm sàng: chỉ số HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc tổng số tại thời điểm ĐTNc được chỉ định xét nghiệm sàng lọc HBV. Các xét nghiệm được thực hiện trên hệ thống máy xét nghiệm miễn dịch LUMIPULSE G1200 của hãng FUJIREBIO. Xét nghiệm tuân thủ đúng khuyến cáo của nhà sản xuất và có kết quả thực hiện nội kiểm, ngoại kiểm đạt theo đúng quy định.

2.6. Phương pháp phân tích số liệu

- Số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel 2019 và phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0.

2.7. Vấn đề đạo đức của nghiên cứu

- Toàn bộ thông tin nghiên cứu được truy cập từ hệ thống quản lý his của phòng khám, các thông tin được bảo mật và không can thiệp vào quá trình điều trị của đối tượng nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Nhóm chung		Tỉ lệ	
		n	%
		5445	100 %
Giới	Nam	3126	57,41 %
	Nữ	2319	42,59 %
Nhóm tuổi	<18	816	14,99 %
	18-45	2870	52,71 %
	46-60	1108	20,35 %
	>60	651	11,96 %
Nơi cư trú	Thành thị	1948	35,78 %
	Nông thôn	3497	64,22 %

Tỷ lệ nam trong nghiên cứu chiếm 57,41% cao hơn so với nữ 42,59%. Độ tuổi từ 18–45 chiếm 52,71% cao hơn so với các nhóm tuổi còn lại, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu ở nông thôn cao hơn so với đối tượng ở thành thị.

3.2. Đặc điểm chỉ định xét nghiệm của các nhóm đối tượng nghiên cứu

Tổng số đối tượng (n=5445)		HBsAg đơn độc	HBsAg và Anti-HBs	HBsAg và Anti- HBc	Bộ 3 xét nghiệm
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
		3562 (65,42%)	846 (15,54%)	104 (1,91%)	933 (17,13%)
Giới	Nam	2021 (64,65%)	488 (15,61%)	58 (1,86%)	559 (17,88%)
	Nữ	1541 (66,45%)	358 (15,44%)	46 (1,98%)	374 (16,13%)
Nhóm tuổi	<18	188 (23,04%)	475 (58,21%)	11 (1,35%)	142 (17,40%)
	18-45	2084 (72,61%)	279 (9,72%)	45 (1,57%)	462 (16,10%)
	46-60	781 (70,49%)	68 (6,14%)	31 (2,80%)	228 (20,58%)
	>60	509 (78,19%)	24 (3,69%)	17 (2,61%)	101 (15,51%)
Nơi cư trú	Thành thị	1247 (64,71%)	364 (18,89%)	35 (1,82%)	281 (14,58%)
	Nông thôn	2315 (65,80%)	482 (13,70%)	69 (1,96%)	652 (18,53%)

Tỷ lệ đối tượng được chỉ định xét nghiệm HBsAg đơn độc là 65,42%, được chỉ định xét nghiệm HBsAg và Anti-HBs là 15,54%, tỷ lệ được chỉ định xét nghiệm HBsAg và Anti-HBc là 1,91% và có 17,13% đối tượng được chỉ định đủ bộ 3 xét nghiệm.

3.3. Tỷ lệ nhiễm HBV trên đối tượng nghiên cứu

Tổng số đối tượng (n=5445)		Nhiễm HBV	Không nhiễm HBV
		n (%)	n (%)
		423 (7,77%)	5022 (92,23%)
Giới	Nam	262 (8,38%)	2864 (91,62%)
	Nữ	16 (6,94%)	2158 (93,06%)
Nhóm tuổi	<18	12 (1,47%)	804 (98,53%)
	18-45	262 (9,13%)	2608 (90,87%)
	46-60	92 (8,30%)	1016 (91,70%)
	>60	57 (8,76%)	594 (91,24%)
Nơi cư trú	Thành thị	123 (6,31%)	1825 (93,69%)
	Nông thôn	300 (8,58%)	3197 (91,42%)

Trong tổng số 5.445 đối tượng chỉ định xét nghiệm phát hiện nhiễm HBV, tỷ lệ đối tượng có HBsAg dương tính là 7,77%. Tỷ lệ HBsAg dương tính của nam nhiều hơn nữ. Tỷ lệ HBsAg dương tính của nhóm <18 tuổi,

từ 18-45, từ 46-60 và >60 tuổi lần lượt là: 1,47%; 9,13%; 8,30% và 8,76%. Tỷ lệ HBsAg dương tính ở nhóm nhóm cư trú tại thành thị là 6,31% và nông thôn là 8,58%.

3.4. Nồng độ Anti-HBs của đối tượng nghiên cứu có HBsAg âm tính

Tổng số đối tượng (n=1602)		Anti-HBs < 10 IU/ml	Anti-HBs ≥ 10 IU/ml
		802 (50,06%)	800 (49,94%)
Giới	Nam	538 (57,60%)	396 (42,40%)
	Nữ	264 (39,52%)	404 (60,48%)

Nhóm tuổi	<18	254 (52,16%)	233 (47,84%)
	18-45	434 (51,42%)	410 (48,58%)
	46-60	82 (43,39%)	107 (56,61%)
	>60	32 (39,02%)	50 (60,98%)
Nơi cư trú	Thành thị	232 (46,87%)	263 (53,13%)
	Nông thôn	570 (51,49%)	537 (48,51%)

Trong nhóm đối tượng có kết quả HBsAg âm tính, tỷ lệ ĐTNC có Anti-HBs < 10 IU/ml chiếm 50,06%, tỷ lệ này ở nam là 57,60% cao hơn so với nữ 39,52%, ở đối tượng nghiên cứu có độ tuổi < 18, từ 18-45, 46-60 và >60 tuổi lần lượt là: 52,16%; 51,42%; 43,39% và 39,02%. Tỷ lệ này trên các đối tượng có nơi cư trú là thành thị thấp hơn so với các đối tượng cư trú tại nông thôn.

3.5. Kết quả xét nghiệm sử dụng bộ 3 xét nghiệm HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc tổng số

Nhóm đối tượng (n=933)	Kết quả xét nghiệm	Số lượng	Tỷ lệ %
Nhiễm HBV	HBsAg(+), Anti-HBc(+), Anti-HBs(-)	56	6,39%
Chưa nhiễm HBV, đã tiêm vaccin	HBsAg(-), Anti-HBc(-), Anti-HBs(+)	150	16,08%
Chưa nhiễm HBV, chưa tiêm vaccin	HBsAg(-), Anti-HBc(-), Anti-HBs(-)	432	46,30%
Đã phơi nhiễm HBV và hồi phục	HBsAg(-), Anti-HBc(+), Anti-HBs(+)	248	26,58%
Khác	Khác	47	5,04%

Trong tổng số 933 người được làm bộ 3 xét nghiệm sàng lọc VGB, tỷ lệ ĐTNC có tình trạng nhiễm HBV (xét nghiệm HBsAg (+), Anti-HBc (+), Anti-HBs (-)) là 6,39%, tỷ lệ ĐTNC có miễn dịch bảo vệ nhờ được tiêm vaccin (xét nghiệm HBsAg (-), Anti-HBc (-), Anti-HBs (+)) là 16,08%, tỷ lệ ĐTNC đã phơi nhiễm HBV và hồi phục (xét nghiệm HBsAg (-), Anti-HBc (+), Anti-HBs (+)) là 26,58%.

IV. BÀN LUẬN

Đặc thù là một tuyến y tế cơ sở tại địa phương, nhằm góp phần vào công tác phòng chống bệnh VGB, nhằm đáp ứng mục tiêu nâng cao năng lực trong phát hiện, chẩn đoán người bệnh mắc viêm gan virus đặc biệt là VGB do Bộ Y tế đề ra. Phòng khám đa khoa

360 Lê Hoàn đã triển khai nhiều phương pháp xét nghiệm sàng lọc, bước đầu cũng đã nhận được hiệu quả nhất định. Trong nghiên cứu của chúng tôi thực hiện, nhận thấy người bệnh được sàng lọc VGB tại phòng khám đa khoa 360 Lê Hoàn tập trung chủ yếu từ 18-45 tuổi (52,71%). Tỷ lệ đối tượng có HBsAg dương tính là 7,77%. Tỷ lệ mắc ở nam (8,38%) cao hơn ở nữ (6,94%), phân bố tỷ lệ mắc ở đối tượng có nơi cư trú Thành thị (6,31%) thấp hơn so với các đối tượng có nơi cư trú ở nông thôn (8,58%). Kết quả này tương đồng với báo cáo giám sát dịch tễ học huyết thanh VGB và VGC được thực hiện tại 32 tỉnh, thành phố năm 2018 và 2019 với tỷ lệ nhiễm HBV là 9,2%, tỷ lệ trên có khác biệt giữa các khu vực trong đó cao nhất tại Nam Trung Bộ (11,4%), Tây Nguyên

(11,1%), Tây Bắc (11,1%), và thấp nhất tại Bắc Trung Bộ (7,5%)⁽⁷⁾. Nhóm tuổi có tỷ lệ HBsAg dương tính lớn nhất là nhóm tuổi từ 18–45 tuổi (9,13%). Bên cạnh đó, chúng tôi cũng nhận thấy tỷ lệ HBsAg dương tính ở nhóm đối tượng <18 tuổi chỉ là 1,47%, thấp hơn đáng kể so với các nhóm còn lại, tỷ lệ HBsAg dương tính trong nhóm từ 46-60 tuổi, >60 tuổi lần lượt là: 8,30% và 8,76%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả của tác giả Nguyễn Thị Ngọc Lan (2023)⁽⁵⁾.

Anti-HBs là kháng thể kháng lại kháng nguyên HBsAg của virus viêm gan B. Đối với kết quả Anti-HBs dương tính có thể tính tới 2 khả năng một là do bản thân đã tiêm phòng virus viêm gan B trước đó, hai là do bản thân đã từng nhiễm virus viêm gan B và tự khỏi sinh ra kháng thể. Anti-HBs được phát hiện ở 80% số bệnh nhân đã bị viêm gan B, xuất hiện sau khi kháng nguyên không còn trong máu hoặc sau đó vài tháng, hiệu giá giảm dần theo thời gian. Trong viêm gan mạn hay tình trạng mang kháng nguyên mạn thường không thấy Anti-HBs. Ở những người được tiêm chủng vắc xin viêm gan B chỉ có Anti-HBs là kháng thể duy nhất được hình thành⁽⁸⁾. Để cơ thể có khả năng chống được nhiễm HBV cần phải có Anti-HBs >10 IU/ml⁽¹⁾. Thường để có đủ lượng kháng thể cần thiết, bạn sẽ phải tiêm phòng vắc xin viêm gan B đủ liều theo phác đồ được khuyến cáo. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ có Anti-HBs (+) ở những đối tượng có HBsAg âm tính khá cao (49,94%), đây chính là minh chứng cho thấy hiệu quả của chiến lược phòng chống bệnh VGB đã được triển khai ở nước ta trong những năm

qua đặc biệt là công tác ngăn ngừa lây truyền từ mẹ sang con và chiến dịch tiêm chủng vắc xin viêm gan B cho trẻ em từ năm 2003.

Năm 2023. Khuyến cáo mới nhất từ Trung tâm kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ về việc sử dụng bộ 3 xét nghiệm HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc tổng số để có đầy đủ thông tin phân loại, đánh giá nguy cơ và tư vấn cho các đối tượng sàng lọc VGB. Tại Phòng khám đa khoa 360 Lê Hoàn, bắt đầu từ năm 2023 đến nay, tỷ lệ người được chỉ định bộ 3 xét nghiệm trên tổng số đối tượng nghiên cứu chiếm 17,13%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Ngọc Lan (0,29%). Sự khác biệt này là do thời điểm chọn cỡ mẫu của tác giả là từ năm 2020, tại thời điểm ấy khuyến cáo sử dụng bộ 3 vẫn chưa được đưa ra, vì vậy có ảnh hưởng đến việc chỉ định của các xét nghiệm này trong sàng lọc HBV. Trong tổng số 933 ĐTNC được làm xét nghiệm bộ 3, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ nhiễm VGB là 6,39%, tỷ lệ ĐTNC có miễn dịch bảo vệ nhờ được tiêm vắc xin là 16,08%, so với việc áp dụng mình xét nghiệm HBsAg theo hướng dẫn của Bộ Y Tế để sàng lọc VGB, khi sử dụng bộ 3 sàng lọc VGB theo khuyến cáo của CDC Hoa Kỳ chúng tôi phát hiện được tỷ lệ ĐTNC đã phơi nhiễm HBV và đã hồi phục là 26,56%. Những người phơi nhiễm HBV và đã hồi phục vẫn có nguy cơ VGB tái hoạt động, đặc biệt những người được điều trị ức chế miễn dịch, ghép tạng hoặc đồng nhiễm VGC, HIV...⁽⁹⁾ Kết quả trên cho thấy một tỷ lệ không nhỏ người Việt Nam đã phơi nhiễm HBV và đã hồi phục, vì

vậy chúng tôi kiến nghị cần có những nghiên cứu lớn hơn phát hiện, giám sát và đánh giá nguy cơ VGB tái hoạt động ở nhóm đối tượng này.

V. KẾT LUẬN

Trong thời gian từ tháng 1 năm 2023 đến tháng 6 năm 2024, tại Phòng Khám Đa Khoa 360 Lê Hoàn, tỷ lệ người bệnh nhiễm HBV là 7,77%. Tỷ lệ nhiễm HBV ở nam (8,38%) cao hơn ở nữ (6,94%), độ tuổi mắc cao nhất là từ 18-45 tuổi (9,13%). Trong nhóm không nhiễm HBV, có 49,94% số người có Anti-HBs > 10 IU/ml. Bên cạnh đó, trên 933 ĐTNC được làm bộ 3 xét nghiệm HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc tổng số có 6,39% đối tượng nhiễm HBV, có 26,58% đối tượng đã phơi nhiễm và đã hồi phục.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bộ Y tế.** Quyết định 1868/QĐ-BYT 2020 ban hành Hướng dẫn xét nghiệm vi rút viêm gan B, C.
- Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al.** Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 2018;67(1):1-31.
- Connors EE, Panagiotakopoulos, Hofmeister MG, et al.** Screening and Testing for Hepatitis B Virus Infection: CDC Recommendations - United States, 2023. *MMWR Recomm Rep.* 2023;72(1):1-25.
- Flower B, Du Hong D, Vu Thi Kim H, et al.** Seroprevalence of Hepatitis B, C and D in Vietnam: A systematic review and metaanalysis. *The Lancet Regional Health – Western Pacific.* 2022;24:100468.
- Lan, N. T. N. , Lộc, L. H. , & Tuấn, N. Đức.** (2023). Kết quả xét nghiệm một số chỉ số liên quan đến viêm gan virus B tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. *Tạp Chí Nghiên cứu Y học,* 171(10), 45-52.
- Cục thống kê tỉnh Thanh Hóa,** (2000, 2020, 2020), Kết quả tổng điều tra dân số và nhà ở tỉnh Thanh Hóa các năm 1999, 2009, 2019; Niên giám thống kê tỉnh Thanh Hóa các năm từ 2000 đến 2021; NXB Thống kê, Hà Nội.
- Bộ Y tế.** Quyết định 4531/QĐ-BYT 2021. Kế hoạch phòng chống bệnh viêm gan vi rút giai đoạn 2021-2025
- WHO** (2018). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, March 2018.
- Perrillo R.** Overview of Hepatitis B Virus Reactivation. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2021;17(7):336-339.

NỒNG ĐỘ KẼM HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN NHI DƯỚI 5 TUỔI BỊ VIÊM PHỔI TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Nguyễn Thị Hồng Anh¹, Nguyễn Thị Hoa²,
Lê Thị Hương Lan¹, Nguyễn Thu Hà¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Phân tích mối liên hệ giữa nồng độ kẽm huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân nhi dưới 5 tuổi bị viêm phổi tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên 296 bệnh nhi dưới 5 tuổi được chẩn đoán nhiễm khuẩn đường hô hấp, điều trị tại Trung tâm Nhi khoa Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. **Kết quả:** Nồng độ kẽm huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh nhi viêm phổi là $55,1 \pm 17,8$ $\mu\text{g/dL}$, tỷ lệ thiếu kẽm là 76,4%. Nồng độ kẽm huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh nhi <12 tháng tuổi; nhóm bệnh nhi nữ; nhóm bệnh nhi mắc viêm phổi nặng và nhóm bệnh nhi có suy dinh dưỡng tương ứng là $53,1 \pm 18,5$ $\mu\text{g/dL}$; $53,4 \pm 17,4$ $\mu\text{g/dL}$; $54,2 \pm 17,2$ $\mu\text{g/dL}$; $53,6 \pm 13,3$ $\mu\text{g/dL}$, thấp hơn so với nhóm bệnh nhi 12 - 59 tháng; nhóm bệnh nhi nam; nhóm viêm phổi và nhóm không suy dinh dưỡng là $56,1 \pm 17,8$ $\mu\text{g/dL}$; $57,3 \pm 16,1$ $\mu\text{g/dL}$; $57,9 \pm 18,1$ $\mu\text{g/dL}$ và $55,4 \pm 19,3$ $\mu\text{g/dL}$. **Kết luận:** Tỷ lệ bệnh nhi thiếu kẽm là 76,4%. Nồng độ kẽm huyết thanh thấp hơn ở nhóm trẻ <12 tháng tuổi, giới nữ, bị viêm phổi nặng và có suy dinh dưỡng.

Ở nhóm bệnh nhân có suy dinh dưỡng có nguy cơ thiếu kẽm gấp 3,56 (95%CI: 1,33-9,55) so với nhóm không suy dinh dưỡng, $p < 0,01$.

SUMMARY

SERUM ZINC LEVELS IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OLD WITH PNEUMONIA AT THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Objectives: To analyze of the relationship between serum zinc levels and some clinical and subclinical characteristics in children under 5 years old with pneumonia at Thai Nguyen National hospital. **Materials and methods:** A cross-sectional descriptive study on 296 children under 5 years old with pneumonia at Thai Nguyen National hospital. **Results:** The serum zinc levels were 55.1 ± 17.8 $\mu\text{g/dL}$, the zinc deficiency rate was 76.4%. The serum zinc levels in children under 12 months; the female children; the severe pneumonia and malnutrition were 53.1 ± 18.5 $\mu\text{g/dL}$; 53.4 ± 17.4 $\mu\text{g/dL}$; 54.2 ± 17.2 $\mu\text{g/dL}$; 53.6 ± 13.3 $\mu\text{g/dL}$, respectively, lower than those in the children 12 - 59 months old; the male children; the pneumonia and the without malnutrition were 56.1 ± 17.8 $\mu\text{g/dL}$; 57.3 ± 16.1 $\mu\text{g/dL}$; 57.9 ± 18.1 $\mu\text{g/dL}$ and 55.4 ± 19.3 $\mu\text{g/dL}$. **Conclusions:** The zinc deficiency rate was 76.4%. Serum zinc levels were lower in children <12 months of age, female, with severe pneumonia and malnutrition. In the patients with malnutrition, the risk of zinc deficiency was 3.56 times (95% CI: 1.33-9.55) higher than in the without malnutrition, $p < 0.01$.

¹Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

²Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoa
SĐT: 0982502072

Email: hoanguyenthith74hstn@gmail.com

Ngày nhận bài: 28.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 7.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Phạm Văn Trân

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), ước tính hàng năm có khoảng 150 triệu đợt viêm phổi xảy ra ở trẻ em các nước đang phát triển, trong đó có khoảng 11 triệu trẻ nhập viện. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, nhưng viêm phổi vẫn là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở trẻ em dưới 5 tuổi. Tại Việt Nam, tỷ lệ tử vong do viêm phổi chiếm khoảng 11% trong các nguyên nhân tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi.

Dinh dưỡng rất quan trọng trong bệnh viêm phổi, đặc biệt là một số vi chất như kẽm. Kẽm có nhiều vai trò quan trọng đối với cơ thể, đặc biệt là vai trò miễn dịch. Vai trò của kẽm trong chức năng của hệ miễn dịch gồm kẽm điều chỉnh sự tăng sinh, biệt hóa, trưởng thành và hoạt động của bạch cầu, tế bào lympho, điều chỉnh các phản ứng viêm, cải thiện độ thanh thải của niêm mạc đường hô hấp, cải thiện tính toàn vẹn của tế bào biểu mô phổi trong quá trình viêm hoặc tổn thương phổi. Theo ghi nhận một số nghiên cứu cho thấy tình trạng thiếu hụt kẽm rất cao ở trẻ, đặc biệt nhóm trẻ bị viêm phổi nặng có tỷ lệ thiếu kẽm lên tới 80%. Kết quả nghiên cứu của tác giả Rajasekaran (2020) ở bệnh nhi dưới 5 tuổi bị viêm phổi cho thấy nồng độ kẽm ở nhóm bệnh nhi thấp hơn so với nhóm chứng ($60,36 \pm 29,23$ so với $80,54 \pm 25,70$ $\mu\text{g/dL}$, $p < 0,001$), tỷ lệ thiếu kẽm ở bệnh nhi chiếm 62,0% [7]. Tỷ lệ thiếu kẽm trong nghiên cứu của tác giả Yuan (2015) là 76,0% [8].

Trẻ em bị viêm phổi có nồng độ kẽm huyết thanh giảm sẽ làm gia tăng thời gian nằm viện, tăng diễn biến chuyển nặng, các triệu chứng lâu thuyên giảm, thậm chí tử vong. Tại Việt Nam, theo thống kê của Bộ Y tế cho thấy tỷ lệ thiếu kẽm chung cho nhóm trẻ dưới 5 tuổi chiếm 58%. Vì vậy, thiếu kẽm

vẫn còn là vấn đề phổ biến và rất đáng lưu ý ở trẻ em, nhất là nhóm trẻ dưới 5 tuổi [2]. Việc xác định nồng độ kẽm huyết thanh và mối liên quan giữa nồng độ kẽm với các biểu hiện lâm sàng của viêm phổi là rất cần thiết. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: ***Phân tích mối liên giữa nồng độ kẽm huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhi dưới 5 tuổi bị viêm phổi tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm tất cả các bệnh nhi dưới 5 tuổi, được chẩn đoán là viêm phổi đang điều trị nội trú tại Trung tâm nhi khoa Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

* ***Tiêu chuẩn lựa chọn:*** Bệnh nhi có đủ 3 tiêu chuẩn:

+ Được chẩn đoán viêm phổi theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế năm 2014 khi trẻ có ho, sốt kèm theo ít nhất một trong các dấu hiệu: thở nhanh theo tuổi; rút lõm lồng ngực; khám phổi thấy bất thường: giảm thông khí, có tiếng bất thường (ran ẩm, ran phé quản, ran nổ...).

+ Được làm xét nghiệm định lượng nồng độ kẽm huyết thanh.

+ Đồng ý tham gia nghiên cứu.

* ***Tiêu chuẩn loại trừ:***

Trẻ sẽ bị loại khỏi nghiên cứu khi kèm theo: Dị tật bẩm sinh (tim bẩm sinh, bệnh phổi bẩm sinh, ...), rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, bệnh gan, bệnh thận mạn tính, đang mắc tiêu chảy cấp hoặc đã mắc tiêu chảy cấp trong vòng 1 tháng trước tại thời điểm làm xét nghiệm nồng độ kẽm huyết thanh, trẻ đã được bổ sung kẽm trong vòng 3 tháng trước khi nhập viện.

* Đánh giá nồng độ kẽm theo nghiên cứu của tác giả Trần Trí Bình [1]:

Bình thường: 65-130,8 $\mu\text{g/dL}$; Giảm nhẹ: 60,1-<65 $\mu\text{g/dL}$; Giảm vừa 40,5-<60,1 $\mu\text{g/dL}$; Giảm nặng <40,5 $\mu\text{g/dL}$.

* Đánh giá tình trạng dinh dưỡng của trẻ dựa vào Z-Score theo tiêu chuẩn WHO-2006.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang. Chọn mẫu theo chủ đích, cỡ mẫu thuận tiện.

- Thời gian: Từ tháng 01 năm 2023 đến tháng 08 năm 2023.

- Địa điểm: Khoa Sinh hoá và Trung tâm Nhi khoa Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

2.3. Các biến số và thiết bị nghiên cứu

Thông tin chung: Tuổi (tháng); Giới tính; Chiều cao; cân nặng

Phân loại đối tượng nghiên cứu: bệnh nhi không suy dinh dưỡng, suy dinh dưỡng; Phân loại bệnh nhi theo nhóm tuổi; Nồng độ kẽm theo nhóm tuổi, theo giới tính, theo mức độ viêm phổi và tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhi.

- Nồng độ kẽm được định lượng trên hệ thống máy xét nghiệm sinh hóa tự động OLYMPUS AU. Hoá chất hãng BECKMAN COUTER cung cấp.

2.4. Kỹ thuật thu thập và xử lý số liệu

- Thu thập số liệu các thông tin chung và chỉ tiêu lâm sàng, cận lâm sàng theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

- Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học sử dụng phần mềm Stata 14.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được sự cho phép của Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

- Nghiên cứu được dựa trên ba nguyên tắc cơ bản của đạo đức là tôn trọng, không gây hại và tạo sự cân bằng cho tất cả bệnh nhân. Các Bệnh nhân trước khi chọn vào nhóm để nghiên cứu đều được tư vấn, giải thích và lấy máu làm xét nghiệm là hoàn toàn tự nguyện.

- Tất cả các số liệu trong đề tài nghiên cứu đều ghi chép một cách chính xác. Tất cả các thông tin cá nhân của các bệnh nhân theo dõi trong đề tài được đảm bảo giữ bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 1 năm 2023 đến tháng 08/2023, nghiên cứu này ghi nhận được 296 bệnh nhi dưới 5 tuổi bị viêm phổi đến điều trị tại Trung tâm Nhi khoa Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên với kết quả như sau:

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		n	%
Giới	Nam	162	54,7
	Nữ	134	45,3
Nhóm tuổi	<12 tháng	95	32,1
	12 - 59 tháng	201	67,9
Tình trạng dinh dưỡng	Bình thường	246	83,1
	Suy dinh dưỡng	50	16,9
Mức độ viêm phổi	Viêm phổi	253	85,5
	Viêm phổi nặng	43	14,5

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ nam, nữ ở nhóm bệnh nhi; Số bệnh nhi ở độ tuổi 12-59 tháng là chủ yếu, chiếm 67,9%; Có 50 bệnh nhi suy dinh dưỡng, chiếm 16,9%; Có 43 bệnh nhi bị viêm phổi mức độ nặng, chiếm 14,5%.

Bảng 3.2. Nồng độ kẽm huyết thanh theo tuổi và giới

	$\bar{X} \pm SD$ ($\mu\text{g/dL}$)	Tỷ lệ giảm	
		n	%
Nhóm tuổi			
Chung	55,1 \pm 17,8	226	76,4
<12 tháng (n=95)	53,1 \pm 18,5	75	78,9
12 - 59 tháng (n=201)	56,1 \pm 17,8	151	75,1
p	>0,05		
Giới			
Nam (n=157)	57,3 \pm 16,1	105	66,9
Nữ (n=139)	53,4 \pm 17,4	111	79,9
P	<0,05		

Nhận xét: Tỷ lệ thiếu kẽm ở nhóm bệnh nhi nghiên cứu là 76,4%, nồng độ kẽm trung bình ở nhóm bệnh nhi <12 tháng thấp hơn so với nhóm bệnh nhi từ 12-59 tháng, với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Nồng độ kẽm trung bình ở nhóm bệnh nhi nữ thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhi nam, $p < 0,05$.

Bảng 3.3. Nồng độ kẽm huyết thanh theo dinh dưỡng và mức độ viêm phổi

Đặc điểm	$\bar{X} \pm SD$	Tỷ lệ giảm: n (%)	
Tình trạng dinh dưỡng	Không SDD (n=246)	55,4 \pm 19,3	180 (73,2)
	Suy dinh dưỡng (n=50)	53,6 \pm 13,3	46 (92,0)
	p	>0,05	
Mức độ viêm phổi	Viêm phổi (n=253)	57,9 \pm 18,1	190 (75,1)
	Viêm phổi nặng (n=43)	54,2 \pm 17,2	36 (83,7)
	p	>0,05	

Nhận xét: Nồng độ kẽm trung bình ở nhóm bệnh nhi có suy dinh dưỡng, bị viêm phổi nặng thấp hơn so với nhóm bệnh nhi không suy dinh dưỡng, bị viêm phổi, với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng với nồng độ kẽm

Yếu tố liên quan	Thiếu kẽm		OR 95% CI	p
	Có: n (%)	Không: n (%)		
Tuổi				
<12 tháng	75 (78,9)	20 (21,1)	1,16 (0,77-1,76)	0,469
12 - 59 tháng	151 (75,1)	50 (24,9)		
Giới				
Nữ	111 (79,9)	28 (20,1)	1,47 (1,06-2,03)	0,012
Nam	105 (73,2)	42 (26,8)		

Dinh dưỡng				
Suy dinh dưỡng	46 (92,0)	4 (8,0)	3,56	0,004
Bình thường	180 (73,2)	66 (26,8)	(1,33-9,55)	
Mức độ viêm phổi				
Viêm phổi nặng	36 (83,7)	7 (16,3)	1,59	0,218
Viêm phổi	190 (75,1)	63 (24,9)	(0,74-3,42)	

Nhận xét: Nhóm bệnh nhi <12 tháng tuổi và nhóm bệnh nhi bị viêm phổi nặng có nguy cơ thiếu kẽm tương ứng cao hơn gấp 1,16 lần và 1,59 lần so với nhóm bệnh nhi từ 12-59 tháng và nhóm bệnh nhi bị viêm phổi, với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p>0,05$. Nhóm bệnh nhi nữ, nhóm bệnh nhi suy dinh dưỡng có nguy cơ thiếu kẽm tương ứng gấp 1,47 lần, 3,56 lần so với nhóm bệnh nhi nam, nhóm bệnh nhi không suy dinh dưỡng, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p<0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 296 bệnh nhi viêm phổi dưới 5 tuổi điều trị tại Trung tâm Nhi khoa - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ 1/2023 đến 8/2023, chúng tôi nhận thấy:

Về đặc điểm chung nhóm nghiên cứu:

+ Về giới: kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh nhi nam chiếm 54,7%; bệnh nhi nữ chiếm 45,3%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của tác giả La Phú Quý (2024) nghiên cứu trên 100 bệnh nhi viêm phổi dưới 5 tuổi tại bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ, bệnh nhi nam chiếm 58%; bệnh nhi nữ chiếm 42% [3] và kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Danh Tuyên (2022) nghiên cứu trên 346 bệnh nhi từ 2-24 tháng tuổi ghi nhận bệnh nhi nam chiếm 58,4%; bệnh nhi nữ chiếm 41,6% [4]. Nhóm trẻ nam mắc viêm phổi nhiều hơn so với nhóm trẻ nữ có thể do có sự khác nhau về giải phẫu đường hô hấp, hệ miễn dịch nội tại và điều hòa đáp ứng viêm [6].

+ Về tuổi, kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhóm tuổi từ 12-59 tháng chiếm tỷ lệ 67,9%, cao hơn so với nhóm trẻ <12 tháng tuổi là 32,1%. Tỷ lệ bệnh nhi ở độ tuổi từ 12-59 tháng trong nghiên cứu của tác giả La Phú Quý là 77% [3], tỷ lệ này trong nghiên cứu của tác giả Rajasekaran (2020) là 66,0% [7]. Tỷ lệ mắc viêm phổi của trẻ tăng dần theo lứa tuổi, có thể liên quan đến miễn dịch ở trẻ, khi thiếu hụt các kháng thể có trong nguồn sữa mẹ. Trong năm đầu tiên, trẻ được cung cấp các kháng thể từ nguồn sữa mẹ với một lượng nhất định, đặc biệt trong 6 tháng đầu khi trẻ được bú mẹ hoàn toàn. Sau đó lượng kháng thể này có thể giảm dần khi trẻ được ăn bổ sung các thức ăn khác vì nguồn sữa mẹ giảm dần. Mặt khác khi trẻ càng lớn, trẻ tiếp xúc với môi trường xung quanh nhiều hơn cũng là nguồn lây bệnh cho trẻ.

Về nồng độ kẽm và mối liên quan giữa nồng độ kẽm huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng:

+ Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nồng độ kẽm huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh nhi là $55,1 \pm 17,8 \mu\text{g/dL}$. Nồng độ kẽm huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh nhi <12 tháng có xu hướng thấp hơn so với nhóm bệnh nhi từ 12-59 tháng. Tác giả Yuan (2015), nghiên cứu trên 96 bệnh nhi viêm phổi nặng đang điều trị tại Trung tâm hồi sức Nhi khoa, kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ kẽm huyết thanh ở nhóm bệnh nhi 1-3 tháng tuổi là $40,75 \pm 17,02 \mu\text{g/dL}$ thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhi 4-12 tháng

tuổi là $58,00 \pm 19,22$ $\mu\text{g/dL}$ [8]. Có thể lý giải nồng độ kẽm thấp hơn ở trẻ <12 tháng do trẻ được bú mẹ hoặc bổ sung sữa ngoài do vậy nồng độ kẽm không phong phú như ở nhóm trẻ ở độ tuổi lớn hơn được bổ sung nguồn kẽm đa dạng từ nhiều loại thức ăn.

Nồng độ kẽm huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh nhi nữ là $53,4 \pm 17,4$ $\mu\text{g/dL}$ thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhi nam. Kết quả nghiên cứu của tác giả Rajasekaran về nồng độ kẽm huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh nhi nữ là $60,3 \pm 30,7$ $\mu\text{g/dL}$, không có sự khác biệt so với nhóm bệnh nhi nam là $60,4 \pm 27,8$ $\mu\text{g/dL}$ [7]. Kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Danh Tuyên về nồng độ kẽm huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh nhi nam là $8,56 \pm 2,39$ $\mu\text{mol/L}$ không có sự khác biệt so với nhóm bệnh nhi nữ là $8,32 \pm 2,50$ $\mu\text{mol/L}$ [4].

Nồng độ kẽm huyết thanh trung bình theo mức độ viêm phổi, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ kẽm huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh nhi viêm phổi nặng là $54,2 \pm 17,2$ $\mu\text{g/dL}$ thấp hơn so với nhóm bệnh nhi viêm phổi là $57,9 \pm 18,1$ $\mu\text{g/d}$, với $p > 0,05$. Kết quả nghiên cứu của tác giả La Phú Quý ở nhóm viêm phổi nặng ($8,42 \pm 1,99$ $\mu\text{mol/L}$) là thấp hơn nhóm viêm phổi ($10,38 \pm 3,23$ $\mu\text{mol/L}$), với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ [3], kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Danh Tuyên ghi nhận nhóm viêm phổi nặng ($6,02 \pm 2,04$ $\mu\text{mol/L}$) thấp hơn nhóm viêm phổi ($9,19 \pm 2,03$ $\mu\text{mol/L}$) [4]. Từ đó cho thấy trẻ thiếu kẽm càng nhiều thì mức độ viêm phổi cũng càng nặng. Nồng độ kẽm thấp ở trẻ viêm phổi có thể lý giải là do kẽm bị cạn kiệt do tăng tiêu thụ bởi bạch cầu trung tính trong phản ứng viêm [2].

Tỷ lệ bệnh nhi thiếu kẽm trong nghiên cứu của chúng tôi là 76,4%; Kết quả nghiên

cứu này của chúng tôi tương tự như ghi nhận của tác giả Nguyễn Danh Tuyên với tỷ lệ 80,1% [4] và tác giả Yuan là 76% [8], cao hơn so với nghiên cứu của tác giả La Phú Quý là 67% [3]. Tác giả Trần Trí Bình nghiên cứu trên 217 trẻ viêm phổi tại Bệnh viện Nhi Trung Ương cũng cho thấy tỷ lệ thiếu kẽm là 65,9% [1]. Tác giả Rajasekaran (2020) nghiên cứu trên 50 bệnh nhi từ ở độ tuổi từ 1-59 tháng và 50 trẻ không mắc viêm phổi phù hợp về tuổi, giới, kết quả cho thấy tỷ lệ thiếu kẽm ở bệnh nhi là 62%, nồng độ kẽm huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh nhi là $60,36 \pm 29,23$ $\mu\text{g/dL}$, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm trẻ không mắc viêm phổi là $80,54 \pm 25,70$ $\mu\text{g/dL}$ [7]. Tác giả Amira (2020) nghiên cứu về nồng độ kẽm ở trẻ dưới 5 tuổi bị viêm phổi, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ thiếu kẽm là 65,9%; nồng độ kẽm huyết thanh trung bình ở nhóm trẻ viêm phổi thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($67,5 \pm 21,8$ $\mu\text{g/dL}$ so với $91,8 \pm 19,94$ $\mu\text{g/dL}$) [4].

Về mối liên quan giữa suy dinh dưỡng và nồng độ kẽm, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở nhóm bệnh nhi suy dinh dưỡng nguy cơ thiếu kẽm gấp 3,56 lần so với nhóm bệnh nhi không suy dinh dưỡng (95%CI: 1,33-9,55; $p = 0,004$), tỷ lệ thiếu ở nhóm bệnh nhi suy dinh dưỡng rất cao (92,0%), nhóm bệnh nhi không suy dinh dưỡng tỷ lệ này là 73,2%. Tác giả Phan Thị Kim Dung (2023) nghiên cứu trên 394 trẻ viêm phổi tuổi từ 2-36 tháng, kết quả cho thấy trẻ mắc viêm phổi nặng nguy cơ thiếu kẽm cao gấp 1,21 lần trẻ mắc viêm phổi. Trẻ có suy dinh dưỡng thấp còi thì nguy cơ thiếu kẽm cao gấp 1,96 lần trẻ không suy dinh dưỡng [2]. Kết quả nghiên cứu của tác giả La Phú Quý cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng suy dinh dưỡng và tình trạng thiếu

kẽm với $p=0,041$, ở nhóm bệnh nhi suy dinh dưỡng nguy cơ thiếu kẽm gấp 4,47 lần so với nhóm bệnh nhi không suy dinh dưỡng (95%CI: 0,95-20,87). Tỷ lệ thiếu kẽm ở nhóm có suy dinh dưỡng rất cao (88,2%), trong khi nhóm không suy dinh dưỡng thì tỷ lệ này chỉ 62,7% [3]. Như vậy, ở trẻ suy dinh dưỡng có tỷ lệ thiếu kẽm cao hơn nên cần chú ý tình trạng kẽm ở trẻ suy dinh dưỡng để bổ sung kịp thời giúp trẻ cải thiện tình trạng suy dinh dưỡng. Hơn nữa, việc bổ sung các vi chất nói chung và bổ sung kẽm nói riêng có thể giúp trẻ phát triển tốt hơn và giúp giảm tỷ lệ mắc bệnh và mức độ nặng của bệnh viêm phổi.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ kẽm huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh nhi viêm phổi là $55,1 \pm 17,8$ $\mu\text{g/dL}$; Tỷ lệ bệnh nhi thiếu kẽm là 76,4%. Nồng độ kẽm huyết thanh thấp hơn ở nhóm trẻ <12 tháng tuổi, giới nữ, bị viêm phổi nặng và có suy dinh dưỡng.

Ở nhóm bệnh nhân có suy dinh dưỡng có nguy cơ thiếu kẽm gấp 3,56 (95%CI: 1,33-9,55) so với nhóm không suy dinh dưỡng, $p < 0,01$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Trí Bình, Nguyễn Thị Yến.** Nghiên cứu tình trạng dinh dưỡng và thiếu kẽm ở trẻ từ 1 -24 tháng tuổi bị viêm phổi tại Bệnh viện Nhi Trung Ương". Tạp chí Y Học. 2014. 4 (3a), tr. 14-21.
2. **Phan Thị Kim Dung.** Tình trạng thiếu vi chất kẽm, một số yếu tố liên quan và hiệu quả bổ sung kẽm ở bệnh nhi từ 2-36 tháng tuổi mắc viêm phổi tại bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn, thành phố Hà Nội (2017-2021), Luận án tiến sĩ Dinh dưỡng, Viện Dinh dưỡng Quốc gia. 2023
3. **La Phú Quý, Lê Hoàng Sơn, Lư Trí Diễm, Lê Văn Minh.** Tình trạng thiếu kẽm và một số yếu tố liên quan ở trẻ viêm phổi tại Bệnh viện nhi đồng Cần Thơ. Tạp chí y dược học Cần Thơ. 2024, số 4, trang 96-102.
4. **Nguyễn Danh Tuyên, Nguyễn Đình Học, Lương Quốc Trường.** Tình trạng thiếu kẽm ở trẻ em 2-24 tháng tuổi bị viêm phổi điều trị tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. Tạp chí Khoa học và Công Nghệ- Đại học Thái Nguyên. 2022, số 228 (01), trang 48 - 53.
5. **Amira M.M, Hamed, Yasser T. Kassem, Hamada K. Fayedb, Ahmed M. Solaimanc.** Serum zinc levels in hospitalized children with pneumonia: a hospital-based case-control study". Egypt J Bronchol. 2019, vol. 13, pp. 730-737.
6. **Dias S.P., Brouwer M.C., Van de Beek D.** Sex and Gender Differences in Bacterial Infections. Infect Immun. 2022. 90(10), e0028322, doi: 10.1128/iai.00283-22.
7. **Rajasekaran J, Geminiganesan S, Jayapalan D K, Padmanaban R, Saminathan V.** Serum Zinc Levels in Children 1 - 59 Months of Age with Pneumonia: A Single-Center Surveillance in India from 2014 to 2016. Arch Pediatr Infect Dis. 2020; 8(2): e98735. <https://doi.org/10.5812/pedinfect.98735>.
8. **Yuan, X., Qian, S.-Y., Li, Z., & Zhang, Z.-Z.** Effect of zinc supplementation on infants with severe pneumonia. World Journal of Pediatrics. 2015, 12(2), 166-169. doi:10.1007/s12519-015-0072-9

ĐẶC ĐIỂM NỒNG ĐỘ INSULIN MÁU VÀ TÌNH TRẠNG KHÁNG INSULIN TRÊN BỆNH NHÂN THỪA CÂN, BÉO PHÌ BẰNG MÔ HÌNH HOMA2-IR TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Trần Thành Vinh¹, Lê Tấn Sơn²,
Dương Hà Khánh Linh¹, Nguyễn Chí Thanh²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Xác định nồng độ insulin và tỷ lệ kháng insulin trên bệnh nhân thừa cân, béo phì. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích trên 80 đối tượng thừa cân, béo phì tại Khoa Khám Bệnh Bệnh Viện Chợ Rẫy. Nồng độ insulin máu được đo bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang, đề kháng insulin được xác định bằng chỉ số HOMA2-IR. **Kết quả:** Nồng độ insulin máu lúc đói ở đối tượng nghiên cứu là 10,25 (6,82 – 14,40) $\mu\text{U}/\text{mL}$; ở nhóm có đề kháng insulin là 15,10 (12,28 - 18,58) $\mu\text{U}/\text{mL}$ cao hơn so với nhóm không đề kháng insulin là 6,90 (5,18 – 8,62) $\mu\text{U}/\text{mL}$ ($p < 0,01$). Tỷ lệ đề kháng insulin trên bệnh nhân thừa cân, béo phì theo mô hình HOMA2-IR là 47,5%. Có sự khác biệt giữa tỷ lệ đề kháng insulin ở nam là 32,5% và nữ là 62,5% ($p < 0,01$). **Kết luận:** Nồng độ insulin máu lúc đói ở bệnh nhân thừa cân, béo phì là 10,25 (6,82 – 14,40) $\mu\text{U}/\text{mL}$. Tỷ lệ đề kháng insulin trên bệnh nhân thừa cân, béo phì theo mô hình HOMA2-IR là 47,5%.

Từ khóa: Kháng insulin, HOMA2-IR, thừa cân, béo phì.

SUMMARY

ASSESSMENT OF BLOOD INSULIN LEVELS AND INSULIN RESISTANCE IN OVERWEIGHT AND OBESE INDIVIDUALS USING THE HOMA2-IR MODEL AT CHO RAY HOSPITAL

Objective: To determine the blood insulin levels and insulin resistance in overweight and obese individuals. **Research patients and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 80 overweight and obese individuals at Cho Ray Hospital outpatient clinic. The blood insulin levels were measured using chemiluminescence immunoassay, and insulin resistance was assessed using the HOMA2-IR index. **Results:** Fasting blood insulin levels in the study population were 10.25 (6.82 – 14.40) $\mu\text{U}/\text{mL}$; in the insulin-resistant group, the level was 15.10 (12.28 - 18.58) $\mu\text{U}/\text{mL}$, significantly higher than the non-insulin-resistant group (6.90 (5.18 – 8.62) $\mu\text{U}/\text{mL}$, $p < 0.01$). The prevalence of insulin resistance in overweight and obese individuals according to the HOMA2-IR model was 47.5%. There was a significant difference in the prevalence of insulin resistance between males (32.5%) and females (62.5%) ($p < 0.01$). **Conclusion:** Fasting blood insulin levels in overweight and obese individuals were 10.25 (6.82 – 14.40) $\mu\text{U}/\text{mL}$. The prevalence of insulin resistance in overweight and obese individuals according to the HOMA2-IR model was 47.5%. **Keywords:** Insulin resistance, HOMA2-IR, overweight, obesity.

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

²Trường Đại Học Quốc Tế Hồng Bàng

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thành Vinh

SĐT: 0908487348

Email: thanhvinhtran2002@yahoo.com

Ngày nhận bài: 14.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Phạm Thiện Ngọc

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thừa cân và béo phì đang trở thành một vấn đề sức khỏe cộng đồng nghiêm trọng trên toàn thế giới. Những người bị thừa cân và béo phì đều đối diện với nguy cơ cao mắc các bệnh mãn tính như tiểu đường tuýp 2, huyết áp cao, bệnh tim mạch và vấn đề liên quan đến gan mật [1]. Thừa cân, béo phì là tình trạng tích tụ mỡ thừa hoặc bất thường, có thể ảnh hưởng xấu đến sức khỏe. Khi tế bào mỡ tăng trưởng và phì đại sẽ thay đổi nồng độ các chất có hoạt tính sinh học trong cơ thể như Adiponectin, IL6, TNF-alpha, adiposin, resistin, vaspin. Chính sự thay đổi các chất này gây ảnh hưởng trực tiếp đến tình trạng giảm tiết và đề kháng insulin tại các tế bào.

Hiện nay có nhiều chỉ số đánh giá đề kháng insulin như chỉ số TyG, HOMA-IR, chỉ số QUICKI. Mô hình HOMA2-IR là phương pháp đánh giá kháng insulin dựa vào sự hằng định nội mô. Từ những phương trình thực nghiệm lặp lại thu được đã được máy tính mô phỏng, tính toán dựa trên không gian 3 chiều. HOMA2-IR còn tính đến khả năng kháng glucose của gan và ngoại vi. Trong đó, kháng glucose của gan là khả năng giảm tác dụng của sự tăng glucose trong máu đối với quá trình sản xuất glucose tại gan. Kháng glucose của mô ngoại vi là khả năng giảm tác dụng của sự tăng glucose trong máu đối với quá trình hấp thụ glucose vào cơ và mô mỡ. HOMA2 đánh giá toàn diện hơn về sự cân bằng glucose và insulin trong cơ thể.

Tuy nhiên, đến nay chưa có nhiều nghiên cứu sử dụng mô hình HOMA2-IR để xác định tỷ lệ đề kháng insulin trên đối tượng thừa cân, béo phì. Việc xác định nồng độ insulin máu lúc đói và tỷ lệ kháng insulin trên bệnh nhân thừa cân, béo phì sẽ cung cấp thông tin về tình trạng đề kháng insulin nhằm phát

hiện kịp thời ngăn chặn các biến chứng gây hậu quả nặng nề đến sức khỏe. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: **Xác định nồng độ insulin máu bằng phương pháp miễn dịch hoá phát quang và tỷ lệ kháng insulin bằng HOMA2-IR trên bệnh nhân thừa cân, béo phì.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn tất cả các đối tượng đến khám tại Khoa Khám Bệnh Bệnh Viện Chợ Rẫy

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán thừa cân, béo phì theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh béo phì của Bộ Y Tế 2022, có chỉ số BMI ≥ 23 [1], không phân biệt giới tính, độ tuổi từ 18 tuổi trở lên.

Bệnh nhân nhịn đói ít nhất 8 giờ trước khi được lấy mẫu máu thực hiện các xét nghiệm trong nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Những bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh đái tháo đường hoặc có kết quả đường huyết đói: ≥ 126 mg/dl hoặc HbA1c $\geq 6.5\%$ [3].

Bệnh nhân đang sử dụng thuốc gây thay đổi nồng độ insulin và glucose máu hoặc đang mắc các bệnh lý về tụy, suy chức năng tuyến yên, suy gan, suy thận, hội chứng Cushin, bệnh to đầu chi, cường insulin, khối u tiết insulin (insulinoma), tiêm insulin ngoại sinh, bệnh gan, tổn thương tế bào đảo tụy.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế mô tả cắt ngang có phân tích.

Thời gian nghiên cứu tháng 01/2023 đến tháng 12/2023.

Địa điểm: Tại khoa Khám Bệnh và Khoa Sinh Hoá Bệnh Viện Chợ Rẫy.

Cỡ mẫu: Cỡ mẫu được tính theo công thức:

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

Trong đó:

- Z: Là trị số tùy thuộc vào mức tin cậy mong muốn của ước lượng, mức tin cậy mong muốn 95% thì Z = 1,96
- d: Sai số cho phép 10%
- p: Tỷ lệ kháng insulin trên đối tượng béo phì, giá trị p = 28.6% [4].
- n: Là cỡ mẫu tối thiểu cần thu thập.

Áp dụng vào công thức n=78. Chúng tôi thu thập được 80 mẫu

2.3. Nội dung nghiên cứu

HOMA2-IR > 1,4 được xem là tăng [5]

Các xét nghiệm được thực hiện tại khoa Sinh Hoá Bệnh Viện Chợ Rẫy

Phương pháp xét nghiệm:

- Định lượng Glucose, Cholesterol total, Triglyceride huyết tương được phân tích trên hệ thống máy tự động ADIVA 1800 (Siemens) với phương pháp hexokinase.

- Định lượng Insulin huyết thanh được phân tích trên dòng máy LIAISON (Diasorin) với phương pháp CLIA.

- Xét nghiệm HbA1c máu được phân tích trên dòng máy Tosoh G8 với phương pháp HPLC.

Tất cả các xét nghiệm đều được tham gia chương trình ngoại kiểm, thực hiện nội kiểm đầy đủ trước khi phân tích mẫu và được bảo dưỡng bảo trì định kỳ theo quy định.

2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập và xử lý số liệu: Nhập liệu bằng phần mềm Excel 365, xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 25.0 và phần mềm HOMA2. Phép kiểm t hoặc Wilcoxon rank sum được sử dụng để so sánh giữa 2 nhóm biến số định lượng. Phép kiểm chi bình phương được dùng để so sánh sự khác biệt về tỷ lệ trong 2 nhóm. Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua bởi hội đồng đạo đức trường Đại Học Quốc Tế Hồng Kông. Các thông tin của bệnh nhân được bảo mật tuyệt đối. Kết quả nghiên cứu chỉ nhằm mục đích phục vụ cho việc học tập, nghiên cứu, không dùng cho mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua khảo sát 80 trên đối tượng chúng tôi có được kết quả như sau:

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		
Tuổi (năm) Trung bình ± Độ lệch chuẩn		55,39 ± 14,99
Giới N (%)	Nam	40 (50,0%)
	Nữ	40 (50,0%)
BMI (kg/m²) Trung vị (Khoảng tứ phân vị)		23,87 (23,31 – 24,39)
Thể trạng N (%)	Thừa cân	69 (86,3%)
	Béo phì	11 (13,8%)

Nhận xét: Các bệnh nhân thừa cân béo phì có độ tuổi trung bình 55,39 ± 14,99 tuổi. Nam chiếm 50,0%, nữ chiếm 50,0%. Trong đó tỷ lệ thừa cân là 86,3% cao hơn so với béo phì là 13,8%.

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm Trung vị (Khoảng tứ phân vị)	
HOMA2-IR	1,38 (0,89 – 1,91)
Glucose máu (mg/dl)	100,0 (92,0 – 108,75)
HbA1c (%)	5,99 (5,80 – 6,19)
Cholesterol total (mg/dl)	210,0 (187,25 – 235,50)
Insulin máu (μ U/mL)	10,25 (6,82 – 14,40)
Triglyceride (mg/dl)	169,5 (115,5 – 215,0)

Nhận xét: Giá trị của HOMA2-IR trên đối tượng nghiên cứu là 1,38 (0,89 – 1,91), nồng độ glucose máu là 100,0 (92,0 – 108,75) mg/dl, nồng độ insulin máu là 10,25 (6,82 – 14,4) μ U/mL, nồng độ HbA1c là 5,99 (5,80 – 6,19) %, nồng độ cholesterol total là 210,0 (187,25 – 235,50) mg/dl, nồng độ triglyceride là 169,5 (115,5 – 215,0) mg/dl.

Bảng 3. Tỷ lệ kháng insulin trên bệnh nhân thừa cân, béo phì

Đặc điểm		HOMA2-IR		P
		Có kháng insulin	Không kháng insulin	
Thể trạng	Thừa cân	32 (46,4%)	37 (53,6%)	0,61
	Béo phì	6 (54,5%)	5 (45,5%)	
Nhóm tuổi	18-30 tuổi	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0,37
	31-60 tuổi	19 (41,3%)	27 (58,7%)	
	> 60 tuổi	16 (57,1%)	12 (42,9%)	
Giới tính	Nam	13 (32,5%)	27 (67,5%)	<0,01
	Nữ	25 (62,5%)	15 (37,5%)	
Tổng		38 (47,5%)	42 (52,5%)	

Nhận xét: Tỷ lệ đề kháng insulin trên bệnh nhân thừa cân, béo phì là 47,5%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đề kháng insulin ở nữ là 62,5% cao hơn so với nam là 32,5% ($p < 0,01$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đề kháng insulin ở nhóm tuổi và thể trạng ($p > 0,05$).

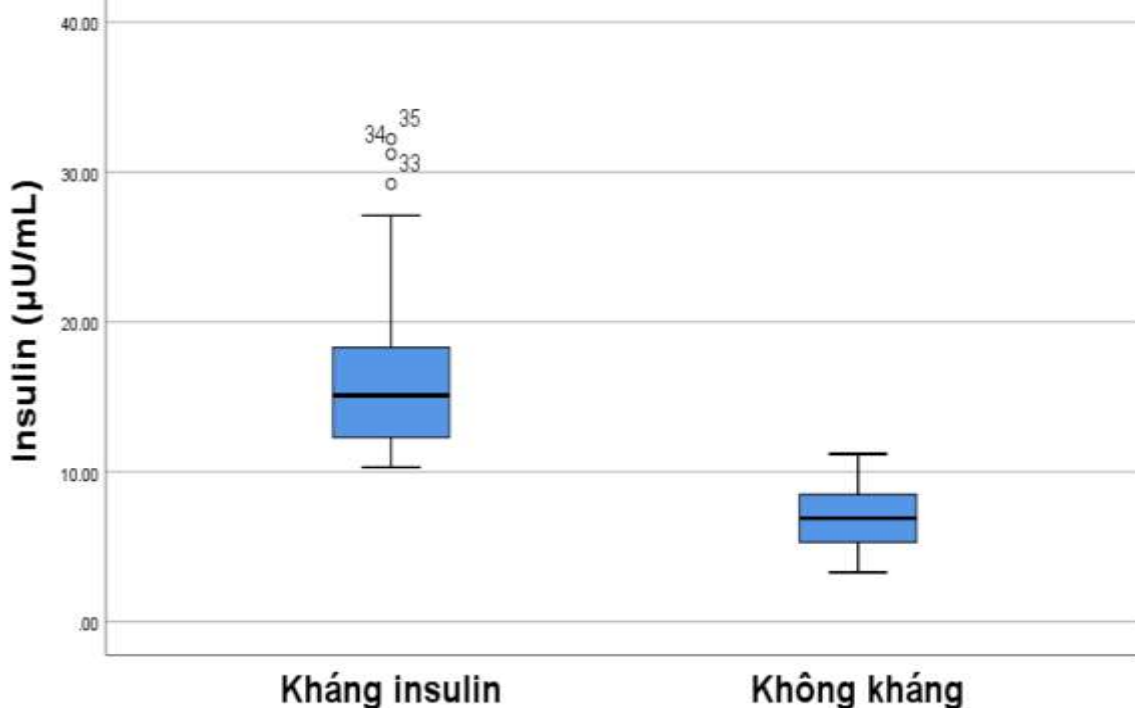
Bảng 4. Đặc điểm cận lâm sàng trên bệnh nhân thừa cân, béo phì có đề kháng insulin

Chỉ số	HOMA2-IR		P
	Kháng insulin	Không kháng insulin	
BMI (Kg/m^2)	23,88 (23,01 - 24,44)	23,44 (23,41 - 24,29)	0,79
Glucose máu (mg/dl)	107,0 (99,0 – 114,0)	93,0 (88,0 – 102,0)	<0,01
Insulin máu (μ U/mL)	15,10 (12,28 - 18,58)	6,90 (5,18 – 8,62)	<0,01
HbA1c (%)	6,0 (5,84 – 6,17)	5,95 (5,79 – 6,19)	0,41
Cholesterol total (mg/dl)	213,0 (188,75 – 234,75)	208,0 (186,75 – 242,0)	0,98
Triglyceride (mg/dl)	161,0 (115,25 - 236,25)	172,50 (113,25 – 207,50)	0,89
HOMA2-IR	2,01 (1,64 - 2,45)	0,92 (0,67 – 1,15)	<0,01

Nhận xét: Kết quả cho thấy nồng độ glucose và insulin máu lúc đói ở nhóm có đề kháng insulin cao hơn nhóm không đề kháng insulin, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Chỉ số HOMA2-IR ở nhóm có đề kháng insulin là 2,01 (1,64 - 2,45) cao hơn so với nhóm không đề kháng insulin 0,92 (0,67 – 1,15), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 5. Đặc điểm nồng độ insulin máu trên bệnh nhân thừa cân béo phì có đề kháng insulin

Đặc điểm	Insulin máu ($\mu\text{U}/\text{mL}$)		p
	Kháng insulin	Không kháng insulin	
Mean \pm SD	16,54 \pm 5,70	6,87 \pm 2,25	<0,01
Trung vị	15,10	6,90	
Khoảng tứ phân vị (25 th – 75 th)	12,28 - 18,58	5,18 - 8,62	
Min-Max	10,30 - 32,20	3,30 - 11,20	
Chung	11,46 \pm 6,44		



Biểu đồ 1. So sánh trung bình nồng độ insulin máu giữa nhóm đề kháng và không đề kháng insulin

Nhận xét: Trung bình nồng độ insulin máu ở nhóm có đề kháng insulin là 16,54 \pm 5,70 $\mu\text{U}/\text{mL}$ cao hơn so với nhóm không có đề kháng insulin là 6,87 \pm 2,25 $\mu\text{U}/\text{mL}$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 80 đối tượng thừa cân, béo phì. Nhóm đối tượng nghiên

cứu có độ tuổi trung bình 55,39 \pm 14,99 tuổi, trong đó tỷ lệ nam chiếm 50%, nữ chiếm 50%, chỉ số BMI ở đối tượng nghiên cứu là 23,87 (23,31 – 24,39) kg/m^2 , tỷ lệ thừa cân chiếm 86,3% cao hơn so với béo phì là 13,8%. Tỷ lệ đề kháng insulin trên bệnh nhân thừa cân, béo phì là 47,5%, trong đó ở nhóm thừa cân là 46,4% thấp hơn so với béo phì là 54,5% ($p = 0,61$), tỷ lệ đề kháng insulin ở nữ

là 62,5% cao hơn so với nam 32,5%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Tại Việt Nam, nghiên cứu của Đỗ Minh Kiều và cộng sự ghi nhận tỷ lệ đề kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR trên đối tượng thừa cân và béo phì là 32,5%, trong đó ở nhóm thừa cân là 30,6%, ở nhóm béo phì là 69,4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [6]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Diệu Nga và cộng sự tỷ lệ đề kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR chung là 58,4%, trong đó thừa cân chiếm 35,3% thấp hơn so với béo phì là 63,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) [7]. Tại Ấn Độ TM Nithun và cộng sự 2019 cho thấy tỷ lệ đề kháng insulin bằng HOMA-IR trên 90 đối tượng nghiên cứu là 49,3%. Tỷ lệ đề kháng insulin thừa cân chiếm 50% thấp hơn so với béo phì 81,6%, ở nhóm chứng là 28,6%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [8]. Nghiên cứu của Ayşe Kevser Demir và cộng sự ghi nhận tỷ lệ đề kháng insulin bằng HOMA2-IR là 33,2%, ở nữ là 35,6% cao hơn so với nam là 30,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [5]. Nghiên cứu của Pekgor, Selma và cộng sự ghi nhận tỷ lệ kháng insulin là 55% [9]. Sự khác biệt về tỷ lệ đề kháng insulin giữa các nghiên cứu có thể do sự khác biệt về đặc điểm dân tộc, điều kiện kinh tế và đối tượng nghiên cứu.

Nghiên cứu của Ayşe Kevser Demir và cộng sự ghi nhận đặc điểm nồng độ insulin máu trên 669 (33,2%) đối tượng có đề kháng là $20,2 \pm 19,1$ $\mu\text{U}/\text{mL}$ cao hơn so với 1344 (66,8%) đối tượng không có đề kháng insulin là $6,3 \pm 2,4$ $\mu\text{U}/\text{mL}$, sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê ($p < 0,05$) [5]. Trong nghiên cứu của Selma Pekgor và cộng sự ghi nhận đặc điểm nồng độ insulin máu ở nhóm có đề kháng insulin là 38,0 (19,0-53,0) $\mu\text{U}/\text{mL}$ cao hơn so với nhóm không đề kháng insulin 6,97 (2,0-11,7) $\mu\text{U}/\text{mL}$ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [9]. Trong nghiên cứu của Lim và cộng sự cũng ghi nhận đặc điểm nồng độ insulin máu lúc đói ở nhóm có đề kháng insulin là $14,7 \pm 5,4$ $\mu\text{U}/\text{mL}$ cao hơn so với nhóm không có đề kháng insulin là $7,89 \pm 1,88$ $\mu\text{U}/\text{mL}$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [10]. Kết quả nghiên cứu ghi nhận nồng độ insulin máu lúc đói ở bệnh nhân thừa cân, béo phì có đề kháng insulin là 15,10 (12,28 - 18,58) $\mu\text{U}/\text{mL}$ cao hơn so với nhóm không đề kháng insulin là 6,90 (5,18 - 8,62) $\mu\text{U}/\text{mL}$ ($p < 0,01$) phù hợp với các nghiên cứu trước đây, sự khác biệt về nồng độ insulin giữa các nghiên cứu có thể do sự khác nhau về thể trạng, dân tộc giữa các đối tượng nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ insulin máu lúc đói ở bệnh nhân thừa cân, béo phì có đề kháng insulin là 15,10 (12,28 - 18,58) $\mu\text{U}/\text{mL}$ ($p < 0,01$). Tỷ lệ đề kháng insulin trên bệnh nhân thừa cân, béo phì theo mô hình HOMA2-IR là 47,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Quyết định số 2892/QĐ-BYT. Quyết định về việc ban hành tài liệu chuyên môn "hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh béo phì". 2020.

2. **American Diabetes Association Diabetes care**, "Introduction: Standards of medical care in diabetes—2022," vol. 45, ed: Am Diabetes Assoc, 2022, pp. S1-S2.
3. **A. Zhang, L. Huang, and M. Tang**, "Non-linear associations of HOMA2-IR with all-cause mortality in general populations: insights from NHANES 1999-2006," (in eng), BMC Public Health, vol. 24, no. 1, p. 574, Feb 22 2024.
4. **A. K. Demir et al.**, "Prevalence of insulin resistance and identifying HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in the Middle Black Sea region of Turkey," (in eng), Afr Health Sci, vol. 20, no. 1, pp. 277-286, Mar 2020.
5. **Đỗ Minh Kiều**, "Nghiên cứu tình trạng đề kháng insulin ở đối tượng thừa cân-béo phì," đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở, Bệnh Viện Quận Bình Thạnh, 2022.
6. **Nguyễn Thị Diệu Nga**, "Nghiên cứu tình trạng đề kháng insulin ở đối tượng thừa cân - béo phì thông qua chỉ số triglycerid glucose," luận án chuyên khoa cấp II, Trường Đại Học Y Dược Huế, 2019.
7. **T. M. Nithun, P. S. S. Ranugha, J. B. Betkerur, and V. Shastry**, "Association of Acanthosis Nigricans and Insulin Resistance in Indian Children and Youth - A HOMA2-IR Based Cross-Sectional Study," (in eng), Indian Dermatol Online J, vol. 10, no. 3, pp. 272-278, May-Jun 2019.
8. **S. Pekgor, C. Duran, U. Berberoglu, M. A. J. M. s. Eryilmaz, and r. disorders**, "The role of visceral adiposity index levels in predicting the presence of metabolic syndrome and insulin resistance in overweight and obese patients," vol. 17, no. 5, pp. 296-302, 2019.
9. **J. Lim, J. Kim, S. H. Koo, and G. C. Kwon**, "Comparison of triglyceride glucose index, and related parameters to predict insulin resistance in Korean adults: An analysis of the 2007-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey," (in eng), PLoS One, vol. 14, no. 3, p. e0212963, 2019.

THỰC TRẠNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN THIẾU MÁU THIẾU SẮT CỦA HỌC SINH 12- 18 TUỔI CÓ HỒNG CẦU NHỎ TẠI SƠN ĐỘNG BẮC GIANG NĂM 2024

Lê Công Tước¹, Nguyễn Như Phở¹,
Bùi Thị Khuy¹, Hứa Thị Ngân¹

TÓM TẮT.

Thiếu máu thiếu sắt là một trong những bệnh lý thiếu máu có biểu hiện hồng cầu nhỏ, bên cạnh thalassemia và thiếu máu do bệnh mạn. Tỷ lệ người thiếu máu thiếu sắt hồng cầu nhỏ lưu hành khá cao của gen bệnh thalassemia. Thiếu máu thiếu sắt ảnh hưởng đến phát triển thể chất, tâm thần và các hệ cơ quan khác. Tiêu chuẩn chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt bao gồm thiếu máu kèm theo nồng độ ferritin trong máu giảm. Phát hiện sớm bệnh sẽ giúp hỗ trợ cho quá trình điều trị cũng như phòng trị. Nhiều nghiên cứu phân biệt thiếu máu thiếu sắt và thalassemia đều dựa trên các chỉ số của hồng cầu mà không kết hợp với lâm sàng hoặc những thành phần khác của tế bào máu. **Mục tiêu:** 1. Thực trạng thiếu máu thiếu sắt ở học sinh phổ thông 12-18 tuổi có hồng cầu nhỏ tại huyện Sơn Động tỉnh Bắc Giang. 2. Nhận xét một số yếu tố liên quan đến thiếu máu thiếu sắt hồng cầu nhỏ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 2497 học sinh THCS và THPT huyện Sơn Động tỉnh Bắc Giang. **Kết quả:** Qua nghiên cứu 2497 học sinh tuổi 12-18 tuổi, có 23,2 % thiếu máu,

29,4 % thiếu sắt, 12,9 % thiếu máu thiếu sắt. Trong đó Nữ giới bị thiếu máu thiếu sắt nhiều hơn nam giới với tỷ lệ 57,6% và chủ yếu là các trường hợp thiếu sắt nặng (81%). Trong các trường hợp thiếu sắt thì có tới 73% các trường hợp thiếu sắt chưa loại trừ mang gen Alpha Thalassemia, 22,2% trường hợp có mang gen Beta Thalassemia và 4,8% có mang gen huyết sắc tố E kèm theo. Các yếu tố liên quan: Dân tộc Nùng thiếu máu thiếu sắt chiếm tỷ lệ cao nhất, cha mẹ là cán bộ tỷ lệ thấp hơn các đối tượng khác. **Kết luận:** 1) Tỷ lệ học sinh có thiếu sắt là 29,4 % chủ yếu là từ 13-16 tuổi. Tỷ lệ thiếu máu ở nhóm thiếu sắt nặng là 65,65% và nhóm thiếu sắt nhẹ là 39,75%. 2) Các dân tộc có tỷ lệ thiếu sắt cao là Hoa (36%), Nùng (34%), Cao Lan (29,3%), Sán Chay (31,8%), Tày (25,2%) và Kinh (29,5%). Nữ giới bị thiếu máu thiếu sắt nhiều hơn nam giới và chủ yếu là các trường hợp thiếu sắt nặng (81%).

Từ khóa: Thiếu máu thiếu sắt, hồng cầu nhỏ, học sinh, Sơn Động, Bắc Giang.

SUMMARY

STATUS AND SOME FACTORS RELATED TO IRON DEFICIENCY MICROCYTIC ANEMIA OF 12-18 AGE SCHOOLCHILDREN IN SON DONG, BAC GIANG IN 2024

Iron deficiency anemia is one of the anemias with microcytic manifestations, besides thalassemia and anemia due to chronic diseases. The prevalence of microcytic iron deficiency

¹Bệnh viện Sản nhi Bắc Giang

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Như Phở

SĐT: 0986107089

Email: dangpho1@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Phạm Thiện Ngọc

anemia is quite high in thalassemia genes. Iron deficiency anemia affects physical and mental development and other organ systems. The diagnostic criteria for iron deficiency anemia include anemia with decreased ferritin levels in the blood. Early detection of the disease will help support the treatment and prevention process. Many studies distinguishing iron deficiency anemia and thalassemia are based on red blood cell indices without combining clinical or other blood cell components. **Objectives:** 1. The current status of iron deficiency anemia in 12-18 year old high school students with microcytic red blood cells in Son Dong district, Bac Giang province. 2. Comment on some factors related to microcytic iron deficiency anemia. **Subjects and research methods:** Cross-sectional descriptive study on 2497 secondary and high school students in Son Dong district, Bac Giang province. **Results:** Through the study of 2497 students aged 12-18 years old, 23.2% were anemic, 29.4% were iron deficient, 12.9% were iron deficient. In which, women had more iron deficient anemia than men with a rate of 57.6% and mainly severe iron deficiency cases (81%). In iron deficiency cases, up to 73% of iron deficiency cases were not excluded from carrying the Alpha Thalassemia gene, 22.2% of cases had the Beta Thalassemia gene and 4.8% had the hemoglobin E gene. Related factors: The Nung ethnic group had the highest rate of iron deficiency anemia, parents who were cadres had a lower rate than other subjects. **Conclusions:** 1) The rate of iron deficiency among students is 29.4%, mainly from 13-16 years old. The rate of anemia in the severe iron deficiency group is 65.65% and the mild iron deficiency group is 39.75%. 2) The ethnic groups with high iron deficiency rates are Hoa (36%), Nung (34%), Cao Lan (29.3%), San Chay (31.8%), Tay (25.2%) and Kinh (29.5%). Women have more

iron deficiency anemia than men and are mainly cases of severe iron deficiency (81%).

Keywords: Iron deficiency anemia, microcytic red blood cells, students, Son Dong, Bac Giang.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu thiếu sắt là một trong những bệnh lý thiếu máu có biểu hiện hồng cầu nhỏ, bên cạnh thalassemia và thiếu máu do bệnh mạn. Tiêu chuẩn chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt ở trẻ em bao gồm trẻ thiếu máu kèm theo nồng độ ferritin trong máu giảm thấp. Thiếu máu thiếu sắt ảnh hưởng đến phát triển thể chất, tâm thần và các hệ cơ quan khác. Điều trị thiếu máu thiếu sắt khá đơn giản nhưng rất hiệu quả bao gồm thay đổi chế độ ăn và bổ sung thêm sắt mà hiếm khi cần phải truyền hồng cầu [3].

Do vậy, đánh giá đúng và đầy đủ tình trạng thiếu máu và thiếu sắt cho các em học sinh từ 12- 18 tuổi là rất cần thiết để thực hiện chương trình phòng chống thiếu máu thiếu sắt trong cộng đồng, nhằm nâng cao sức khỏe cả về thể chất và tinh thần, tâm vóc, tuổi thọ, chất lượng cuộc sống của người Việt Nam, bảo đảm mọi người đều được quản lý và chăm sóc sức khỏe. Vì vậy chúng tôi nghiên cứu đề tài “Thực trạng và một số yếu tố liên quan đến thiếu máu thiếu sắt ở học sinh 12-18 tuổi có hồng cầu nhỏ tại Sơn Động Bắc Giang năm 2024” với 02 mục tiêu:

1. *Xác định tỷ lệ thiếu máu thiếu sắt ở học sinh phổ thông 12-18 tuổi có hồng cầu nhỏ tại huyện Sơn Động tỉnh Bắc Giang.*

2. *Nhận xét một số yếu tố liên quan đến thiếu máu thiếu sắt hồng cầu nhỏ.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang ở học sinh 12-18 tuổi có hồng cầu nhỏ tại huyện Sơn

động tỉnh Bắc Giang.

Tiêu chuẩn xác định hồng cầu nhỏ: thể tích trung bình hồng cầu (MCV) < 85 fl;

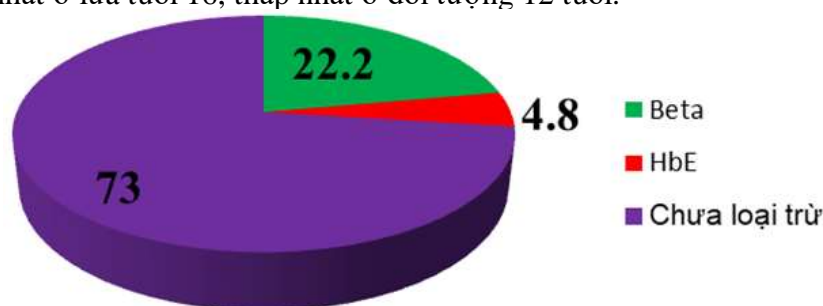
Thiếu máu: lượng huyết sắc tố (Hb) < 120 g/L; Thiếu sắt: Ferritin huyết thanh < 30 ng/dL .

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu (n=2497)

Tuổi	Cỡ mẫu (n)	Thiếu máu		Thiếu sắt		Thiếu máu thiếu sắt	
		Số lượng	Tỉ lệ %	Số lượng	Tỉ lệ %	Số lượng	Tỉ lệ %
12	616	252	40.9	149	24.1	71	11.5
13	462	148	32	162	35	58	12.5
14	455	134	29.5	156	34.3	58	12.7
15	344	102	29.7	114	39.1	45	13.1
16	235	82	34.9	68	28.9	39	16.6
17	203	57	28.1	44	21.7	24	11.8
18	182	76	41.8	41	22.5	28	15.4
Tổng cộng	2497	851	23.2	734	29.4	323	12.9

Nhận xét: Trong 2497 học sinh hồng cầu nhỏ có 851 học sinh thiếu máu, chiếm tỉ lệ 23.2% học sinh thiếu sắt chiếm tỉ lệ 29.4% trong đó 323 học sinh có thiếu máu thiếu sắt chiếm tỉ lệ 12.9%. Tất cả các nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu đều có tình trạng thiếu máu thiếu sắt, cao nhất ở lứa tuổi 16, thấp nhất ở đối tượng 12 tuổi.



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm mang gen Thalassemia ở học sinh có hồng cầu nhỏ (n=2497)

Nhận xét: Trong các trường hợp thiếu sắt thì có tới 73% các trường hợp thiếu sắt chưa loại trừ mang gen Alpha Thalassemia; bên cạnh đó có 22,2% trường hợp có mang gen Beta Thalassemia và 4,8% có mang gen huyết sắc tố E kèm theo.

Bảng 3.2. Tỉ lệ thiếu sắt theo giới tính và theo mức độ ở học sinh TMTSHCN (n=734)

Giới tính	Cỡ mẫu (n,%)	Thiếu sắt		p
		Thiếu sắt nặng (≤ 15 ng/ml)	Thiếu sắt nhẹ (15 - <30 ng/ml)	
Nam	311 (42,4%)	31 (19%)	280 (49,04%)	< 0,001
Nữ	423 (57,6%)	132 (81)	291 (50,96%)	
Chung	734	163 (22,2%)	571 (77,8%)	

Nhận xét: Tình trạng thiếu sắt ở nữ giới cao hơn nam giới với tỷ lệ lần lượt là 57,6% và 42,4%, và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong nhóm thiếu sắt nhẹ thì chủ yếu là nam giới chiếm tỉ lệ 90%. Tỷ lệ học sinh có thiếu sắt nặng gặp chủ yếu ở nữ với tỷ lệ 31,2% và ở nam là 10%, sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$

Bảng 3.3. Phân loại thiếu máu theo mức độ thiếu sắt ở học sinh có hồng cầu nhỏ (n=2497)

Mức độ thiếu máu	Thiếu sắt nặng (≤ 15 ng/ml)		Thiếu sắt nhẹ (15 - <30 ng/ml)		p
	n	%	n	%	
Không thiếu máu	56	34,35	344	60,25	< 0,001
Thiếu máu nhẹ	56	34,35	166	29,07	
Thiếu máu trung bình	48	29,46	58	10,15	
Thiếu máu nặng	3	1,84	3	0,53	
Tổng	163	100	571	100	

Nhận xét: Ở nhóm thiếu sắt nhẹ thì chủ yếu là không có thiếu máu với tỷ lệ 60,25%, trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm thiếu sắt nặng là 34,35%. Cả 2 nhóm thiếu sắt nặng và nhẹ đều gặp 3 học sinh có thiếu máu nặng với tỷ lệ lần lượt từng nhóm là 1,84% và 0,53%. Sự khác biệt giữa các nhóm thiếu máu với mức độ thiếu sắt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.4. Mối liên quan thiếu máu thiếu sắt và dân tộc.

Dân tộc	Sắt	Thiếu sắt		Không thiếu sắt		Tổng	
		n	%	n	%	n	%
Cao Lan		29	29.3	70	70.7	99	100
Dao		45	27	122	73	167	100
Hoa		9	36	16	64	25	100
Kinh		214	29.5	512	70.5	726	100
Nùng		102	34	199	66	301	100
Sán Chay		70	31.8	150	68.2	220	100
Tày		232	25.2	688	74.8	920	100
Khác		33	84.6	6	15.4	39	100
Tổng (2497)		734	29.4	1763	70.6	2497	100

Nhận xét: Trong nhóm các dân tộc học sinh dân tộc Tày có tỷ lệ thiếu sắt ít nhất chiếm 27%. Các dân tộc thiểu số khác chiếm 84.6 %. Các dân tộc còn lại chiếm tỷ lệ từ 27- 36.

Bảng 3.5. Mối liên quan giữa thiếu máu thiếu sắt với nghề nghiệp

Nghề nghiệp	Sắt	Thiếu sắt		Không thiếu sắt		Tổng
		n	%	n	%	
Công nhân/Làm ruộng		617	32.2	1295	67.8	1912
Cán bộ		117	25	468	75	585
Tổng		734	29.4	1763	70.6	2497

Nhận xét: Thiếu sắt ở nhóm bố mẹ là cán bộ thấp nhất là 25%. Bố mẹ công nhân và nông dân con có tỉ lệ thiếu sắt là 32.2%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghề nghiệp của bố mẹ có liên quan đến tình trạng thiếu sắt của học sinh.

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa thiếu máu thiếu sắt với tình hình kinh tế

Tình hình kt	Sắt	Thiếu sắt		Không thiếu sắt		Tổng
		n	%	n	%	
Hộ nghèo		218	30.4	500	69.6	718
Hộ không nghèo		516	29	1263	71	1779
Tổng		734	29.4	1763	70.6	2497

Nhận xét: Tỷ lệ thiếu sắt ở hộ gia đình có hộ nghèo chiếm 30,4 % cao hơn ở hộ gia đình không hộ không nghèo. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Hoàn cảnh kinh tế gia đình không liên quan đến tình trạng thiếu sắt của học sinh.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm về tuổi

Tỷ lệ thiếu sắt trong nghiên cứu của chúng tôi là 29.4 % thấp hơn với nghiên cứu của bệnh viện khác đó là bệnh viện Nhi Trung ương năm 2013 khi có khoảng 33% trẻ bị thiếu máu thiếu sắt [6], và cao hơn bệnh viện đa khoa tỉnh Quảng Ninh với tỷ lệ 19,6% trong 500 trẻ dưới 5 tuổi đến khám có tình trạng thiếu máu thiếu sắt [1]. Tỷ lệ này cũng thấp nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thùy Linh ở nữ học sinh 16-18 tuổi tại Hà Nam năm 2012 là 32% [2]. Có sự khác biệt trong tỷ lệ thiếu máu thiếu sắt giữa nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trên là vì nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi khác và chúng tôi lựa chọn cả 2 giới tính là nam và nữ. Nhóm tuổi từ 13-15 tuổi là nhóm tuổi đều có tỷ lệ thiếu sắt theo độ tuổi chung trong nhóm nghiên cứu 30% sau đó giảm dần và thấp nhất ở nhóm 16 tuổi; trong đó nhóm chiếm tỷ lệ cao nhất là 15 tuổi với 39.1% và sau đó là nhóm 13 tuổi với 34%. Sự khác biệt về tỉ lệ thiếu sắt giữa các nhóm tuổi là không có ý nghĩa thống kê

với $p > 0,05$. Độ tuổi trung bình khi trẻ gái có chu kinh nguyệt sẽ là từ 12 tuổi trở lên. Trong 1 chu kỳ kinh nguyệt thì sẽ mất khoảng 0,5-1mg/ngày. Mặt khác, theo John L thì nhu cầu sắt ở nữ giới tuổi từ 13-17 tuổi cao hơn khoảng 2 lần so với trẻ từ 11-12 tuổi [3].

4.2. Đặc điểm về giới

Trong 734 học sinh có thiếu sắt thì số lượng nữ giới bị thiếu sắt cao hơn nam giới với tỷ lệ lần lượt là 57,6% (423 học sinh) và 42,4% (311 học sinh), và sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thu Hà năm 2020 khi tỷ lệ nữ thiếu máu thiếu sắt là 63,3% [5], sở dĩ có sự tương đồng này có thể là do nhóm tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương tự với nhóm tuổi được lựa chọn trong nghiên cứu của tác giả. Tuy nhiên, kết quả này của chúng tôi thấp hơn với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thảo nghiên cứu trên bệnh nhân tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương với 76,2% bệnh nhân thiếu sắt là nữ giới [4]. Có lẽ có sự khác biệt là do Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương là đơn vị đầu ngành về các bệnh lý huyết học, và đa phần những trường hợp đến khám tại đây đã được làm xét nghiệm xác định có tình trạng thiếu máu từ những đơn vị, cơ sở khám chữa bệnh khác và chuyển đến để tìm nguyên nhân thiếu máu.

4.3. Đặc điểm mang gen *Thalassemia* trong nhóm thiếu sắt

Trong nghiên cứu của chúng tôi với những trường hợp được xác định là có hồng cầu nhỏ, nhược sắc thì chúng tôi sẽ làm thêm xét nghiệm điện di huyết sắc tố để đánh giá thêm các nguyên nhân gây ra tình trạng này, từ đó có định hướng điều trị, tư vấn và sàng lọc cho họ. Kết quả thu được cho thấy, có đến 22,2% những trường hợp thiếu sắt có kèm theo mang gen Beta *Thalassemia*, và tỷ lệ này ở nhóm mang gen huyết sắc tố E là 4,8%. Nghiên cứu của chúng tôi không thực hiện xét nghiệm xác đột biến gen globin, vì vậy, trong nghiên cứu này với những trường hợp có thiếu sắt, mang gen Beta *Thalassemia* và mang gen huyết sắc tố E thì không thể đánh giá được đột biến gen α -globin kèm theo, từ đó không xác định được chính xác tỷ lệ mang gen Alpha *Thalassemia*.

4.4. Đặc điểm tỉ lệ thiếu sắt theo dân tộc

Việc xác định được những dân tộc có tỉ lệ cao học sinh bị thiếu sắt là rất có ý nghĩa. Việc này giúp cho chúng ta có cái nhìn toàn cảnh về tình trạng thiếu sắt của học sinh tại đây, từ đó chúng ta có thể thiết lập những kế hoạch, phương án dự phòng, tư vấn và điều trị thiếu sắt phù hợp cho học sinh của từng dân tộc, của từng xã và thị trấn với mục đích giảm tỉ lệ thiếu sắt nhằm cải thiện, nâng cao chất lượng sức khỏe cho người dân trên địa bàn huyện Sơn Động.

4.5. Đặc điểm mức độ thiếu sắt theo phân loại thiếu máu

Ở nhóm thiếu sắt nặng thì chủ yếu là các trường hợp không có thiếu máu hoặc thiếu máu nhẹ với tỉ lệ mỗi nhóm là 34,35%; tỷ lệ thiếu máu trung bình là 29,46%. Còn ở nhóm

thiếu sắt nhẹ thì chủ yếu là nhóm không thiếu máu với tỉ lệ 60,25%, sau đó là thiếu máu nhẹ với 29,07% và thiếu máu trung bình là 10,15%. Ở cả 2 nhóm đều gặp 3 trường hợp có thiếu máu nặng, trong đó tỉ lệ ở nhóm thiếu sắt nặng là 1,84% và nhóm thiếu sắt nhẹ là 0,53%. Ngoài ra, với nhóm thiếu sắt nặng thì tỉ lệ thiếu máu là 65,65%, trong khi đó tỉ lệ này ở nhóm thiếu sắt nhẹ chỉ là 39,75%. Sự khác biệt về tỉ lệ thiếu máu giữa nhóm thiếu sắt nặng và thiếu sắt nhẹ là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Cơ chế thiếu sắt của từng giai đoạn là khác nhau, biểu hiện trên lâm sàng và xét nghiệm cũng có sự khác biệt giữa các giai đoạn. Vì vậy với những trường hợp thiếu sắt nặng sẽ gặp những tình trạng thiếu máu nhiều hơn so với nhóm có thiếu sắt nhẹ.

V. KẾT LUẬN

5.1. Tỉ lệ học sinh có thiếu sắt là 29.4% (734 học sinh) với độ tuổi chủ yếu có thiếu sắt là từ 13-16 tuổi

- Trong các trường hợp thiếu sắt thì có tới 73% các trường hợp thiếu sắt chưa loại trừ mang gen Alpha *Thalassemia*, 22,2% trường hợp có mang gen Beta *Thalassemia* và 4,8% có mang gen huyết sắc tố E kèm theo.

- Tỉ lệ thiếu máu ở nhóm thiếu sắt nặng là 65,65% và nhóm thiếu sắt nhẹ là 39,75%.

5.2. Các dân tộc có tỉ lệ thiếu sắt cao là dân tộc Hoa (36%), Nùng (34%), dân tộc Cao Lan (29,3%), dân tộc Sán Chay (31,8%), dân tộc Tày (25,2%) và dân tộc Kinh (29,5%).

- Nữ giới bị thiếu máu thiếu sắt nhiều hơn nam giới với tỷ lệ 57,6% và chủ yếu là các trường hợp thiếu sắt nặng (81%).

- Tình hình kinh tế gia đình hộ nghèo có tỉ lệ 30,4% thiếu sắt cao hơn hộ không nghèo là 29%, Bố mẹ là cán bộ con tỷ lệ thiếu sắt là 25% thấp hơn so với nhóm bố mẹ làm ruộng/công nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Thị Hương, Nguyễn Thị Hiền Trang, Lê Mai Trà Mi, Vũ Ngọc Hà, Bùi Thị Trà Vi** (2023). Tình trạng dinh dưỡng và thực trạng thiếu vi chất ở trẻ dưới 5 tuổi đến khám tại phòng khám Dinh dưỡng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2022 - 2023. Tạp Chí Nghiên cứu Y học, 171(10), 175-185.
2. **Nguyễn Thùy Linh, Lê Thị Hương, Phạm Văn Phú và cộng sự** (2012). Hiệu quả truyền thông giáo dục dinh dưỡng phòng chống thiếu máu thiếu sắt ở nữ học sinh 16 - 18 tuổi tại Bình Lục - Hà Nam. Tạp chí nghiên cứu Y học, 79(2), 200-207.
3. **John L. Beard** (2000). Iron requirement in adolescent females. The Journal of Nutrition, 130(2), 440-442.
4. **Nguyễn Thị Thảo, Trần Thị Quyên, Phan Quang Hòa và cộng sự** (2016). Nghiên cứu các chỉ số hồng cầu máu ngoại vi và các chỉ số bilan sắt ở bệnh nhân thiếu máu thiếu sắt điều trị tại viện huyết học - Truyền máu TŨ 2015 - 2016. Y học Việt Nam, 446(9-số đặc biệt).
5. **Nguyễn Thị Mai Anh và Lâm Thị Mỹ** (2015). Đặc điểm các chỉ số hồng cầu trong chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt và β -thalassemia. Tạp chí Học Việt Nam, 9(434), 76-82.
6. **Chu Thị Mai Phương, Nguyễn Thị Thúy Hồng, Nguyễn Thị Hằng** (2022). Thực trạng thiếu vi chất ở trẻ từ 6 tháng đến dưới 5 tuổi. Tạp Chí Y học Việt Nam, 515(2)
7. **Lozoff B, Hagen, Mollen E, Wollen E and Wolf A.** (2000), "Poorer behavioral and development outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy", Pediatrics, pp. 105 - 111.
8. **Mayo Clinic Laboratories** (2022), Test definition: CBC., Document generated April 05, 2022 at)1:26 AM

ẢNH HƯỞNG HỆ THỐNG VẬN CHUYỂN MẪU MÁU BẰNG ỐNG KHÍ NÉN ĐẾN SỰ TÁN HUYẾT VÀ KẾT QUẢ MỘT SỐ XÉT NGHIỆM HÓA SINH

Uông Thị Thu Hương¹, Đào Huyền Quyên¹, Nguyễn Thị Duyên¹, Hồ Phương Linh¹, Trần Thị Thúy Hằng²

TÓM TẮT.

Tình trạng huyết tán của mẫu bệnh phẩm tăng cao khi vận chuyển bởi hệ thống khí nén¹⁻³.

Mục tiêu: Khảo sát sự ảnh hưởng của hệ thống vận chuyển khí nén TX đến chỉ số huyết tán và một số xét nghiệm hóa sinh thông thường của bệnh phẩm máu tại khoa Hóa Sinh bệnh viện Bạch Mai. **Đối tượng & phương pháp:** 44 người khỏe mạnh, mỗi người lấy 2 ống mẫu có chống đông Heparin Lithium và vận chuyển từ khoa Khám Bệnh đến khoa Hóa Sinh, ống mẫu thứ nhất được vận chuyển bằng phương thức thủ công trong vòng 15 phút, ống mẫu thứ 2 được vận chuyển bởi hệ thống khí nén tốc độ 12m/s, chiều dài ống vận chuyển 400m. Sau khi tiếp nhận, mẫu được ly tâm và tách huyết tương, làm xét nghiệm chỉ số huyết tán, điện giải, Canxi, GOT, GPT, ALP, LDH, phospho, Bilirubin T, CK, protein, Albumin. **Kết quả:** Tỷ lệ vỡ hồng cầu vận chuyển hệ thống khí nén chiếm 6.83%, (3/44) nhóm mẫu vận chuyển thủ công (tỷ lệ vỡ hồng cầu 0%). Tỷ lệ vỡ hồng cầu của nhóm vận chuyển khí nén cao hơn tỷ lệ vỡ hồng cầu trung bình hàng năm vận chuyển thủ công (năm 2022-2023) của khoa Hóa Sinh Bạch Mai,

sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0.001$. Kết quả hoạt độ LDH huyết tương trung bình nhóm mẫu vận chuyển hệ thống khí nén (198.34 ± 37.5 U/L) cao hơn nhóm mẫu vận chuyển thủ công (168.4 ± 26.6 U/L) với $p < 0.01$, và chênh lệch kết quả LDH huyết tương các mẫu vận chuyển 2 phương thức vượt qua tổng sai số cho phép $TEa \leq 15\%$ (CLIA: Sửa đổi cải tiến phòng xét nghiệm lâm sàng). **Kết luận:** Vận chuyển mẫu qua hệ thống khí nén làm tăng tỷ lệ mẫu bị huyết tán và tăng hoạt độ LDH huyết tương.

Từ khóa: hệ thống khí nén, vận chuyển thủ công, tiền phân tích.

SUMMARY

THE EFFECT OF PNEUMATIC BLOOD SAMPLE TRANSPORT SYSTEM ON HEMOLYSIS AND SOME ROUTINE BIOCHEMISTRY TESTS

Frequency hemolysis of blood samples increased by transport in a pneumatic tube system. **Object:** This study aimed to evaluate the effect of pneumatic tube system transport on hemolysis index and some blood biochemical tests in Biochemistry Laboratory of Bach Mai Hospital. **Subject & method:** 44 hospital employees, each staff was collected two blood samples in two heparin lithium tubes. The first blood sample was manually transported from the Outpatient Department to the Biochemistry Laboratory by a hospital staff for at least 15 minutes. The second sample was transported by the pneumatic tube system at a speed 12m/s,

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Bệnh viện 19-8 Bộ Công an

Chịu trách nhiệm chính: Uông Thị Thu Hương

Email: uongthuhuong76@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 18.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Phạm Thiện Ngọc

transport tube length 400m. The hemolysis index and some plasma chemistry tests including electrolytes, total Calcium, SGOT, SGPT, ALP, LDH, phosphorus, total Bilirubin, CK, total Protein, Albumin were performed on the blood samples and compared between the difference method of transports. **Results:** The hemolysis rate of blood samples which transported by the pneumatic system and manual transport were 6.83% (3/44) and 0%, respectively. This rate of hemolysis was statistically higher than the average annual hemolysis rate of the manual transport of Biochemistry Laboratory, Bạch Mai Hospital in two years 2022-2023 ($p < 0.001$). The mean of Plasma Lactat dehydrogenase of samples by the pneumatic system (198.34 ± 37.5 U/L) was statistically higher than by manually (168.4 ± 26.6 U/L) ($p < 0.01$) respectively and LDH (bias%: 19.1%) exceeded the total error allowable limit $\leq 15\%$ (CLIA). **Conclusion:** Hemolysis of blood samples and plasma LDH levels increased by the transportation of the pneumatic tube system.

Keywords: pneumatic system, manual transport, preanalytical phase.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vận chuyển bệnh phẩm là một trong khâu trước xét nghiệm, quá trình này cần phải đảm bảo sao cho chất lượng mẫu đảm bảo về chất lượng và thời gian. Trước đây, vận chuyển bệnh phẩm bằng tay nên cần nhiều nhân lực và tốn nhiều thời gian. Do đó việc sử dụng hệ thống vận chuyển mẫu tự động hiện nay đang là lựa chọn rất hiệu quả bởi nó giảm số nhân viên vận chuyển mẫu và giảm thời gian chờ đợi của bệnh nhân, tăng chất lượng dịch vụ. Tuy nhiên có một số nghiên cứu cho thấy việc vận chuyển mẫu qua hệ thống này làm mất đi tính toàn vẹn

của mẫu bệnh phẩm^{1,2}. Một số yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng mẫu như tốc độ vận chuyển, nhiệt độ mẫu, sự thay đổi hướng đột ngột ống mẫu, sự rung động... Một yếu tố khác cũng rất quan trọng làm tăng tỷ lệ vỡ hồng cầu khi vận chuyển ở hệ thống này chính là sự tương tác các tế bào máu với thành ống nghiệm, ảnh hưởng rất rõ lên hai kết quả xét nghiệm kali và LDH huyết tương. Tại khoa Hóa Sinh bệnh viện Bạch Mai đã lắp đặt hệ thống vận chuyển khí nén nhằm mục đích giảm thời gian trả kết quả. Tuy nhiên việc đánh giá tác động của hệ thống khí nén lên chất lượng mẫu là rất cần thiết để đảm bảo chất lượng xét nghiệm vì vậy đề tài: **“Ảnh hưởng của hệ thống vận chuyển vận mẫu máu bằng ống khí nén đến sự tán huyết và kết quả một số xét nghiệm hóa sinh”** được thực hiện với mục tiêu: *Khảo sát sự ảnh hưởng của hệ thống vận chuyển khí nén đến chỉ số huyết tán và kết quả một số xét nghiệm hóa sinh thông thường của bệnh phẩm máu tại khoa Hóa Sinh bệnh viện Bạch Mai.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Ống mẫu 5mL chân không, chống đông Heparin Lithium chứa 2 mL máu của người tham gia nghiên cứu.

Mẫu được thu thập từ 44 đối tượng nhân viên bệnh viện Bạch Mai khám sức khỏe.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các ống chống đông loại khác, không đủ thể tích
- Các mẫu máu của các đối tượng bị bệnh về máu.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:
Thời gian nghiên cứu được tiến hành từ 7/2023 đến tháng 7/2024 tại khoa Khám Bệnh và khoa Hóa Sinh

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp mô tả cắt ngang

2.3.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: sử dụng công thức tính cỡ mẫu theo công thức xác định một tỷ lệ¹.

2.3.3. Phương tiện nghiên cứu:

Máy xét nghiệm AU.5822

Hệ thống vận chuyển khí nén: Hệ thống vận chuyển khí nén tự động TX sản xuất tại Đức có tốc độ trung bình 12m/s, độ dài của đường ống vận chuyển từ Khoa Khám bệnh tới khoa Hóa Sinh là 400 m, đường kính đường ống 25mm. Tuýp mẫu bệnh phẩm được đưa trực tiếp vào đường ống khí nén, và vận chuyển từng ống một lên khoa Hóa Sinh.

2.3.4. Phương pháp tiến hành:

Mẫu bệnh phẩm được lấy tại Khoa Khám bệnh bệnh viện Bạch Mai. Mỗi người tham gia được lấy 2 ống mẫu, mỗi ống 2mL máu. Hai ống mẫu cùng hãng sản xuất, loại hút chân không, có chống đông Heparin lithium dung tích 5mL.

Ống bệnh phẩm thứ 1: được đưa ngay đến khoa Hóa Sinh bằng phương pháp vận chuyển thủ công trong vòng 15 phút.

Ống bệnh phẩm thứ 2: được vận chuyển đến khoa Hóa Sinh bằng hệ thống khí nén tốc độ 12m/s, độ dài đường ống vận chuyển khí nén từ khoa Khám bệnh đến khoa Hoa Sinh 400m.

Sau khi tiếp nhận 2 ống mẫu đều được ly tâm ngay với tốc độ 4000 v/1 phút thời gian 5 phút và tách huyết tương để đánh giá chỉ số Huyết tán (H), các xét nghiệm điện giải, Canxi, GOT, GPT, ALP, LDH, phospho, Bilirubin T, CK, protein, Albumin.

Các mẫu được đảm bảo không dò rỉ mẫu ra ngoài.

2.3.5. Biến số nghiên cứu:

Thông tin chung: tuổi, giới của đối tượng lấy mẫu, tình trạng mẫu.

Quan sát màu của huyết tương sau khi ly tâm.

Xét nghiệm chỉ số H index và các chỉ số hóa sinh

Thuốc thử được sử dụng hóa chất để đo chỉ số H của máy AU5822 Beckman Coulter. Nguyên lý của xét nghiệm dựa trên độ hấp thụ quang của mẫu ở 6 bước sóng khác nhau để bán định lượng mức độ vỡ hồng cầu.

Mẫu bệnh phẩm đạt tiêu chuẩn nhận mẫu của phòng xét nghiệm khi tất cả chỉ số đạt tiêu chuẩn theo khuyến cáo của nhà sản xuất: chỉ số Hemolysis (H) <99 mg/dL.

Xét nghiệm hóa sinh: điện giải, Canxi, SGOT, SGPT, ALP, LDH, phospho, Bilirubin T, CK, Protein, Albumin thực hiện trên máy AU 5822.

Phân tích thống kê: Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20, trung vị hoặc trung bình \pm SD, so sánh trung bình hoặc trung vị và χ^2 kiểm định.

2.4. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức nghiên cứu y học, thông tin thu thập được đảm bảo an toàn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Thông tin chung

Thông số		Tỷ lệ %
Tuổi	Trung bình	36.43±6.64
Giới	Nam	7 (15.9%)
	Nữ	37 (84.1%)
Đạt tiêu chí vận chuyển đúng thời gian,		100%
Đạt tiêu chí đảm bảo an toàn không rò rỉ mẫu		100%

Nhận xét: Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu 36.43±6.64, nữ chiếm phần lớn 84.1%, các mẫu đạt tiêu chí vận chuyển đúng thời gian và không bị rò rỉ mẫu.

Bảng 2: So sánh tỷ lệ vỡ hồng cầu của nhóm mẫu vận chuyển hệ thống khí nén với tỷ lệ vỡ hồng cầu trung bình khoa Hóa Sinh Bạch Mai trong 2 năm 2022-2023 của mẫu vận chuyển thủ công

HEM (mg/dL Hemoglobin)	Vận chuyển thủ công (n=44)	Vận chuyển hệ thống khí nén (n=44)	Tỷ lệ vỡ hồng cầu trung bình/năm	P
<50 (nomal)	44 (100%)	41 (93.18%)	p* = 0.29%	p<0.001
50-99 (+)	0	1 (2.27%)		
110-199 (++)	0	2 (4.56%)		
Tỷ lệ %	44(100%)	44 (100%)		

Nhận xét: Tỷ lệ vỡ hồng cầu vận chuyển thủ công 0%. Tỷ lệ vỡ hồng cầu vận chuyển hệ thống khí nén có chiếm 6.83% (trong đó vỡ hồng cầu (+) 2,27%, (++) chiếm 4.56%), tỷ lệ này cao hơn tỷ lệ vỡ hồng cầu trung bình được thống kê trong 2 năm 2022-2023 tại khoa Hóa Sinh Bạch Mai với mẫu vận chuyển thủ công p* = 0.29%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0.001.

Bảng 3: Kết quả một số các xét nghiệm hóa sinh máu ở các mẫu vận chuyển thủ công và vận chuyển bằng hệ thống khí nén

STT	Thông số	Vận chuyển Thủ công (n=44)	Vận chuyển hệ thống khí nén (n=44)	p	Bias (Bias%)	TEa (CLIA)
1	SGOT (U/L)	20.0±4.82	20.7±5.09	p>0.05	10.20%	15%
2	SGPT (U/L)	16.5± 8.74	17±9.66	p>0.05	6.77%	15%
3	Albumin (g/L)	44.2± 2.06	44.7±1.95	p>0.05	1.94%	8%
4	Protein (g/L)	77.29± 2.96	77.51±2.92	p>0.05	1.18%	8%
5	Bilirubin T	10.89± 3.70	10.43±3.35	p>0.05	6.33%	20%
7	LDH (U/L)	168.4± 26.6	198.34±37.5	p<0.01	19.1%	15%
8	CK(U/L)	100 (30-859)	103 (31-797)	p>0.05	5.72%	20%
9	Canxi (mmol/L)	2.37± 0.08	2.38±0.07	p>0.05	0.039mmol/L	0.25mmol/L
10	Phospho(mmol/L)	1.07± 0.17	1.00±0.13	p<0.05	10.0%	10%
11	Na+(mmol/L)	137.8± 1.55	137.9± 1.59	p>0.05	0.88mmol/L	4.0 mmol/L
12	K+(mmol/L)	3.61± 0.15	3.59±0.22	p>0.05	0.14mmol/L	0.3 mmol/L
13	Cl-(mmol/L)	102.7±1.52	103.6± 1.79	p>0.05	1.31%	5%

Các thông số tính toán theo trung vị (khoảng tứ phân vị) hoặc trung bình ± SD

Nhận xét: Kết quả trung bình xét nghiệm SGOT, SGPT, Protein, Albumin, Bilirubin total, Canxi, Kali, Natri, Clo, trung vị CK của 2 phương thức vận chuyển là như nhau với $p > 0.05$ và bias (bias%) nằm trong giới hạn cho phép TEa (CLIA).

Kết quả trung bình hoạt độ LDH huyết tương nhóm mẫu vận chuyển hệ thống khí nén cao hơn nhóm mẫu vận chuyển thủ công với $p < 0.01$, và bias% cao hơn TEa (CLIA).

IV. BÀN LUẬN

Giai đoạn trước xét nghiệm là giai đoạn xảy ra sai sót nhiều nhất chiếm tới 65%, do vậy việc kiểm soát các sai số trong giai đoạn này là rất quan trọng và cấp thiết⁴. Trước đây việc đánh giá chất lượng mẫu chỉ bằng ngoại quan đã không phát hiện được nguy cơ tiềm ẩn dẫn đến kết quả xét nghiệm không đảm bảo chất lượng. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng chỉ số serum index của hãng Beckman Coulter để đánh giá vỡ hồng cầu bằng chỉ số H. Có 4 mức độ tan máu được biểu thị qua chỉ số H và nồng độ Hemoglobin như sau: bình thường < 50 mg/dL, (+) = 50-99 mg/dL, (2+) = 100-199 mg/dL, (3+) = 200-299 mg/dL và (4+) = 300-500 mg/dL. Vận chuyển qua hệ thống khí nén nhận thấy có 2.27% mẫu vỡ hồng cầu (1+) và 4.56% vỡ hồng cầu (2+), trong khi 100% không vỡ hồng cầu với vận chuyển thủ công. Nhiều nghiên cứu như tác giả Kara và Ellis và cộng sự đã cho thấy vận chuyển bằng khí nén làm tăng nguy cơ tán huyết của bệnh phẩm^{1,2}. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi cho thấy vận chuyển mẫu bằng hệ thống khí nén làm thay đổi đáng kể chỉ số H của mẫu. Quá trình vận chuyển khí nén xuất hiện 3 mẫu vỡ hồng cầu chiếm tỷ lệ 6.83% trong đó có 2 mẫu H từ 100-199, 1 mẫu có H từ 50-99 chiếm , tỷ lệ này cao hơn tỷ lệ vỡ hồng cầu trung bình

của năm 2022-2023 của khoa Hóa Sinh Bạch Mai ($p=0.29\%$), sự chênh lệch này có ý nghĩa thống kê với $p < 0.001$. Nghiên cứu cộng gộp về tỷ lệ từ chối mẫu với các nguyên nhân của các phòng xét nghiệm thấp nhất ở Trung Quốc 0.11%, cao nhất ở Ấn Độ 10.58% và Đông Nam Á là 3,19% (95% CI 2.03-4.35)⁵. Trong nghiên cứu của Ellis G cho thấy tỷ lệ tan huyết cao ở mẫu bệnh phẩm được vận chuyển hệ thống khí nén (10.9%), trong khi vận chuyển thủ công 3.3% và khi xuất hiện sự cố của hệ thống vận chuyển thì tỷ lệ này tăng tới 55%¹. Như vậy, vấn đề đặt ra là phòng xét nghiệm cần phải đặt ra cần kiểm soát và điều chỉnh các yếu tố như tốc độ, áp suất, loại ống tuýp, thời gian, nhiệt độ... hay cách hạn chế va đập của hệ thống khí nén cần được đánh giá đều đặn để hạn chế tình trạng huyết tán của mẫu bệnh phẩm.

Những bất thường của các xét nghiệm hóa sinh thông thường như Kali, Magie, Phospho, Lactat dehydrogenase... trong quá trình vận chuyển mẫu bằng hệ thống khí nén đã được chứng minh ở nhiều nghiên cứu². Chiều dài của hệ thống ống khí nén và tốc độ truyền có thể làm tăng áp lực lên hồng cầu và gây tan máu. Tan máu cũng có thể được gây ra do tốc độ cao, tăng tốc nhanh hoặc giảm tốc nhanh trong quá trình vận chuyển mẫu trong hệ thống ống khí nén³. Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy các xét nghiệm SGOT, SGPT, Protein, Albumin, Bilirubin total, CK, Canxi, Phospho, Kali, Natri, Clo cho kết quả là như nhau giữa 2 phương thức vận chuyển mẫu thủ công và vận chuyển qua hệ thống khí nén. Điều này có nghĩa là không nhận thấy có sự ảnh hưởng hệ thống khí nén lên các xét nghiệm này. Đối với xét nghiệm LDH huyết tương ghi nhận có sự tăng đáng kể khi vận chuyển bằng hệ thống khí nén với

$p < 0.01$ (bảng 3). Đồng thuận với kết quả của chúng tôi nghiên cứu tác giả Hasan Kara cho thấy LDH tăng cao rõ khi vận chuyển hệ thống khí nén so với vận chuyển thủ công, ngoài ra các xét nghiệm kali huyết thanh, Creatinine, SGOT cũng tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01^2$. Như vậy, mỗi loại hệ thống vận chuyển khác nhau, mức độ ảnh hưởng đến tính chính xác của các xét nghiệm khác nhau². Do đó để đảm bảo tính toàn vẹn của mẫu, hệ thống khí nén trước khi đưa vào sử dụng cần được thẩm định. Tốc độ tan máu trong các mẫu được vận chuyển hệ thống khí nén, phụ thuộc vào tốc độ và độ dài hệ thống khí nén, có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến các xét nghiệm thường quy đối với các mẫu không ly tâm³. Số liệu bảng 3 so sánh 2 phương pháp vận chuyển thủ công và vận chuyển khí nén thông qua chỉ số bias (bias%) và tổng sai số cho phép TEa (CLIA)⁶, trong đó vận chuyển thủ công được coi là phương pháp tham chiếu thì kết quả cho thấy với xét nghiệm LDH huyết tương có sự chênh lệch đáng kể giữa 2 phương thức vận chuyển này, sự chênh lệch này vượt quá giới hạn sai số cho phép của CLIA đưa ra năm 2024⁶.

V. KẾT LUẬN

Các mẫu máu được vận chuyển bằng hệ thống khí nén làm tăng tán huyết thông qua chỉ số huyết tán (H). Hoạt độ trung bình Lactat dehydrogenase huyết tương ở nhóm vận chuyển bởi hệ thống khí nén tăng cao hơn so với mẫu bệnh phẩm được vận chuyển bởi phương thức thủ công.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Nên vận chuyển thủ công với các mẫu có chỉ định đo hoạt độ LDH huyết tương để đảm bảo kết quả chính xác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ellis G.** An episode of increased hemolysis due to a defective pneumatic air tube delivery system. *Clin Biochem.* 2009; 42(12): 1265-1269. doi:10.1016/j.clinbiochem.2009.05.002
2. **Kara H, Bayir A, Ak A, et al.** Hemolysis associated with pneumatic tube system transport for blood samples. *Pak J Med Sci.* 2014;30(1):50-58. doi:10.12669/pjms.301.4228
3. **Evliyaoglu O, Toprak G, Tekin A, Başarali MK, Kilinç C, Çolpan L.** Effect of Pneumatic Tube Delivery System Rate and Distance on Hemolysis of Blood Specimens. *J Clin Lab Anal.* 2012;26(2):66-69. doi: 10.1002/jcla.21484
4. **Koseoglu M, Hur A, Atay A, Çuhadar S.** Effects of Hemolysis interferences on routine biochemistry parameters. Original professional article. *Biochem Medica.*
5. **Getawa S, Aynalem M, Melku M, Adane T.** Blood specimen rejection rate in clinical laboratory: A systematic review and meta-analysis. *Pract Lab Med.* 2022;33:e00303. doi:10.1016/j.plabm.2022.e00303
6. **CLIA Acceptance Limits for Proficiency Testing - Westgard** 2024. Accessed July 29, 2024. <https://westgard.com/clia-a-quality/quality-requirements/1002-2024-clia-requirements.html>

TÌNH TRẠNG TĂNG ACID URIC MÁU VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ Ở NỮ GIỚI TRƯỞNG THÀNH TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA MEDLATEC

Nguyễn Huy Vinh¹, Trịnh Thị Nga¹,
Trịnh Thị Quế², Nguyễn Mai Hồng³

TÓM TẮT.

Tăng acid uric máu là vấn đề phổ biến trong thực hành lâm sàng. Tỷ lệ tăng acid uric máu ở nữ giới đang ngày càng gia tăng nhưng chưa được quan tâm đúng mức. **Mục tiêu:** Khảo sát tình trạng tăng acid uric máu và một số yếu tố liên quan đến tình trạng này ở nữ giới trưởng thành. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 506 bệnh nhân nữ > 16 tuổi, khám tại bệnh viện đa khoa Medlatec từ tháng 8/2022 đến tháng 8/2023. **Kết quả:** Nồng độ acid uric máu trung bình của đối tượng nghiên cứu là $312,53 \pm 75,43 \mu\text{mol/L}$; 23,7% bệnh nhân tăng acid uric máu. Nồng độ acid uric máu tăng rõ rệt ở nhóm >50 tuổi, đặc biệt BN > 70 tuổi. Tuổi cao, tình trạng mãn kinh, béo phì làm tăng tỷ lệ tăng acid uric máu ở nữ giới. Nguy cơ tăng acid uric máu của nhóm tăng huyết áp, đái tháo đường, suy thận, rối loạn chuyển hoá lipid máu cao hơn nhóm bình thường lần lượt là 2,731; 2,674; 6,927; 2,731 lần. **Kết luận:** Tăng acid uric máu là tình trạng thường gặp ở nữ giới. Tuổi > 50, tình trạng mãn kinh, thừa cân béo phì, bệnh

nội tiết tim mạch kèm theo làm tăng nguy cơ tăng acid uric máu ở nữ giới.

Từ khóa: Tăng acid uric máu; Nữ giới; Yếu tố nguy cơ.

SUMMARY

PREVALENCE OF HYPERURICEMIA AND ASSOCIATED FACTORS AMONG ADULT WOMEN AT MEDLATEC GENERAL HOSPITAL

Hyperuricemia is a significant health concern worldwide. Although the rate of hyperuricemia in women is increasing, it has not received due attention. **Objective:** This study aims to investigate the prevalence of hyperuricemia and identify some factors associated with hyperuricemia among Vietnamese adult women. **Subjects and methods:** Cross sectional study from August 2022 to August 2023. 506 adult women who took their health checkups at Medlatec General Hospital were evaluated for anthropometric, clinical, laboratory characteristics, and risk factors. **Results:** The prevalence rates of hyperuricemia of total subjects were 23,7%. The mean UA level was $312,53 \pm 75,43 \mu\text{mol/L}$. After 50 years old, the prevalence of hyperuricemia in adult women who took their health checkups at Medlatec General Hospital has increased significantly and reaches the peak after 70. Menopause and obesity increase the rate of hyperuricemia in women. The risk of hyperuricemia in the group of hypertensive, diabetic, renal failure, and dislipidemia is 2.731; 2.674; 6.927; 2.731 times

¹Bệnh viện Đa khoa Medlatec

²Trung tâm xét nghiệm - Medlatec Việt Nam

³Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Thị Nga

SĐT: 0978188526

Email: ngangohmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Thị Hoa

higher than the normal group. **Conclusion:** The prevalence of hyperuricemia among adult women was relatively high at Medlatec General Hospital. Age > 50, menopause, overweight, obesity, and cardiovascular endocrine diseases are the major factors associated with higher rates of hyperuricemia in this study.

Keywords: Hyperuricemia; Women; Risk factor.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Acid uric là một acid yếu được tạo ra như là sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa nhân purin. Tăng acid uric máu là một vấn đề phổ biến trong thực hành lâm sàng hàng ngày, ước tính xảy ra ở khoảng 8,9% đến 24,4% dân số nói chung [4]. Theo tiêu chuẩn Rome 1963, tăng acid uric máu được định nghĩa là nồng độ acid uric huyết thanh (UA) cao hơn 7mg/ dL (420 μ mol/L) ở nam giới và cao hơn 6mg/dL (360 μ mol/L) ở nữ giới. Tăng acid uric máu có thể dẫn đến bệnh gút, sỏi thận. Bên cạnh đó, tăng acid uric máu còn góp phần vào các bệnh lý khác như đái tháo đường, tăng huyết áp, bệnh thận mãn tính, béo phì...

Trước kia, các nhà khoa học cho rằng tăng acid uric và bệnh gút là tình trạng chỉ gặp ở nam giới, song các nghiên cứu dịch tễ ngày nay chỉ ra điều ngược lại. Dữ liệu điều tra của Viện sức khỏe và Dinh dưỡng Quốc gia Mỹ (NHANES) trong 10 năm (2007-2016) cho thấy tỷ lệ tăng acid uric ở nam giới và nữ giới gần tương đương nhau lần lượt là 21,6% và 21,2% vào năm 2007-2008; 20,2% và 20,0% năm 2015-2016. Một cuộc điều tra cắt ngang quy mô lớn tại Trung Quốc cho thấy tỷ lệ tăng acid uric máu là 8,4% (9,9% ở nam và 7,0% ở nữ) ở người trưởng thành từ năm 2009 đến năm 2010.

Tại Việt Nam, đã có một số tác giả nghiên cứu về tỷ lệ tăng acid uric máu, bệnh gút, hội chứng chuyển hóa... Song các nghiên cứu tại Việt Nam chưa chú trọng đến tình trạng tăng acid uric máu ở nữ giới. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để khảo sát tình trạng tăng acid uric máu và một số yếu tố liên quan đến tình trạng này ở nữ giới thường thành.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân nữ > 16 tuổi đến khám tại Bệnh viện Đa khoa Medlatec.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đã dùng các loại thuốc ảnh hưởng đến sự sản xuất và bài xuất acid uric trong 10 ngày trước như: allopurinol, probenecid, ethambutol; bệnh thận mạn giai đoạn cuối; bệnh lý tăng sinh, ác tính.

Phân loại BMI theo tiêu chuẩn WHO cho Châu Á.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, lấy số liệu từ tháng 08/2022 đến tháng 08/2023. Số liệu thu thập thông qua hỏi bệnh, khám bệnh theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

Cỡ mẫu được tính theo công thức tính cỡ mẫu nghiên cứu mô tả để xác định một tỷ lệ:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2} \quad \text{với } p = 11,15\% \text{ theo}$$

nghiên cứu của Min Tao 2021 [7].

Theo công thức trên $n=422,86$. Chúng tôi đã thu thập được 506 đối tượng nghiên cứu theo tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu được đánh giá về đặc điểm nhân trắc học, chế độ

sinh hoạt, tiền sử gia đình, bệnh đồng mắc, xét nghiệm máu (acid uric, lipid máu 4 chỉ số, glucose, AST, ALT, creatinine). khoảng tham chiếu của máy với nữ giới là 142,8-339,2 $\mu\text{mol/L}$. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS

Xét nghiệm acid uric được thực hiện trên máy Cobas 8000 theo phương pháp enzym, 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu (n=506)

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi (năm) $\bar{X} \pm \text{SD}$ (Min – Max)		50,76 \pm 13,44 (19-85)	
BMI (Theo tiêu chuẩn WHO cho Châu Á)	$\bar{X} \pm \text{SD}$ (Min – Max)	22,99 \pm 9,72 (17,4 – 41,7)	
	Gầy	16	3,2
	Bình thường	267	52,8
	Thừa cân	121	23,9
	Béo phì độ I	99	19,6
	Béo phì độ II	0	0
	Béo phì độ III	3	0,5
Tình trạng kinh nguyệt	Kinh nguyệt bình thường	174	34,3
	Tiền mãn kinh	79	15,7
	Mãn kinh	253	50

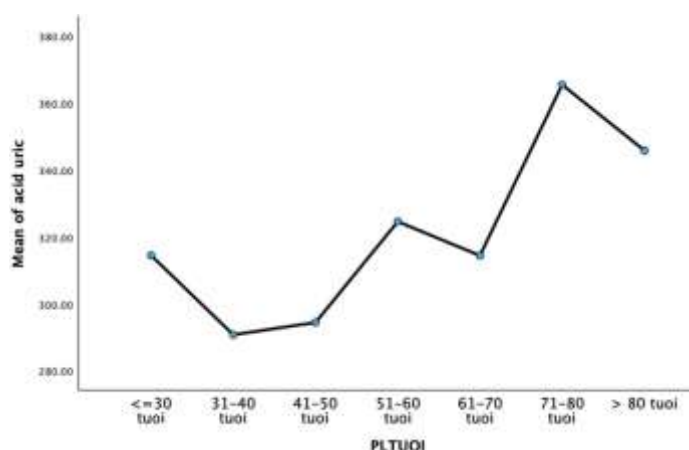
Nhận xét: Nhóm nghiên cứu có 506 đối tượng NC, tuổi trung bình 50,76 \pm 13,44 tuổi. 44% đối tượng nghiên cứu bị thừa cân, béo phì, 50% đối tượng đã mãn kinh.

3.2. Đặc điểm xét nghiệm acid uric máu của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.2. Đặc điểm acid uric máu (n=506)

Đặc điểm		Số lượng (BN)	Tỷ lệ (%)
Acid uric máu ($\mu\text{mol/L}$) $\bar{X} \pm \text{SD}$ (Min – Max)		312,53 \pm 75,43 (148,1-731)	
Tăng acid uric máu ($\geq 360 \mu\text{mol/L}$)	Có	120	23,72
	Không	386	76,28
Phân nhóm acid uric máu	< 240 $\mu\text{mol/L}$	67	13,25
	240 - <360 $\mu\text{mol/L}$	319	63,04
	360 - <480 $\mu\text{mol/L}$	93	18,38
	480 - <600 $\mu\text{mol/L}$	24	4,74
	$\geq 600 \mu\text{mol/L}$	3	0,59

Nhận xét: Nồng độ acid uric máu trung bình của nhóm NC là 312,53 \pm 75,43 $\mu\text{mol/L}$, phân bố chủ yếu ở nhóm 240-<360 $\mu\text{mol/L}$. 23,7% đối tượng nghiên cứu bị tăng acid uric máu.



Biểu đồ 3.1. Nồng độ acid uric máu theo tuổi (n=506)

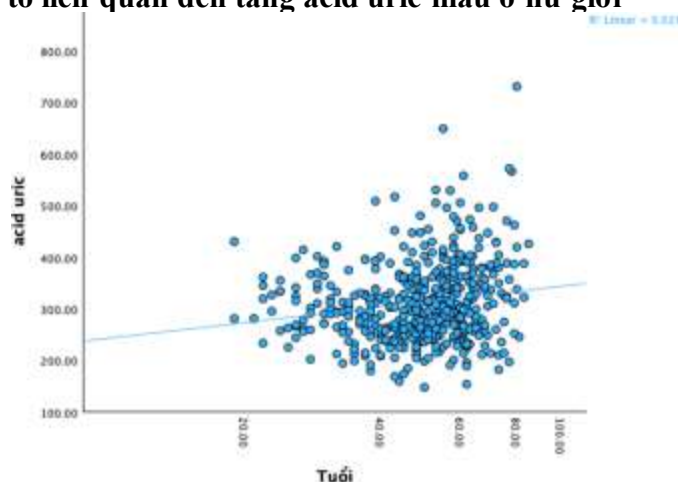
Nhận xét: Nồng độ acid uric trung bình có xu hướng tăng lên theo tuổi. Tuy nhiên, nhóm ≤ 30 tuổi là một ngoại lệ.

Bảng 3.3. Nồng độ acid uric máu theo BMI và tình trạng mãn kinh

Nhóm		Số lượng	$\bar{X} \pm SD$	Min- Max	p
BMI	Gầy	16	276,41± 29,44	208,7-317,2	p<0,001
	Bình thường	267	294,3±62,62	148,1-505,7	
	Thừa cân	121	318,24±70,53	197,5-572,1	
	Béo phì độ I	99	362,0±93,5	180,1-731	
	Béo phì độ II	0	0		
	Béo phì độ III	3	273,8±32,56	247,4-393,6	
Tình trạng kinh nguyệt	Bình thường	174	297,2± 63,46	148,1-517,2	<0,001
	Tiền mãn kinh	79	296,04±63,45	159,7-480,7	
	Mãn kinh	253	328,23±83,05	154,2-731	

Nhận xét: BN thừa cân, béo phì và mãn kinh có nồng độ acid uric trung bình cao hơn các nhóm khác, khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3. Một số yếu tố liên quan đến tăng acid uric máu ở nữ giới



Biểu đồ 3.2. Mối tương quan giữa acid uric máu và tuổi

Nhận xét: Nồng độ acid uric có mối quan hệ tuyến tính yếu với tuổi ($r^2=0,028$, $p < 0,001$)

Bảng 3.4. Liên quan giữa nồng độ acid uric máu và một số bệnh lý (n=506)

Yếu tố		Tăng acid uric		OR (95% C.I)	P
		Có: n (%)	Không: n (%)		
Tăng huyết áp	Có	17 (43,6)	22 (56,4)	2,731 (1,397-5,339)	0,002
	Không	103 (22,1)	364 (77,9)		
Đái tháo đường	Có	16 (43,2)	21 (56,8)	2,674 (1,387-5,158)	0,004
	Không	104 (22,2)	365 (77,8)		
RLCH lipid máu	Có	94 (29,7)	223 (70,3)	2,731 (1,682-4,438)	<0,001
	Không	25 (13,4)	162 (86,6)		
Suy thận	Có	10 (66,7)	5 (33,3)	6,927 (2,314-20,718)	<0,001
	Không	110 (22,4)	381 (77,6)		

Nhận xét: Nhóm tăng huyết áp có nguy cơ tăng acid uric máu gấp 2,731 lần (CI:1,397-5,339; p= 0,002) so với nhóm không tăng huyết áp. Nhóm đái tháo đường có nguy cơ tăng acid uric máu gấp 2,674 lần (CI: 1,387-5,158; p= 0,004) so với nhóm không đái tháo đường. Nhóm RLCH lipid máu có nguy cơ tăng acid uric máu gấp 2,731 lần (CI:1,682-4,438; p < 0,001) so với nhóm không RLCH lipid máu. Nhóm suy thận có nguy cơ tăng acid uric máu gấp 6,927 lần (CI: 2,314-20,718; p < 0,001) so với nhóm không suy thận.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu chúng tôi được thực hiện trên 506 bệnh nhân, với tuổi trung bình là 50,76 ± 13,44 tuổi (nhỏ nhất 19 tuổi – lớn nhất 85 tuổi). 50% bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi ở tuổi mãn kinh. Tỷ lệ bệnh nhân thừa cân, béo phì của chúng tôi lần lượt là 23,9% và 20,1%. Tỷ lệ của chúng tôi cao hơn tỷ lệ chung trong cộng đồng. Theo thông tin Bộ Y tế, năm 2015 người trưởng thành Việt Nam có khoảng 25% thừa cân, béo phì. Khác biệt này có lẽ do cơ cấu tuổi, đối tượng nghiên

cứu. Bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi tập trung nhiều ở tuổi 41-60, là các đối tượng đến khám chữa bệnh tại bệnh viện, thường có bệnh lý kèm theo nhiều hơn cộng đồng.

4.2. Nồng độ acid uric máu và tỷ lệ tăng acid uric máu ở nhóm nghiên cứu

Ở nữ giới, acid uric máu tăng khi nồng độ acid uric huyết thanh > 360 µmol/L. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có acid uric máu trung bình 312,53 ± 75,43 µmol/L. Acid uric thấp nhất là 148,1 µmol/L, cao nhất là 731 µmol/L. Nồng độ acid uric trong quần thể nghiên cứu phân bố chuẩn theo đường cong chuông (bell curve). Trong đó có 120 bệnh nhân có nồng độ acid uric máu > 360 µmol/L (chiếm 23,7%). Tỷ lệ của chúng tôi gần tương tự tỷ lệ tăng acid uric ở nữ giới trưởng thành Mỹ năm 2007-2008 theo nghiên cứu của Zhu Y và cộng sự [5]. Nghiên cứu này chỉ ra nồng độ acid uric máu trung bình của nữ giới trong cộng đồng là 292,2 µmol/L và 21,6% nữ giới tăng acid uric máu; con số này nam giới lần lượt là 368,4 µmol/ và 21,2%. Tuy nhiên, nồng độ acid uric trung bình và tỷ lệ tăng acid uric máu ở nữ giới khác nhau ở các khu vực địa lý. Tại châu Á, tỷ lệ tăng acid uric máu thấp

hơn rõ rệt so với Mỹ. Nghiên cứu cắt ngang của Min Tao và cộng sự năm 2022 trên 11061 phụ nữ tại Thượng Hải với tuổi trung bình $50,08 \pm 15,29$ tuổi cho kết quả 11,15% tăng acid uric máu. Kết quả nghiên cứu chênh lệch nhiều có lẽ do đối tượng nghiên cứu khác biệt, các nghiên cứu tại cộng đồng luôn cho nồng độ acid uric trung bình và tỷ lệ tăng acid uric máu thấp hơn so với nghiên cứu tại bệnh viện. Bên cạnh đó, mức tăng acid uric trong định nghĩa của nghiên cứu khác nhau, yếu tố chủng tộc, chế độ ăn uống sinh hoạt cũng góp phần không nhỏ vào sự khác biệt này. Hiện nay, vẫn chưa có nghiên cứu nào đủ lớn trên toàn thế giới để đánh giá chung về acid uric ở nữ giới và các mối liên quan, tại Việt Nam cũng vậy.

4.3. Một số yếu tố liên quan đến nồng độ acid uric máu ở nữ giới.

Như chúng ta đã biết, nồng độ acid uric máu có xu hướng tăng dần theo tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự. Nồng độ acid uric máu và tỷ lệ tăng acid uric máu cao hơn từ tuổi 51 trở đi, đạt đỉnh ở tuổi >70, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Min Tao và cộng sự [7]. Nghiên cứu này chỉ ra tỷ lệ tăng acid uric máu ở nhóm > 50 tuổi tăng đáng kể và đạt cao nhất ở độ tuổi trên 70 là 23,98% (OR=4,602, 95% CI 3,497 - 6,056, $p<0,001$). Do đó, nhóm nghiên cứu của Min Tao đã xác định 50 tuổi là điểm cut-off quan trọng đối với tình trạng tăng acid uric máu ở nữ giới. Sự gia tăng nồng độ acid uric máu liên quan đến tuổi được quan sát rõ ràng hơn ở phụ nữ so với nam giới. Một cuộc khảo sát dựa trên những người trên 65 tuổi cho thấy tỷ lệ tăng acid uric máu chỉ tăng 6% ở nam giới từ 65

đến trên 90 tuổi, nhưng tăng gấp đôi ở phụ nữ (từ 15,3% ở những người 65 tuổi lên 34,4% vào tuổi 90) [3].

Theo sự gia tăng của tuổi tác, tỷ lệ béo phì, rối loạn chuyển hoá lipid máu, tăng huyết áp, đái tháo đường cũng tăng tương ứng, dẫn đến nồng độ acid uric máu cũng bị ảnh hưởng tỷ lệ thuận. Tuy nhiên, theo chúng tôi tình trạng này ở nữ giới chủ yếu liên quan đến tình trạng nội tiết thời kỳ mãn kinh. Tuổi 50 là tuổi trung bình của giai đoạn mãn kinh. Trong giai đoạn này, hormone estrogen giảm rõ rệt, dẫn đến quá trình đào thải acid uric kém hơn. Nhiều nghiên cứu trên thế giới trước đó cũng đề cập đến vấn đề này. Estrogen tham gia quá trình điều hoà các chất vận chuyển urat tại ống thận như URAT1, GLUT9, SLC22A12, ABCG2 thông qua thụ thể ER- β , dẫn đến giảm tái hấp thu acid uric. Các nghiên cứu dịch tễ học đã chỉ ra rằng việc tăng cường nồng độ estrogen trong huyết thanh có thể làm giảm nồng độ acid uric ở những người chuyển giới từ nam sang nữ, thông qua bài tiết acid uric qua thận [6].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng đã phân tích tình trạng kinh nguyệt của đối tượng nghiên cứu cho thấy nhóm mãn kinh có nồng độ acid uric là $328,23 \pm 83,05$ $\mu\text{mol/L}$ cao hơn hẳn nhóm kinh nguyệt bình thường và tiền mãn kinh, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Đối tượng nghiên cứu có chỉ số acid uric máu cao nhất là 731,0 $\mu\text{mol/L}$ cũng thuộc nhóm mãn kinh, còn đối tượng có chỉ số acid uric máu thấp nhất là 148,1 $\mu\text{mol/L}$ thuộc nhóm kinh nguyệt bình thường.

Khi đánh giá nồng độ acid uric máu trung bình theo BMI chúng tôi nhận thấy nồng độ này tăng tỷ lệ thuận với BMI của đối tượng nghiên cứu. Nhóm bệnh nhân BMI < 18,5 có acid uric máu trung bình là $276,41 \pm 29,44$ $\mu\text{mol/L}$, trong khi nhóm thừa cân (BMI: 23 - < 25) và béo phì độ I (BMI: 25 - < 30) nồng độ acid uric máu lần lượt là $318,24 \pm 70,53$ $\mu\text{mol/L}$ và $362,0 \pm 93,5$ $\mu\text{mol/L}$, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Acid uric gây ảnh hưởng đến tế bào mỡ bằng cách tăng protein hoá ứng động bạch cầu đơn nhân, adipocytokine gây viêm và các yếu tố giống cytokine. Quá trình này dẫn đến tình trạng thiếu oxy, tự chết tế bào theo chương trình và hoại tử tế bào mỡ. Acid uric có thể làm giảm sản xuất adiponectin, góp phần đẩy nhanh quá trình tạo mỡ và viêm mãn tính ở mức độ thấp. Bên cạnh đó, các mô hình ở chuột đã chỉ ra rằng mô mỡ cũng có thể sản sinh ra acid uric. Điều này tạo ra một vòng lặp trong đó mỡ nội tạng làm tăng mức acid uric máu và tăng acid uric máu có liên quan đến cân nặng và chỉ số BMI cao hơn. Hai yếu tố này tác động lẫn nhau, lần lượt làm tăng nguy cơ mắc các bệnh về tim và hội chứng chuyển hóa [1].

Liên quan đến các bệnh lý kèm theo và rối loạn chuyển hoá, chúng tôi cho kết quả các yếu tố sau làm tăng nguy cơ tăng acid uric máu: tăng huyết áp (OR=2,731, $p < 0,05$), đái tháo đường (OR=2,674, $p < 0,05$), rối loạn chuyển hoá lipid máu (OR=2,731, $p < 0,001$), suy thận (OR=6,927, $p < 0,001$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới.

Một phân tích tổng hợp của 12 nghiên cứu đoàn hệ trên 62.834 người, đã tiết lộ mối

quan hệ phi tuyến tính tỷ lệ thuận giữa mức acid uric máu, bệnh đái tháo đường và đường máu đói [2]. Trong quá trình phát triển bệnh đái tháo đường hoặc rối loạn đường huyết, tăng acid uric được báo cáo là một yếu tố nguy cơ độc lập. Một giả thuyết cho rằng tăng đường huyết vượt quá ngưỡng glucose của thận và gây ra tình trạng tăng tốc độ lọc cầu thận làm tăng bài tiết acid uric. Tăng huyết áp làm giảm lưu lượng máu qua thận do tăng sức cản mạch máu thận và hệ thống. Thiếu máu cục bộ mô thận do tăng huyết áp thúc đẩy tái hấp thu acid uric ở ống lượn gần của thận và làm giảm bài tiết acid uric. Nghiên cứu tại Mỹ trên 47.150 nam giới được theo dõi trong 12 năm cho thấy nam giới bị tăng huyết áp có nguy cơ mắc bệnh gút cao hơn (HR=2,31) so với những người không bị tăng huyết áp. Tại Đài Loan, một nghiên cứu đã chứng minh rằng huyết áp > 130/85 mmHg có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh gút cao hơn ở nam giới (19%) nhưng không phải ở phụ nữ. Đối với bệnh lý thận, tăng acid uric máu có liên quan chặt chẽ với bệnh ống kẽ thận mãn tính và hậu quả là giảm chức năng thận. Năm 2019, nghiên cứu tại Hàn Quốc về kết cục ở bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính (KNOW-CKD) đã phân loại bệnh nhân thành các nhóm dựa trên nồng độ acid uric huyết thanh và kết quả là tỷ lệ mắc bệnh thận mạn tính tiến triển cao hơn ở những bệnh nhân có nồng độ acid uric cao. Cho đến nay, người ta cho rằng tăng acid uric máu không chỉ là kết quả của suy thận hoặc là yếu tố nguy cơ với bệnh thận mạn mà còn có thể là nguyên nhân gây suy giảm chức năng thận.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ acid uric máu trung bình là $312,53 \pm 75,43 \mu\text{mol/L}$. Tỷ lệ tăng acid uric máu chiếm 23,7%. Một số yếu tố liên quan đến tăng acid uric máu ở nữ giới gồm: tuổi cao, tình trạng mãn kinh.

Nhóm bệnh nhân tăng huyết áp, đái tháo đường, RLCH lipid máu, suy thận có nguy cơ tăng acid uric máu hơn so với nhóm bình thường với OR tương ứng là 2,731; 2,674; 2,731; 6,927 lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ínanir M.** Serum uric acid (SUA) in morbidly obese patients and its relationship with metabolic syndrome. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. 2020;23(5):1165-1169.
2. **Jia Z, Zhang X, Kang S, Wu Y.** Serum uric acid levels and incidence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(1):88-96.
3. **Musacchio E, Perissinotto E, Sartori L, et al.** Hyperuricemia, Cardiovascular Profile, and Comorbidity in Older Men and Women: The Pro.V.A. Study. *Rejuvenation Res*. 2017;20(1):42-49.
4. **Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T.** A Review of Uric Acid, Crystal Deposition Disease, and Gout. *Adv Ther*. 2015;32(1):31-41.
5. **Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008.**
6. **Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E.** Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(3):175-181.
7. **Tao M, Ma X, Pi X, et al.** Prevalence and related factors of hyperuricaemia in Shanghai adult women of different ages: a multicentre and cross-sectional study. *BMJ Open*. 2021;11(9):e048405.

HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA, THÓI QUEN VÀ LỐI SỐNG: MỘT NGHIÊN CỨU TRÊN CÁC CÁN BỘ ĐƯƠNG CHỨC VÀ ĐÃ NGHỈ HƯU

Đường Thị Hồng Diệp¹, Nguyễn Thị Thanh Phương²,
Phạm Minh Trung³, Tô Hoàng Long⁴

TÓM TẮT.

Giới thiệu: Hiểu rõ Hội chứng Chuyển hóa (HCCH) ở cán bộ và công chức là cần thiết để bảo vệ sức khỏe cán bộ và ngăn ngừa bệnh tật liên quan.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả có phân tích trên 750 cán bộ (75 nữ, 675 nam) từ 22 đến 96 tuổi, thu thập dữ liệu qua bảng câu hỏi và khám sức khỏe.

Kết quả: Trong số 750 cán bộ tại Cà Mau, tỷ lệ béo phì là 45,6%, cao hơn ở nhóm đương chức (49,0%) so với nhóm về hưu (42,3%). Tỷ lệ mắc HCCH là 38,8%, cao hơn ở nhóm về hưu (43,4%) và nam giới (41,3%). Tăng Triglyceride (61,9%) và tăng đường huyết phổ biến hơn ở nhóm đương chức. 32,9% cán bộ hút thuốc, 81,1% uống rượu, và 92,4% tham gia hoạt động thể chất nhẹ. Những người không tập thể dục thường xuyên có tỷ lệ mắc HCCH cao hơn

(57,9%) so với người tập thể dục liên tục (37,2%), với sự khác biệt đáng kể ($p < 0,05$, $OR = 2,325$).

Kết luận: HCCH ảnh hưởng đến 38,8% cán bộ; hoạt động thể chất thường xuyên có liên quan đến tỷ lệ mắc HCCH thấp hơn, trong khi hút thuốc và uống rượu không có mối liên hệ đáng kể.

Từ khóa: hội chứng chuyển hóa, hút thuốc, uống rượu, hoạt động thể chất, thói quen ăn kiêng.

SUMMARY

METABOLIC SYNDROME, HABITS, AND LIFESTYLES: A STUDY ON INCUMBENT AND RETIRED OFFICERS

Introduction: Understanding the attributes of Metabolic Syndrome (MetS) in officials is essential for maintaining their health and preventing related diseases.

Methods: Analytical descriptive cross-sectional study assessed the prevalence and characteristics of MetS among 750 office employees (75 female, 675 male) aged 22 to 96. Data were collected via questionnaires and health examinations.

Results: Among the 750 officials in Ca Mau, the obesity rate is 45.6%, higher in the working group (49.0%) compared to the retired group (42.3%). The prevalence of MetS is 38.8%, higher in the retired group (43.4%) and among men (41.3%). Elevated triglycerides (61.9%) and high blood sugar are more common in the

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Khoa Y, Bộ môn Hóa sinh

²Bệnh viện Thống Nhất, TP. HCM, Khoa Hóa sinh

³Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Khoa Điều dưỡng và Kỹ thuật Y học

⁴Bệnh viện Đa khoa Cà Mau

Chịu trách nhiệm chính: Đường Thị Hồng Diệp
SĐT: 0989369390

Email: duongthihongdiep@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 6.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.8.2024

Ngày duyệt bài: 23.8.2024

Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Nghiêm Luật

working group. Additionally, 32.9% of officials smoke, 81.1% drink alcohol, and 92.4% engage in light physical activity. Those who do not exercise regularly have a higher MetS rate (57.9%) compared to those who exercise regularly (37.2%), with a significant difference ($p < 0.05$, OR = 2.325).

Conclusions: MetS affects 38.8% of the sample. Regular physical activity is significantly associated with a lower prevalence of MetS, while smoking and alcohol consumption show no significant association.

Keywords: metabolic syndrome, smoking, alcohol, physical activity, dietary habits.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng chuyển hóa (HCCH) là tập hợp các triệu chứng làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch và đái tháo đường týp 2, bao gồm béo phì, rối loạn lipid máu, tăng đường huyết và tăng huyết áp [2]. Sự xuất hiện của HCCH bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn uống, mức độ hoạt động thể chất và các yếu tố di truyền [6,5]. Tỷ lệ hiện mắc HCCH gộp trong dân số trưởng thành ở Việt Nam theo tiêu chuẩn Liên đoàn đái tháo đường thế giới (IDF) 2005 là 18,24% [3].

Tại Việt Nam, mặc dù HCCH phổ biến ở nhiều nhóm dân cư nhưng ít có nghiên cứu tập trung vào cán bộ đương nhiệm và đã nghỉ hưu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện từ tháng 10/2022 đến tháng 4/2023 tại Khoa Nội, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Cà Mau.

2.2. Đối tượng nghiên cứu: Cán bộ đương chức và về hưu đến khám và điều trị tại Khoa nội cán bộ Bệnh viện Cà Mau trong khoảng thời gian trên.

2.3. Tiêu chí loại trừ: Người mắc các bệnh: xơ gan, suy thận mãn tính; bệnh nhân điều trị corticosteroid kéo dài (>1 tháng).

2.4. Cỡ mẫu: Xác định dựa trên tỷ lệ mắc HCCH 29,4% từ nghiên cứu của Nguyễn Văn Thành (2013) [1]. Dự phòng cho mất mẫu 10%, kích thước mẫu cuối cùng là 716 người.

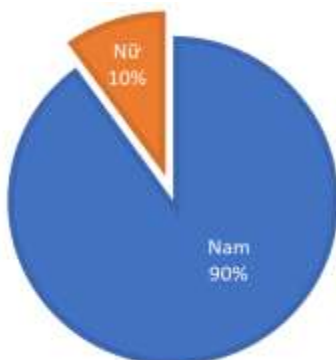
2.5. Phương pháp thu thập dữ liệu: Thực hiện phỏng vấn trực tiếp sử dụng bảng câu hỏi về thói quen ăn uống, nghề nghiệp, hoạt động thể chất và khám kiểm tra sức khỏe (chỉ số nhân trắc, huyết áp, xét nghiệm máu). Tỷ lệ và đặc điểm HCCH được xác định theo tiêu chí IDF-2005 khi thỏa mãn ít nhất 3 trong 5 tiêu chí sau: béo phì trung tâm, tăng Triglyceride, giảm HDL-Cholesterol, tăng huyết áp, hoặc tăng đường huyết lúc đói.

2.6. Phân tích dữ liệu: Dữ liệu được thu thập bằng Microsoft Excel và phân tích bằng SPSS 22.0. Tỷ lệ phần trăm cho biến định tính được so sánh bằng kiểm định χ^2 , trong khi biến định lượng được so sánh bằng kiểm định T.

2.7. Tuyên bố đạo đức: Nghiên cứu đã được hội đồng Y đức Đại học Y dược TP HCM phê duyệt (số 783/HĐĐĐ-ĐHYD, ký ngày 26/10/2022). Tất cả thông tin đã được mã hóa và bảo vệ an toàn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên 750 đối tượng thuộc diện quản lý của cán bộ Tỉnh ủy tỉnh Cà Mau. Trong đó, 10% là nữ và 90% là nam, như minh họa trong Biểu đồ 1. Ngoài ra, 48,7% số người tham gia hiện đang tại chức, trong khi 51,3% đã về hưu, như thể hiện trong Biểu đồ 2.



Biểu đồ 1: Tỷ lệ giới tính của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 2: Tỷ lệ cán bộ đương chức và về hưu được đưa vào nghiên cứu

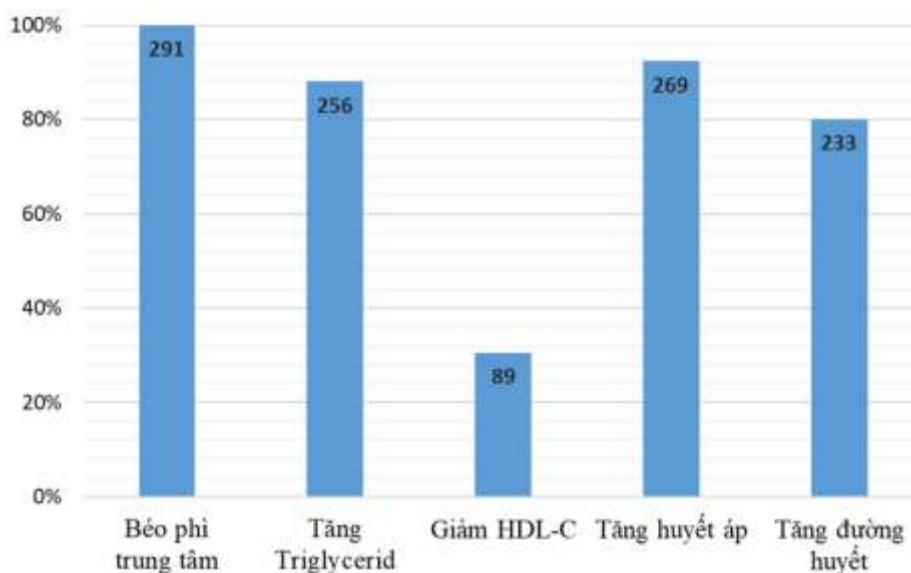
Bảng 1: Đặc tính của các thành phần của hội chứng chuyển hóa của các cán bộ đương chức và về hưu trong nghiên cứu

Đặc tính	Tổng N=750 (%)	Đương chức N=365 (%)	Về hưu N=385 (%)	Giá trị p
Tuổi (Năm)				
< 60	363 (48,4)	-	-	-
≥ 60	387 (51,6)	-	-	-
Giới				
Nam	675 (90,0)	324 (48,0)	351 (52,0)	-
Nữ	75 (10,0)	41 (54,7)	34 (45,3)	-
BMI				
Thừa cân	186 (24,8)	95 (26,0)	91 (23,6)	0,056
Béo phì	342 (45,6)	179 (49,0)	163 (42,3)	
Chu vi vòng bụng				
Nam (≥90 cm)	306 (45,3)	139 (42,9)	167 (47,6)	0,223
Nữ (≥ 80cm)	21 (28,0)	10 (24,4)	11 (32,4)	0,045
Tăng Cholesterol (>5,2 mmol/L)	356 (47,5)	185 (50,7)	171 (44,4)	0,086
Tăng Triglyceride (>1,7 mmol/L)	464 (61,9)	240 (65,8)	224 (58,2)	0,033
Giảm HDL-C (Nam <0,9 mmol/L;	155 (20,7)	59 (16,2)	96 (24,9)	0,003

Nữ <1,1mmol/L)				
Tăng LDL-C (>3,4 mmol/L)	458 (61,1)	235 (64,4)	223 (57,9)	0,07
Tăng đường huyết ($\geq 5,6$ mmol/L)	402 (53,6)	214 (58,6)	188 (48,8)	0,007
Tăng huyết áp ($\geq 130/85$ mmHg)	285 (38,0)	95 (26,0)	190 (49,4)	<0,001
Bệnh tiểu đường	60 (8,0)	15 (4,1)	45 (11,7)	<0,001
Bệnh tim mạch	90 (12,0)	14 (3,8)	76 (19,7)	<0,001
Thói quen ăn uống				
Ăn nhiều đạm	511(68,1)	274 (75,1)	237 (61,6)	<0,001
Ăn nhiều rau, ngũ cốc	676 (90,1)	329 (90,1)	347 (90,1)	0,997
Ăn nhiều dầu mỡ	172 (22,9)	106 (29,0)	66 (17,1)	<0,001
Ăn nhiều đường, thức ăn ngọt (bánh, kẹo...)	293 (39,1)	141 (38,6)	152 (39,5)	0,811
Ăn mặn	365 (48,9)	217 (59,6)	150 (39,0)	<0,001
Hút thuốc lá	247 (32,9)	128 (35,1)	119 (30,9)	0,226
Uống rượu/bia (12 tháng qua)	608 (81,1)	344 (94,2)	264 (68,6)	<0,001
Vận động thể lực				
Mức độ nhẹ	693 (92,4)	331 (90,7)	362 (94,0)	0,084
Mức độ vừa phải	181 (24,1)	156 (42,7)	25 (6,5)	<0,001
Mức độ nặng	95 (12,7)	83 (22,7)	12 (3,1)	<0,001

Trong nghiên cứu, 24,8% đối tượng bị thừa cân và 45,6% bị béo phì. Tỷ lệ béo phì cao hơn ở nhóm đương chức (49,0%) so với nhóm nghỉ hưu (42,3%). 28% phụ nữ có chu vi vòng bụng ≥ 80 cm, với sự khác biệt có ý

nghĩa giữa nhóm đương chức và nghỉ hưu (24,4% so với 32,4%, $p < 0,05$). Ở nam giới, 45,3% có chu vi vòng bụng ≥ 90 cm, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm ($p=0,223$).



Biểu đồ 3: Sự phân bố các thành phần trong HCCH giữa những cán bộ mắc HCCH (n=291)

Trong Biểu đồ 3, Béo phì trung tâm có tỷ lệ lưu hành cao nhất trong số các thành phần HCCH ở mức 100% (n=291), trong khi tỷ lệ lưu hành thấp nhất được thấy ở giảm HDL-C ở mức 30,6% (n=89).

Bảng 2: Yếu tố nguy cơ của HCCH liên quan đến thói quen ăn uống, chế độ luyện tập thể lực và hút thuốc (n = 291)

		HCCH		OR (95% khoảng tin cậy)	Giá trị p
		Có (%)	Không (%)		
Công việc hiện tại	Về hưu	167 (43,4)	218 (56,6)	1,489 (1,108 – 2,001)	0,008
	Đương chức	124 (34,0)	241 (66,0)		
Giới	Nam	279 (41,3)	396 (58,7)	3,699 (1,958 – 6,987)	<0,001
	Nữ	12 (16,0)	63 (84,0)		
Tuổi	≥60	168 (43,4)	219 (56,6)	1,497 (1,113 – 2,012)	0,007
	<60	123 (33,9)	240 (66,1)		
Ăn nhiều đạm	Có	191 (37,4)	320 (62,6)	0,83 (0,606-1,135)	0,242
	Không	100 (41,8)	139 (58,2)		
Ăn nhiều rau, ngũ cốc	Có	217 (34,4)	413 (65,6)	1,02 (0,638-1,716)	0,858
	Không	74 (61,7)	46 (38,3)		
Chế độ ăn nhiều dầu mỡ	Có	60 (34,9)	112 (65,1)	0,80 (0,654-1,148)	0,230
	Không	231 (40,0)	347 (60,0)		
Ăn nhiều đường, thức ăn ngọt (bánh, kẹo...)	Có	105 (35,8)	188 (64,2)	0,81 (0,601-1,102)	0,182
	Không	186 (40,7)	271 (59,3)		
Ăn mặn	Có	141 (38,4)	226 (61,6)	0,97 (0,722-1,300)	0,834
	Không	150 (39,2)	233 (60,8)		
Hút thuốc	Có	86 (34,8)	161 (65,2)	0,78 (0,566-1,066)	0,117
	Không	205 (40,8)	298 (59,2)		
Uống rượu bia (12 tháng qua)	Có	237 (39,0)	371 (61,0)	1,04 (0,564-1,341)	0,345
	Không	54 (38,0)	88 (62,0)		
Vận động thể lực mức độ nhẹ	Có	258 (37,2)	435 (62,8)	2,325 (1,340-4,016)	0,002
	Không	33 (57,9)	24 (42,1)		
Vận động thể lực mức độ trung bình	Có	70 (38,7)	111 (61,3)	0,9 (0,704-1,400)	0,968
	Không	221 (38,8)	348 (61,2)		
Vận động thể lực mức độ nặng	Có	38 (40,0)	57 (60,0)	1,06 (0,683-1,644)	0,797
	Không	253 (38,6)	402 (61,4)		

Bảng 2 cho thấy tỷ lệ mắc HCCH ở cán bộ về hưu (43,4%) cao hơn so với cán bộ đương chức (34,0%), với OR là 1,489 và $p < 0,05$. Nam giới có tỷ lệ mắc HCCH (41,3%) cao hơn nữ giới (16,0%), với OR là 3,699 và $p < 0,001$.

Bảng 3: Tỷ lệ hội chứng chuyển hóa theo số thành tố (Tiêu chuẩn chẩn đoán của IDF năm 2005)

Thành tố HCCH	Tỷ lệ (%)
3 thành tố	31,6
4 thành tố	45,7
5 thành tố	22,7
Tổng	100

Tỷ lệ kết hợp các thành tố trong hội chứng chuyển hóa thường gặp nhất là 4 thành tố (45,7%), kế tiếp là 3 thành tố (31,6%), 5 thành tố chiếm ít nhất 22,7%.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này khảo sát 750 cán bộ thuộc Tỉnh ủy Cà Mau. Độ tuổi người tham gia dao động từ 22 đến 96 tuổi, với tuổi trung bình là $61,25 \pm 11,90$, nam giới chiếm 90% và nữ giới chiếm 10%, phản ánh đúng cơ cấu nhân khẩu sự nam giới chiếm phần lớn lực lượng lao động hiện tại của tỉnh.

Theo Hiệp hội Đái tháo đường Quốc tế, béo phì là nguyên nhân chính dẫn đến sự gia tăng tỷ lệ mắc HCCH trong cộng đồng. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ béo phì là 45,6%, cao hơn ở những người đương chức so với người đã về hưu, phù hợp với nghiên cứu của Yan-Hong He (2009), người báo cáo tỷ lệ béo phì là 44,6% ở những người từ 40 tuổi trở lên [4].

Bảng 1 cho thấy sự khác biệt về các chỉ số sinh hóa máu giữa các cán bộ đương chức và đã về hưu. Tăng Triglyceride máu là tình trạng phổ biến nhất (61,9%), trong khi giảm HDL-C là ít phổ biến nhất (20,7%). Những kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Wen J (2018), người quan sát thấy tình trạng tăng Triglyceride, tăng LDL-C và giảm HDL-C ở những người mắc bệnh thận mãn tính [7].

Bảng 2 trình bày các yếu tố nguy cơ của HCCH liên quan đến thói quen ăn uống, tập thể dục và hút thuốc, với sự khác biệt có ý

nghĩa thống kê giữa nhóm đương chức và về hưu với giá trị $p < 0,05$.

Theo tiêu chuẩn chẩn đoán IDF-2005, béo phì trung tâm là một tiêu chí quan trọng để chẩn đoán HCCH. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 291 cá nhân (38,8% mẫu) được chẩn đoán mắc HCCH và tất cả đều bị béo phì trung tâm. Các yếu tố phổ biến nhất đi kèm với HCCH là tăng Triglyceride và tăng huyết áp. Sự phân bố các trường hợp HCCH gồm 4 thành tố chiếm 45,7%, 3 thành tố chiếm 31,6% và 5 thành tố chiếm 22,7% (Bảng 3). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Sayuki (2009) [5]. Sự hiện diện của nhiều thành tố HCCH là yếu tố dự đoán các biến chứng tim mạch, làm tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân.

Bảng 2 cho thấy có mối liên hệ đáng kể giữa tập thể dục nhẹ và HCCH. Tỷ lệ cá nhân bị HCCH tham gia tập thể dục nhẹ là 37,2%, trong khi những người không có hoạt động thể lực có tỷ lệ mắc HCCH cao hơn ở mức 57,9%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$, OR = 2,325). Không có mối quan hệ đáng kể nào được tìm thấy giữa tiêu thụ rượu/bia cao, hút thuốc và chế độ ăn nhiều protein, muối và chất béo với HCCH trong nghiên cứu của chúng tôi. Điều này phù hợp với phát hiện của Sayuri Katano (2010), cho thấy mối liên hệ nghịch đảo giữa hoạt động thể chất vừa phải và số lượng các thành tố chẩn đoán HCCH, trong khi hút thuốc không liên quan [5]. Tuy nhiên, nghiên cứu năm 2014 của Min Yu chỉ ra rằng hút thuốc và

uống rượu có liên quan đến tỷ lệ mắc HCCH cao hơn, cho thấy các tương tác tiềm ẩn giữa hút thuốc và uống rượu đối với nguy cơ HCCH, đặc biệt là ở nam giới Trung Quốc [8].

V. KẾT LUẬN

Theo tiêu chí IDF-2005, tỷ lệ HCCH trong nghiên cứu là 38,8%. Các thành tố phổ biến nhất ở cán bộ có HCCH là béo bụng trung tâm (100%), cao huyết áp (92,4%) và tăng Triglyceride (88,0%). Sự kết hợp các thành tố cho thấy 31,6% có 3 yếu tố, 45,7% có 4 yếu tố, và 22,7% có đủ 5 yếu tố. Tỷ lệ mắc HCCH cao hơn ở những người không hoạt động thể lực (57,9%) so với người tập thể dục thường xuyên (37,2%), nhấn mạnh tầm quan trọng của hoạt động thể lực.

VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi chân thành cảm ơn Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Cà Mau đã tạo điều kiện cho chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Thành, Nguyễn Đức Công & Trương Thiện Niêm, "Đặc điểm Hội chứng chuyển hóa ở đối tượng cán bộ thuộc diện quản lý của Ban bảo vệ chăm sóc sức khỏe cán bộ tỉnh Bạc Liêu", (2013), Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 17(3), 104-107.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
3. Anh Dang Kim, Huong Le Thi, Giang Nguyen Thu, Abdullah A. Mamun, Khanh Do Nam, Lan Nguyen Thi Huong, Phong Thai K, Dung Phung. Prevalence of metabolic syndrome and its related factors among Vietnamese people: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2022;16(4):102477.
4. He Y-H, Jiang G-X, Yang Y, Huang H-E, Li R, Li X-Y, et al. Obesity and its associations with hypertension and type 2 diabetes among Chinese adults age 40 years and over. *Nutrition*. 2009;25(11-12):1143-9.
5. Katano S, Nakamura Y, Nakamura A, Murakami Y, Tanaka T, Nakagawa H, et al. Relationship among physical activity, smoking, drinking and clustering of the metabolic syndrome diagnostic components. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(6):644-50.
6. Santos AC, Ebrahim S, Barros H. Alcohol intake, smoking, sleeping hours, physical activity and the metabolic syndrome. *Prev Med*. 2007;44(4):328-34.
7. Wen J, Chen Y, Huang Y, Lu Y, Liu X, Zhou H, et al. Association of the TG/HDL-C and non-HDL-C/HDL-C ratios with chronic kidney disease in an adult Chinese population. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2018;42(6):1141-54.
8. Yu M, Xu C-X, Zhu H-H, Hu R-Y, Zhang J, Wang H, et al. Associations of cigarette smoking and alcohol consumption with metabolic syndrome in a male Chinese population: a cross-sectional study. *Journal of Epidemiology*. 2014;24(5):361-9.